

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kadcyla 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Kadcyla 160 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kadcyla 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica s praškom za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 100 mg trastuzumab emtanzina. Nakon rekonstitucije jedna bočica s 5 ml otopine sadrži 20 mg/ml trastuzumab emtanzina (vidjeti dio 6.6).

Kadcyla 160 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica s praškom za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 160 mg trastuzumab emtanzina. Nakon rekonstitucije jedna bočica s 8 ml otopine sadrži 20 mg/ml trastuzumab emtanzina (vidjeti dio 6.6).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica od 100 mg sadrži 1,38 mg natrija i 1,1 mg polisorbata 20.

Jedna bočica od 160 mg sadrži 2,24 mg natrija i 1,7 mg polisorbata 20.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Trastuzumab emtanzin je konjugat protutijela i lijeka koji sadrži trastuzumab, humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo proizvedeno u kulturi stanica sisavaca (jajnika kineskog hrčka) u suspenziji, kovalentno povezano s DM1, inhibitorom mikrotubula, preko stabilne tioeterske poveznice MCC (4-[N-maleimidometil] cikloheksan-1-karboksilat).

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Liofilizirani prašak bijele do bjelkaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rani rak dojke

Kadcyla je u monoterapiji indicirana za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke koji imaju rezidualnu invazivnu bolest, u dojci i/ili limfnim čvorovima, nakon neoadjuvantne terapije utemeljene na taksanu i ciljane HER2 terapije.

Metastatski rak dojke

Kadcyla je u monoterapiji indicirana za liječenje odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim, neoperabilnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke koji su prethodno primali trastuzumab i taksan, odvojeno ili u kombinaciji. Bolesnici su trebali ili:

- prethodno primali terapiju za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest, ili
- imati povrat bolesti tijekom ili unutar šest mjeseci od završetka adjuvantne terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Kadcyła smije propisati samo liječnik, a mora se primjenjivati intravenskom infuzijom pod nadzorom zdravstvenog radnika s iskustvom u liječenju onkoloških bolesnika (tj. zdravstvenog radnika koji zna kako zbrinuti alergijske/anafilaktičke reakcije na infuziju, i to u uvjetima u kojima je trenutno dostupno svo potrebno osoblje i oprema za oživljavanje (vidjeti dio 4.4)) .

Bolesnici liječeni trastuzumab emtanzinom moraju imati HER2 pozitivan tumor, koji se definira imunohistokemijskim rezultatom 3+ ili omjerom $\geq 2,0$ dobivenim *in situ* hibridizacijom (ISH) ili fluorescentnom *in situ* hibridizacijom (FISH) korištenjem „in vitro” dijagnostičkog medicinskog proizvoda s oznakom „CE”. Ako nije dostupan „in vitro” dijagnostički medicinski proizvod s oznakom „CE”, HER2 status treba ocijeniti drugim validiranim testom.

U svrhu sprječavanja pogrešaka zamjene lijekova, važno je provjeriti naljepnicu na bočici kako biste bili sigurni da je lijek koji se priprema i primjenjuje Kadcyła (trastuzumab emtanzin), a ne drugi lijek koji sadrži trastuzumab (npr. trastuzumab ili trastuzumab derukstekan).

Doziranje

Preporučena doza trastuzumab emtanzina je 3,6 mg/kg tjelesne težine, a primjenjuje se intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna (21-dnevni ciklus).

Početna doza primjenjuje se kao 90 minutna intravenska infuzija. Bolesnike je potrebno nadzirati za vrijeme infuzije i najmanje 90 minuta nakon prve infuzije zbog moguće pojave vrućice, zimice ili drugih reakcija povezanih s infuzijom. Mjesto primjene infuzije treba pomno nadzirati zbog mogućeg supkutane ulaska lijeka za vrijeme primjene. Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi odgođene epidermalne ozljede ili nekroze nakon ekstravazacije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)

Ako je bolesnik dobro podnio prethodnu infuziju, sljedeće doze trastuzumab emtanzina mogu se primjenjivati kao 30 minutne infuzije. Bolesnike je potrebno nadzirati za vrijeme infuzije i najmanje 30 minuta nakon infuzije.

Ako se u bolesnika pojave simptomi povezani s infuzijom, potrebno je smanjiti brzinu infuzije trastuzumab emtanzina ili privremeno prekinuti njezinu primjenu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Primjenu trastuzumab emtanzina potrebno je prekinuti u slučaju po život opasnih reakcija na infuziju.

Trajanje liječenja

Rani rak dojke

Bolesnici trebaju primiti ukupno 14 ciklusa liječenja, osim u slučajevima kada dođe do povrata bolesti ili toksičnosti koja se ne može zbrinuti.

Metastatski rak dojke

Bolesnike je potrebno liječiti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Prilagodba doze

Liječenje simptomatskih nuspojava može zahtijevati privremeni prekid liječenja, smanjenje doze ili trajan prekid liječenja trastuzumab emtanzinom, u skladu sa smjernicama koje se navode u tekstu te u Tablicama 1 i 2.

Doza trastuzumab emtanzina ne smije se ponovno povećavati nakon smanjenja doze.

Tablica 1 Raspored smanjenja doze

Raspored smanjivanja doze (početna doza je 3,6 mg/kg)	Doza koju treba primijeniti
Prvo smanjenje doze	3 mg/kg
Drugo smanjenje doze	2,4 mg/kg
Potreba za daljnjim smanjenjem doze	Prekinuti liječenje

Tablica 2 Smjernice za prilagodbu doze

Prilagodbe doze u bolesnika s ranim rakom dojke		
Nuspojava	Težina	Prilagodba liječenja
Trombocitopenija	Stupanj 2 - 3 na dan kada je predviđena primjena terapije (od 25 000 do < 75 000/mm ³)	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti dok se broj trombocita ne vrati na vrijednost stupnja ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), a zatim liječenje treba nastaviti istom dozom. Ako bolesniku treba dvaput odgoditi primjenu doze zbog trombocitopenije, potrebno je razmotriti smanjenje doze za jednu razinu.
	Stupanj 4 u bilo kojem trenutku (< 25 000/mm ³)	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti dok se broj trombocita ne vrati na vrijednost stupnja ≤ 1 (≥ 75 000/mm ³), a zatim dozu treba smanjiti za jednu razinu.
Povišene vrijednosti alanin transaminaze (ALT)	Stupanj 2 - 3 (> 3,0 do ≤ 20 × GGN na dan kada je predviđena primjena terapije)	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti dok se ALT ne vrati na vrijednost stupnja ≤ 1, a zatim dozu treba smanjiti za jednu razinu.
	Stupanj 4 (> 20 × GGN u bilo kojem trenutku)	Prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom.
Povišene vrijednosti aspartat transaminaze (AST)	Stupanj 2 (> 3,0 do ≤ 5 × GGN na dan kada je predviđena primjena terapije)	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti dok se AST ne vrati na vrijednost stupnja ≤ 1, a zatim liječenje treba nastaviti istom dozom.
	Stupanj 3 (> 5 do ≤ 20 × GGN na dan kada je predviđena primjena terapije)	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti dok se AST ne vrati na vrijednost stupnja ≤ 1, a zatim dozu treba smanjiti za jednu razinu.
	Stupanj 4 (> 20 × GGN u bilo kojem trenutku)	Prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom.
Hiperbilirubinemija	Ukupni bilirubin > 1,0 do ≤ 2,0 × GGN na dan kada je predviđena primjena terapije	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti dok se ukupni bilirubin ne vrati na vrijednost ≤ 1,0 × GGN, a zatim dozu treba smanjiti za jednu razinu.
	Ukupni bilirubin > 2 × GGN u bilo kojem trenutku	Prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom.
Oštećenje jetre uzrokovano lijekom	Vrijednosti serumskih transaminaza > 3 × GGN uz ukupni bilirubin > 2 × GGN	Trajno obustaviti liječenje trastuzumab emtanzinom ako ne postoji nijedan drugi vjerojatan uzrok povišenja vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina, npr. jetrena metastaza ili istodobno primijenjeni lijekovi.

Nodularna regenerativna hiperplazija (NRH)	Svi stupnjevi	Trajno obustaviti liječenje trastuzumab emtanzinom.
Periferna neuropatija	Stupanj 3 - 4	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti dok se nuspojava ne ublaži do stupnja ≤ 2 .
Disfunkcija lijeve klijetke	LVEF < 45%	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti. Ponovno procijeniti LVEF unutar 3 tjedna. Ako se potvrdi da je LVEF < 45%, prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom.
	LVEF od 45% do < 50% i smanjenje za ≥ 10 postotnih bodova od početne vrijednosti*	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti. Ponovno procijeniti LVEF unutar 3 tjedna. Ako je LVEF i dalje < 50% i ako se nije vratio na < 10 postotnih bodova razlike od početne vrijednosti, prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom.
	LVEF od 45% do < 50% uz smanjenje za < 10 postotnih bodova od početne vrijednosti*	Nastaviti liječenje trastuzumab emtanzinom. Ponovno procijeniti LVEF unutar 3 tjedna.
	LVEF $\geq 50\%$	Nastaviti liječenje trastuzumab emtanzinom.
Zatajenje srca	Simptomatsko kongestivno zatajenje srca, sistolička disfunkcija lijeve klijetke stupnja 3 - 4 ili zatajenje srca stupnja 3 - 4, odnosno zatajenje srca stupnja 2 uz LVEF < 45%	Prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom.
Plućna toksičnost	Intersticijska bolest pluća ili pneumonitis	Trajno obustaviti liječenje trastuzumab emtanzinom.
Pneumonitis uzrokovan radioterapijom	Stupanj 2	Prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom ako se nuspojava ne povlači uz standardno liječenje.
	Stupanj 3 - 4	Prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom.
Prilagodbe doze u bolesnika s metastatskim rakom dojke		
Nuspojava	Težina	Prilagodba liječenja
Trombocitopenija	Stupanj 3 (od 25 000 do < 50 000/mm ³)	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti dok se broj trombocita ne vrati na vrijednost stupnja ≤ 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$), a zatim liječenje treba nastaviti istom dozom.
	Stupanj 4 (< 25 000/mm ³)	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti dok se broj trombocita ne vrati na vrijednost stupnja ≤ 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$), a zatim dozu treba smanjiti za jednu razinu.

Povišene vrijednosti transaminaza (AST/ALT)	Stupanj 2 ($> 2,5$ do $\leq 5 \times \text{GGN}$)	Nastaviti liječenje istom dozom.
	Stupanj 3 (> 5 do $\leq 20 \times \text{GGN}$)	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti dok se AST/ALT ne vrati na vrijednosti stupnja ≤ 2 , a zatim dozu treba smanjiti za jednu razinu.
	Stupanj 4 ($> 20 \times \text{GGN}$)	Prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom.
Hiperbilirubinemija	Stupanj 2 ($> 1,5$ do $\leq 3 \times \text{GGN}$)	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti dok se ukupni bilirubin ne vrati na vrijednost stupnja ≤ 1 , a zatim liječenje treba nastaviti istom dozom.
	Stupanj 3 (> 3 do $\leq 10 \times \text{GGN}$)	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti dok se ukupni bilirubin ne vrati na vrijednost stupnja ≤ 1 , a zatim dozu treba smanjiti za jednu razinu.
	Stupanj 4 ($> 10 \times \text{GGN}$)	Prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom.
Oštećenje jetre uzrokovano lijekom	Vrijednosti transaminaza u serumu $> 3 \times \text{GGN}$ uz ukupni bilirubin $> 2 \times \text{GGN}$	Trajno obustaviti liječenje trastuzumab emtanzinom ako ne postoji nijedan drugi vjerojatan uzrok povišenja vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina, npr. jetrena metastaza ili istodobno primijenjeni lijekovi.
Nodularna regenerativna hiperplazija (NRH)	Svi stupnjevi	Trajno obustaviti liječenje trastuzumab emtanzinom.
Disfunkcija lijeve klijetke	Simptomatsko kongestivno zatajenje srca	Prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom.
	LVEF $< 40\%$	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti. Ponovno procijeniti LVEF unutar 3 tjedna. Ako se potvrdi da je LVEF $< 40\%$, prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom.
	LVEF od 40% do $\leq 45\%$ uz smanjenje za ≥ 10 postotnih bodova od početne vrijednosti	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti. Ponovno procijeniti LVEF unutar 3 tjedna. Ako se LVEF nije vratio na vrijednost unutar 10 postotnih bodova razlike od početne vrijednosti, prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom.
	LVEF od 40% do $\leq 45\%$ uz smanjenje za < 10 postotnih bodova od početne vrijednosti	Nastaviti liječenje trastuzumab emtanzinom. Ponovno procijeniti LVEF unutar 3 tjedna.
	LVEF $> 45\%$	Nastaviti liječenje trastuzumab emtanzinom.
Periferna neuropatija	Stupanj 3 - 4	Trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti dok se nuspojava ne ublaži do stupnja ≤ 2 .
Plućna toksičnost	Intersticijska bolest pluća ili pneumonitis	Trajno obustaviti liječenje trastuzumab emtanzinom.

ALT = alanin transaminaza; AST = aspartat transaminaza, GGN = gornja granica normale, LVEF (engl. *left ventricular ejection fraction*) = ejekcijska frakcija lijeve klijetke.

* Prije početka liječenja trastuzumab emtanzinom.

Odgođena ili propuštena doza

Ako bolesnik propusti planiranu dozu, potrebno ju je primijeniti što je prije moguće; ne smije se čekati do sljedećeg planiranog ciklusa. Raspored primjene treba prilagoditi tako da se održi 3-tjedni interval između doza. Sljedeću dozu treba primijeniti u skladu s gore navedenim preporukama za doziranje.

Periferna neuropatija

Primjenu trastuzumab emtanzina je potrebno privremeno prekinuti u bolesnika s perifernom neuropatijom stupnja 3 ili 4 do njezina povlačenja na vrijednost $\leq$ stupnja 2. Pri ponovnom uvođenju lijeka možda će trebati razmotriti smanjenje doze u skladu s rasporedom smanjivanja doze (vidjeti Tablicu 1).

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina. Nema dovoljno podataka da bi se ustanovile sigurnost i djelotvornost u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina jer su podaci u toj podskupini ograničeni. Međutim, kod bolesnika u dobi od ≥ 65 godina analiza podskupine od 345 bolesnika iz ispitivanja MO28231 pokazala je tendenciju veće incidencije nuspojava stupnja 3, 4 i 5, ozbiljnih nuspojava i nuspojava koje su dovele do privremenog ili trajnog prekida liječenja, no uz sličnu incidenciju nuspojava stupnja 3 ili većeg koje su klasificirane kao povezane s liječenjem.

Populacijska farmakokinetička analiza upućuje na to da dob nema klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku trastuzumab emtanzina (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebna prilagodba početne doze (vidjeti dio 5.2). Moguća potreba za prilagodbom doze u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ne može se odrediti jer nema dovoljno podataka pa je bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije potrebno pažljivo nadzirati.

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Trastuzumab emtanzin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije zbog poznate hepatotoksičnosti primijećene kod primjene trastuzumab emtanzina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene jer nema relevantne primjene lijeka u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju raka dojke.

Način primjene

Kadcyla je namijenjena za intravensku primjenu. Trastuzumab emtanzin mora rekonstituirati i razrijediti zdravstveni radnik, a lijek se mora primijeniti u obliku intravenske infuzije. Lijek se ne smije primijeniti brzom niti bolusnom intravenskom injekcijom.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

U svrhu sprječavanja pogrešaka zamjene lijekova, važno je provjeriti naljepnicu na bočici kako biste bili sigurni da je lijek koji se priprema i primjenjuje Kadcyła (trastuzumab emtanzin), a ne drugi lijek koji sadrži trastuzumab (npr. trastuzumab ili trastuzumab derukstekan).

Trombocitopenija

Trombocitopenija, ili smanjen broj trombocita, često je prijavljena kod primjene trastuzumab emtanzina te je bila najčešća nuspojava koja je zahtijevala trajan prekid liječenja, smanjenje doze ili privremeni prekid liječenja (vidjeti dio 4.8). U kliničkim su ispitivanjima incidencija i težina trombocitopenije bile veće u bolesnika azijskog podrijetla (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se kontrolirati broj trombocita prije svake doze trastuzumab emtanzina. Bolesnike s trombocitopenijom ($\leq 100\,000/\text{mm}^3$) i bolesnike koji primaju antikoagulantnu terapiju (npr. varfarin, heparin, niskomolekularne heparine) potrebno je pomno nadzirati tijekom liječenja trastuzumab emtanzinom. Trastuzumab emtanzin nije ispitan u bolesnika u kojih je broj trombocita prije početka liječenja bio $\leq 100\,000/\text{mm}^3$. U slučaju smanjenja broja trombocita stupnja 3 ili višeg ($< 50\,000/\text{mm}^3$), trastuzumab emtanzin ne smije se primijeniti dok se broj trombocita ne vrati na vrijednost stupnja 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) (vidjeti dio 4.2).

Krvarenje

Kod primjene trastuzumab emtanzina prijavljeni su slučajevi krvarenja, uključujući krvarenje u središnjem živčanom, dišnom i probavnom sustavu. Neki od tih slučajeva krvarenja imali su smrtni ishod. U nekima od tih opaženih slučajeva bolesnici su imali trombocitopeniju ili su također primali antikoagulantnu ili antiagregacijsku terapiju; u drugim slučajevima nije bilo poznatih dodatnih faktora rizika. Kod primjene tih lijekova potreban je oprez, a kada je njihova istodobna primjena medicinski nužna, treba razmotriti dodatni nadzor bolesnika.

Hepatotoksičnost

Tijekom liječenja trastuzumab emtanzinom u kliničkim ispitivanjima opažena je hepatotoksičnost, prvenstveno u obliku asimptomatskog povećanja koncentracija serumskih transaminaza (transaminitis stupnja 1-4) (vidjeti dio 4.8). Povišenja vrijednosti transaminaza uglavnom su bila prolazna, pri čemu su vršnu vrijednost dosegla 8. dana nakon primjene lijeka, nakon čega su se vratila na stupanj 1 ili niže prije sljedećeg ciklusa. Primijećen je i kumulativan učinak na transaminaze (udio bolesnika s odstupanjima vrijednosti ALT-a/AST-a stupnja 1-2 povećava se sa svakim sljedećim ciklusom).

U bolesnika s povišenim vrijednostima transaminaza stanje se u većini slučajeva poboljšalo do stupnja 1 ili normalnih vrijednosti unutar 30 dana nakon posljednje doze trastuzumab emtanzina (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih trastuzumab emtanzinom primijećeni su ozbiljni poremećaji jetre i žuči, uključujući nodularnu regenerativnu hiperplaziju (NRH) jetre, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom zbog oštećenja jetre izazvanog primjenom lijeka. Na primijećene su slučajeve možda utjecale popratne bolesti i/ili istodobna primjena lijekova s poznatim hepatotoksičnim potencijalom.

Jetrenu funkciju treba nadzirati prije početka liječenja i prije primjene svake doze. Bolesnici kojima su povišene vrijednosti ALT-a na početku liječenja (npr. zbog jetrenih metastaza) mogu imati predispoziciju za oštećenje jetre, uz veći rizik od pojave jetrenog oštećenja stupnja 3-5 ili povišenja vrijednosti testova jetrene funkcije. Smanjenja doze ili prekid liječenja zbog povišenih vrijednosti serumskih transaminaza i ukupnog bilirubina navedeni su u dijelu 4.2.

U bolesnika liječenih trastuzumab emtanzinom biopsijom jetre utvrđeni su slučajevi nodularne regenerativne hiperplazije (NRH) jetre. NRH je rijetko stanje jetre koje karakterizira proširena benigna transformacija jetrenog parenhima u male regenerativne nodule. NRH može izazvati necirotičnu portalnu hipertenziju. Dijagnoza NRH-a može se potvrditi samo histopatološki. Treba uzeti u obzir mogućnost NRH-a u svih bolesnika s kliničkim simptomima portalne hipertenzije i/ili onih na čijoj se snimci jetre dobivenoj kompjuteriziranom tomografijom (CT-om) vide uzorci nalik onima kod ciroze, a koji imaju normalne vrijednosti transaminaza i nemaju drugih manifestacija ciroze. Nakon što se dijagnosticira NRH, liječenje trastuzumab emtanzinom mora se trajno prekinuti.

Trastuzumab emtanzin nije ispitivan u bolesnika koji su prije početka liječenja imali vrijednosti serumskih transaminaza $> 2,5 \times \text{GGN}$ ili vrijednost ukupnog bilirubina $> 1,5 \times \text{GGN}$. Liječenje u bolesnika s vrijednostima serumskih transaminaza $> 3 \times \text{GGN}$ i istodobnom vrijednošću ukupnog bilirubina $> 2 \times \text{GGN}$ mora se trajno prekinuti. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Neurotoksičnost

U kliničkim ispitivanjima trastuzumab emtanzina prijavljena je periferna neuropatija, uglavnom stupnja 1 i pretežno senzorna. Bolesnici s metastatskim rakom dojke koji su na početku ispitivanja imali perifernu neuropatiju stupnja ≥ 3 i bolesnici s ranim rakom dojke koji su na početku ispitivanja imali perifernu neuropatiju stupnja ≥ 2 nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Liječenje trastuzumab emtanzinom potrebno je privremeno prekinuti u bolesnika s perifernom neuropatijom stupnja 3 ili 4 dok se simptomi ne povuku ili poboljšaju na vrijednost stupnja ≤ 2 . Potreban je kontinuiran klinički nadzor bolesnika zbog moguće pojave znakova/simptoma neurotoksičnosti.

Disfunkcija lijeve klijetke

Bolesnici liječeni trastuzumab emtanzinom imaju povećan rizik od razvoja disfunkcije lijeve klijetke. U bolesnika liječenih trastuzumab emtanzinom primijećena je ejekcijska frakcija lijeve klijetke (LVEF) $< 40\%$, pa postoji potencijalan rizik od simptomatskog kongestivnog zatajenja srca (vidjeti dio 4.8).

Općeniti faktori rizika za srčani događaj i faktori utvrđeni u ispitivanjima trastuzumaba u adjuvantnom liječenju raka dojke uključuju veću životnu dob (> 50 godina), niske početne vrijednosti LVEF-a ($< 55\%$), niske vrijednosti LVEF-a prije ili nakon primjene paklitaksela u adjuvantnom liječenju, prethodnu ili istodobnu primjenu antihipertenziva, prethodno liječenje antraciklinima i visok indeks tjelesne mase ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

Prije početka liječenja i također u redovitim razmacima tijekom liječenja (npr. svaka tri mjeseca) treba provoditi standardne testove srčane funkcije (ehokardiogram ili ekvilibrijsku radionuklidnu ventrikulografiju (engl. *multigated acquisition*, MUGA)). U slučajevima disfunkcije lijeve klijetke treba odgoditi primjenu doze ili po potrebi prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.2). U kliničkim ispitivanjima bolesnici su na početku ispitivanja imali LVEF $\geq 50\%$. U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici s kongestivnim zatajenjem srca u anamnezi, ozbiljnom srčanom aritmijom koja zahtijeva liječenje, infarktom miokarda u anamnezi ili nestabilnom anginom unutar 6 mjeseci prije randomizacije, kao ni bolesnici koji su u tom trenutku imali dispneju u mirovanju zbog uznapredovale zloćudne bolesti. U jednom opservacijskom ispitivanju (BO39807) liječenja u kliničkoj praksi provedenom u bolesnika s metastatskim rakom dojke kojima je početni LVEF iznosio 40 - 49% zabilježeni su događaji pada LVEF-a za $> 10\%$ od početne vrijednosti i/ili slučajevi kongestivnog zatajenja srca. Odluka o primjeni trastuzumab emtanzina u bolesnika s metastatskim rakom dojke i niskim LVEF-om smije se donijeti tek nakon pažljive ocjene koristi i rizika te je u tih bolesnika potrebno pažljivo nadzirati srčanu funkciju (vidjeti dio 4.8).

Plućna toksičnost

U kliničkim ispitivanjima trastuzumab emtanzina prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća, uključujući pneumonitis, od kojih su neki doveli do sindroma akutnog respiratornog distresa ili smrti (vidjeti dio 4.8). Znakovi i simptomi uključuju dispneju, kašalj, umor i plućne infiltrate.

Preporučuje se trajno prekinuti liječenje trastuzumab emtanzinom u bolesnika u kojih se dijagnosticiraju intersticijska bolest pluća ili pneumonitis, uz izuzetak radijacijskog pneumonitisa kod adjuvantnog liječenja. U tom slučaju liječenje trastuzumab emtanzinom treba trajno prekinuti kada se radi o događaju stupnja ≥ 3 ili događaju stupnja 2 koji ne odgovara na standardno liječenje (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s dispnejom u mirovanju zbog komplikacija povezanih s uznapredovalom zloćudnom bolešću, bolesnika s popratnim bolestima i onih koji istodobno primaju radioterapiju pluća može postojati povećan rizik plućnih događaja.

Reakcije povezane s infuzijom

Liječenje trastuzumab emtanzinom nije ispitivano u bolesnika kojima je trajno prekinuto liječenje trastuzumabom zbog reakcija povezanih s infuzijom; u tih se bolesnika liječenje ne preporučuje. Bolesnike je potrebno pomno nadzirati zbog moguće pojave reakcija povezanih s infuzijom, osobito tijekom prve infuzije.

U kliničkim su ispitivanjima prijavljene reakcije povezane s infuzijom (uzrokovane otpuštanjem citokina), koje karakterizira jedan ili više sljedećih simptoma: navale crvenila, zimica, pireksija, dispneja, hipotenzija, piskanje pri disanju, bronhospazam i tahikardija. Ti simptomi općenito nisu bili teški (vidjeti dio 4.8). U većine bolesnika te su se reakcije povukle unutar nekoliko sati do jednoga dana po završetku infuzije. Liječenje je potrebno privremeno prekinuti u bolesnika s teškom reakcijom povezanom s infuzijom do povlačenja znakova i simptoma. Razmatranje ponovnog liječenja treba temeljiti na kliničkoj ocjeni težine reakcije. Liječenje se mora trajno prekinuti u slučaju po život opasne reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.2).

Reakcije preosjetljivosti

Liječenje trastuzumab emtanzinom nije ispitivano u bolesnika kojima je trajno prekinuto liječenje trastuzumabom zbog preosjetljivosti; u tih se bolesnika ne preporučuje liječenje trastuzumab emtanzinom.

Bolesnike je potrebno pomno nadzirati zbog moguće pojave reakcija preosjetljivosti/alergijskih reakcija, koje se klinički mogu manifestirati jednako kao i reakcije povezane s infuzijom. U kliničkim ispitivanjima trastuzumab emtanzina primijećene su ozbiljne anafilaktičke reakcije. Lijekovi za liječenje takvih reakcija te oprema za hitne intervencije moraju biti na raspolaganju za trenutnu uporabu. U slučaju prave reakcije preosjetljivosti (kod koje se težina reakcije povećava sa svakom sljedećom infuzijom), liječenje trastuzumab emtanzinom mora se trajno prekinuti.

Reakcije na mjestu primjene injekcije

Ekstravazacija trastuzumab emtanzina tijekom intravenske injekcije može uzrokovati lokalnu bol. U iznimnim slučajevima može doći do teške lezije tkiva i epidermalne nekroze. Ako dođe do ekstravazacije, infuziju je potrebno odmah prekinuti te se bolesnika mora redovito pregledavati s obzirom na to da tijekom nekoliko dana ili tjedana nakon infuzije može doći do nekroze.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 1,1 mg polisorbata 20 u jednoj bočici od 100 mg i 1,7 mg polisorbata 20 u jednoj bočici od 160 mg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija.

In vitro ispitivanja metabolizma na mikrosomima ljudske jetre ukazuju na to da se DM1, sastojak trastuzumab emtanzina, metabolizira uglavnom putem CYP3A4 i u manjoj mjeri putem CYP3A5. Treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, klaritromicina, atazanavira, indinavira, nefazodona, nelfinavira, ritonavira, sakvinavira, telitromicina i

vorikonazola) s trastuzumab emtanzinom zbog moguće povećane izloženosti DM1 i toksičnosti. Treba razmotriti primjenu nekog drugog lijeka koji ima minimalan ili nikakav potencijal za inhibiciju CYP3A4. Ako je istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4 neizbježna, treba, kad je to moguće, razmisliti o odgađanju liječenja trastuzumab emtanzinom dok se snažni inhibitori CYP3A4 ne izluče iz cirkulacije (približno 3 poluvremena eliminacije inhibitora). Ako se istodobna primjena snažnog inhibitora CYP3A4 i trastuzumab emtanzina ne može odgoditi, bolesnike je potrebno pomno nadzirati zbog moguće pojave nuspojava.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja trastuzumab emtanzinom i još najmanje 7 mjeseci nakon posljednje doze trastuzumab emtanzina. Bolesnici muškog spola čije su partnerice u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja trastuzumab emtanzinom i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze trastuzumab emtanzina.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni trastuzumab emtanzina u trudnica. Trastuzumab, sastojak trastuzumab emtanzina, može uzrokovati oštećenje ili smrt ploda kada se primjenjuje u trudnica. Nakon stavljanja lijeka u promet, u trudnica koje su primale trastuzumab prijavljeni su slučajevi oligohidramniona, od kojih su neki bili povezani sa smrtonosnom hipoplazijom pluća. Istraživanja na životinjama u kojima se ispitivao maitanzin, blisko srodan kemijski spoj koji pripada istoj skupini maitanzinoida kao i DM1, upućuju na to da se može očekivati teratogeno i potencijalno embriotoksično djelovanje DM1, citotoksičnog sastojka trastuzumab emtanzina koji inhibira mikrotubule (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se primjena trastuzumab emtanzina u trudnica, a žene je potrebno informirati o mogućim štetnim učincima na plod prije nego što zatrudne. Žene koje zatrudne moraju se odmah obratiti svome liječniku. Ako se trudnica liječi trastuzumab emtanzinom, preporučuje se da je pomno nadzire multidisciplinarni tim.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se trastuzumab emtanzin u majčino mlijeko. Budući da se mnogi lijekovi izlučuju u majčino mlijeko i s obzirom na mogućnost teških nuspojava u dojenčadi, žene moraju prekinuti dojenje prije početka liječenja trastuzumab emtanzinom. Žene mogu početi dojiti 7 mjeseci nakon završetka liječenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti trastuzumab emtanzina.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Trastuzumab emtanzin malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nije poznat značaj prijavljenih nuspojava poput umora, glavobolje, omaglice i zamagljenog vida na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima u kojih se pojave reakcije povezane s infuzijom (navale crvenila, zimica, pireksija, dispneja, hipotenzija, piskanje pri disanju, bronhospazam i tahikardija) treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost trastuzumab emtanzina ocijenjena je u 2611 bolesnika s rakom dojke u kliničkim ispitivanjima. U toj populaciji bolesnika:

- najčešće ozbiljne nuspojave na lijek ($> 0,5\%$ bolesnika) bile su krvarenje, pireksija, trombocitopenija, dispneja, bol u abdomenu, bol u mišićno-koštanom sustavu i povraćanje.
- najčešće nuspojave ($\geq 25\%$) trastuzumab emtanzina bile su mučnina, umor, bol u mišićno-koštanom sustavu, krvarenje, glavobolja, povišene vrijednosti transaminaza i trombocitopenija i periferna neuropatija. Većina prijavljenih nuspojava lijeka bila je stupnja težine 1 ili 2.
- najčešće nuspojave lijeka stupnja ≥ 3 ($> 2\%$) prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE) bile su trombocitopenija, povišene vrijednosti transaminaza, anemija, neutropenija, umor i hipokalijemija.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave lijeka u 2611 bolesnika liječenih trastuzumab emtanzinom prikazane su u Tablici 3. Nuspojave lijeka u nastavku su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti i klase organskog sustava nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Nuspojave na lijek prijavljivane su koristeći se NCI-CTCAE kriterijima za ocjenu toksičnosti.

Tablica 3 Tablični prikaz nuspojava u bolesnika liječenih trastuzumab emtanzinom u kliničkim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcije mokraćnih puteva
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	trombocitopenija, anemija
	često	neutropenija, leukopenija
Poremećaji imunološkog sustava	često	preosjetljivost na lijek
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	hipokalijemija
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	periferna neuropatija, glavobolja
	često	omaglica, disgeuzija, poremećaj pamćenja
Poremećaji oka	često	suhoća oka, konjunktivitis, zamagljen vid, pojačano suzenje
Srčani poremećaji	često	disfunkcija lijeve klijetke
Krvožilni poremećaji	vrlo često	krvarenje
	često	hipertenzija
	vrlo često	epistaksa, kašalj, dispneja
	manje često	pneumonitis (intersticijska bolest pluća)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	stomatitis, proljev, povraćanje, mučnina, konstipacija, suha usta, bol u abdomenu
	često	dispepsija, krvarenje iz gingiva
Poremećaji jetre i žuči	vrlo često	povišene vrijednosti transaminaza
	često	povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, povišene vrijednosti bilirubina u krvi
	manje često	hepatotoksičnost, nodularna regenerativna hiperplazija, portalna hipertenzija
	rijetko	zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip, pruritus, alopecija, poremećaj noktiju, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	bol u mišićno-koštanom sustavu, artralgijska, mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor, pireksija, astenija
	često	periferni edem, zimica
	manje često	ekstravazacija na mjestu injekcije
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	često	reakcije povezane s infuzijom
	manje često	radijacijski pneumonitis

U Tablici 3 prikazani su objedinjeni podaci prikupljeni tijekom cjelokupnog razdoblja liječenja u ispitivanjima kod metastatskog raka dojke (N = 1871; medijan broja ciklusa liječenja trastuzumab emtanzinom iznosio je 10) i u ispitivanju KATHERINE (N = 740; medijan broja ciklusa liječenja iznosio je 14).

Opis odabranih nuspojava

Trombocitopenija

Trombocitopenija ili snižen broj trombocita prijavljen je u 24,9% bolesnika u kliničkim ispitivanjima trastuzumab emtanzina kod metastatskog raka dojke i bio je najčešća nuspojava koja je zahtijevala prekid liječenja (2,6%). U kliničkim ispitivanjima primjene trastuzumab emtanzina kod ranog raka dojke trombocitopenija je prijavljena u 28,6% bolesnika te je bila najčešće prijavljena nuspojava među nuspojavama bilo kojeg stupnja i onima stupnja ≥ 3 , kao i najčešća nuspojava koja je zahtijevala trajan prekid liječenja (4,2%), privremeni prekid liječenja i smanjenje doze. U većine bolesnika pojavili su se događaji stupnja 1 ili 2 ($\geq 50\,000/\text{mm}^3$), pri čemu je najniža vrijednost nastupila do 8. dana te se obično poboljšala do stupnja 0 ili 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) do sljedeće planirane doze. U kliničkim su ispitivanjima incidencija i težina trombocitopenije bile veće u bolesnika azijskog podrijetla. Neovisno o rasi, incidencija događaja stupnja 3 ili 4 ($< 50\,000/\text{mm}^3$) iznosila je 8,7% u bolesnika s metastatskim rakom dojke liječenih trastuzumab emtanzinom te 5,7% u bolesnika s ranim rakom dojke. Za prilagodbu doze u slučaju trombocitopenije vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

Krvarenje

U kliničkim ispitivanjima trastuzumab emtanzina kod metastatskog raka dojke slučajevi krvarenja prijavljeni su u 34,8% bolesnika, dok je incidencija slučajeva teškog krvarenja (stupnja ≥ 3) iznosila 2,2%. Među bolesnicima s ranim rakom dojke događaji krvarenja prijavljeni su u 29,2% bolesnika, dok je incidencija događaja teškog krvarenja (stupnja ≥ 3) iznosila 0,4%, uključujući jedan događaj 5. stupnja. U nekima od tih opaženih slučajeva bolesnici su imali trombocitopeniju ili su također primali antikoagulantnu ili antiagregacijsku terapiju; u drugim slučajevima nije bilo poznatih dodatnih faktora rizika. Zabilježeni su slučajevi krvarenja sa smrtnim ishodom i kod metastatskog i kod ranog

raka dojke.

Povišene vrijednosti transaminaza (AST/ALT)

U kliničkim su ispitivanjima tijekom liječenja trastuzumab emtanzinom primijećene povišene vrijednosti transaminaza u serumu (stupnja 1-4) (vidjeti dio 4.4). Povišenja vrijednosti transaminaza uglavnom su bila prolazna. Primijećen je kumulativan učinak trastuzumab emtanzina na transaminaze, koji se obično povlačio nakon prekida liječenja. U kliničkim ispitivanjima kod metastatskog raka dojke povišene vrijednosti transaminaza prijavljene su u 24,2% bolesnika. Povišene vrijednosti AST-a odnosno ALT-a stupnja 3 ili 4 prijavljene su u 4,2% odnosno 2,7% bolesnika s metastatskim rakom dojke, a obično su se javljale u ranijim ciklusima liječenja (1-6). Povišene vrijednosti transaminaza prijavljene su u 32,6% bolesnika s ranim rakom dojke. Povišene vrijednosti transaminaza stupnja 3 i 4 prijavljene su u 1,6% bolesnika s ranim rakom dojke. Jetreni događaji stupnja ≥ 3 obično nisu bili povezani s lošim kliničkim ishodom; vrijednosti izmjerene tijekom kasnijeg praćenja često su pokazivale poboljšanje do raspona vrijednosti koje su bolesniku omogućile da nastavi sudjelovati u ispitivanju i primati ispitivani lijek u istoj ili smanjenoj dozi. Nije primijećena veza između izloženosti (AUC) trastuzumab emtanzinu, vršne koncentracije trastuzumab emtanzina u serumu ($C_{\max}$), ukupne izloženosti (AUC) trastuzumabu ili vrijednosti $C_{\max}$ DM1 i povišenja vrijednosti transaminaza. Za prilagodbu doze u slučaju povišenih vrijednosti transaminaza vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

Disfunkcija lijeve klijetke

U kliničkim ispitivanjima trastuzumab emtanzina kod metastatskog raka dojke disfunkcija lijeve klijetke prijavljena je u 2,2% bolesnika s metastatskim rakom dojke. Većina događaja bila su asimptomatska smanjenja ejekcijske frakcije lijeve klijetke stupnja 1 ili 2. Događaji stupnja 3 ili 4 prijavljeni su u 0,4% bolesnika s metastatskim rakom dojke. U opservacijskom ispitivanju (BO39807) približno 22% (7 od 32) bolesnika s metastatskim rakom dojke kojima je početni LVEF iznosio 40 - 49% i kojima je uvedeno liječenje trastuzumab emtanzinom doživjelo je pad LVEF-a za $> 10\%$ od početne vrijednosti i/ili kongestivno zatajenje srca; većina je tih bolesnika imala druge faktore kardiovaskularnog rizika. Disfunkcija lijeve klijetke javila se u 3,0% bolesnika s ranim rakom dojke, pri čemu su zabilježeni događaji stupnja 3 u 0,5% bolesnika te nijedan događaj većeg stupnja. Za prilagodbe doze u slučaju pada LVEF-a vidjeti Tablicu 2 u dijelu 4.2 i dio 4.4.

Periferna neuropatija

U kliničkim ispitivanjima trastuzumab emtanzina prijavljena je periferna neuropatija, uglavnom stupnja 1 i pretežno senzorna. U bolesnika s metastatskim rakom dojke ukupna je incidencija periferne neuropatije iznosila 29,0%, dok je incidencija događaja stupnja ≥ 2 iznosila 8,6%. U bolesnika s ranim rakom dojke ukupna je incidencija periferne neuropatije iznosila 32,0%, dok je incidencija događaja stupnja ≥ 2 iznosila 10,1%.

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom karakterizira jedan ili više sljedećih simptoma: navale crvenila, zimica, pireksija, dispneja, hipotenzija, piskanje pri disanju, bronhospazam i tahikardija. U kliničkim ispitivanjima trastuzumab emtanzina kod metastatskog raka dojke reakcije povezane s infuzijom prijavljene su u 4,0% bolesnika, pri čemu je prijavljeno šest događaja stupnja 3, a niti jedan stupnja 4. Reakcije povezane s infuzijom prijavljene su u 1,6% bolesnika s ranim rakom dojke, pri čemu nije zabilježen nijedan događaj stupnja 3 ili 4. Reakcije povezane s infuzijom povukle su se unutar nekoliko sati do jednoga dana nakon završetka infuzije. U kliničkim ispitivanjima nije primijećena povezanost s dozom. Za prilagodbu doze u slučaju reakcija povezanih s infuzijom vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

Reakcije preosjetljivosti

U kliničkim ispitivanjima trastuzumab emtanzina kod metastatskog raka dojke preosjetljivost je prijavljena u 2,6% bolesnika, pri čemu je jedan prijavljeni događaj bio stupnja 3 i jedan stupnja 4. Preosjetljivost je prijavljena u 2,7% bolesnika s ranim rakom dojke, pri čemu su zabilježeni događaji stupnja 3 zabilježeni u 0,4% bolesnika te nijedan događaj većeg stupnja. Ukupno je većina reakcija preosjetljivosti bila blage do umjerene težine, a povukla se nakon liječenja. Za prilagodbu doze u slučaju reakcija preosjetljivosti vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

Imunogenost

Kao i svi terapijski proteini, trastuzumab emtanzin može izazvati imuni odgovor. Ukupno su 1243 bolesnika iz sedam kliničkih ispitivanja u više različitih vremenskih točaka testirana na stvaranje antiterapijskih protutijela kao odgovor na trastuzumab emtanzin. Nakon primjene trastuzumab emtanzina, u 5,1% (64/1243) bolesnika nalaz testa na protutijela na trastuzumab emtanzin bio je pozitivan u jednoj ili više vremenskih točaka nakon primjene doze. U ispitivanjima faze I i faze II, 6,4% (24/376) bolesnika imalo je pozitivan nalaz testa na protutijela na trastuzumab emtanzin. U ispitivanju EMILIA (TDM4370g/BO21977) nalaz testa na protutijela na trastuzumab emtanzin bio je pozitivan u 5,2% (24/466) bolesnika, od kojih je njih 13 bilo pozitivno i na neutralizirajuća protutijela. U ispitivanju KATHERINE (BO27938) nalaz testa na protutijela na trastuzumab emtanzin bio je pozitivan u 4,0% (16/401) bolesnika, od kojih je njih 5 bilo pozitivno i na neutralizirajuća protutijela. Zbog male pojavnosti protutijela na lijek nije poznat učinak tih protutijela na farmakokinetiku, farmakodinamiku, sigurnost i/ili učinkovitost trastuzumab emtanzina.

Ekstravazacija

U kliničkim ispitivanjima trastuzumab emtanzina primijećene su reakcije kao posljedica ekstravazacije. Te su reakcije obično bile blage ili umjerene, a uključivale su eritem, osjetljivost na dodir, iritaciju kože, bol ili oticanje na mjestu infuzije. Te su reakcije češće primijećene unutar 24 sata nakon infuzije. Nakon stavljanja lijeka u promet iznimno su primijećeni su slučajevi epidermalne ozljede ili nekroze nakon ekstravazacije, a javili su se unutar nekoliko dana ili tjedana od infuzije. U ovom trenutku nije poznato specifično liječenje u slučaju ekstravazacije trastuzumab emtanzina (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji laboratorijskih vrijednosti

U Tablicama 4 i 5 prikazani su poremećaji laboratorijskih vrijednosti u bolesnika liječenih trastuzumab emtanzinom u kliničkom ispitivanju TDM4370g/BO21977/EMILIA i ispitivanju BO27938/KATHERINE.

Tablica 4 Poremećaji laboratorijskih vrijednosti primijećeni u bolesnika liječenih trastuzumab emtanzinom u ispitivanju TDM4370g/BO21977/EMILIA

Parametar	Trastuzumab emtanzin (N = 490)		
	svi stupnjevi (%)	stupanj 3 (%)	stupanj 4 (%)
Jetreni parametri			
povišene vrijednosti bilirubina	21	< 1	0
povišene vrijednosti AST-a	98	8	< 1
povišene vrijednosti ALT-a	82	5	< 1
Hematološki parametri			
snižene vrijednosti trombocita	85	14	3
snižene vrijednosti hemoglobina	63	5	1
snižene vrijednosti neutrofila	41	4	< 1
Kalij			
snižene vrijednosti kalija	35	3	< 1

Tablica 5 Poremećaji laboratorijskih vrijednosti primijećeni u bolesnika liječenih trastuzumab emtanzinom u ispitivanju BO27938/KATHERINE

Parametar	Trastuzumab emtanzin (N = 740)		
	svi stupnjevi (%)	stupanj 3 (%)	stupanj 4 (%)
Jetreni parametri			
povišene vrijednosti bilirubina	11	0	0
povišene vrijednosti AST-a	79	< 1	0
povišene vrijednosti ALT-a	55	< 1	0
Hematološki parametri			
snižene vrijednosti trombocita	51	4	2
snižene vrijednosti hemoglobina	31	1	0
snižene vrijednosti neutrofila	24	1	0
Kalij			
snižene vrijednosti kalija	26	2	< 1

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema poznatog protulijeka za predoziranje trastuzumab emtanzinom. U slučaju predoziranja bolesnika treba pomno nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje. Kod liječenja trastuzumab emtanzinom prijavljeni su slučajevi predoziranja, većina povezana s trombocitopenijom, a zabilježen je i jedan smrtni slučaj. U slučaju sa smrtnim ishodom bolesnik je greškom primio trastuzumab emtanzin u dozi od 6 mg/kg i umro približno 3 tjedna nakon predoziranja; nije utvrđena uzročna povezanost s trastuzumab emtanzinom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici i imunomodulatori; antineoplastici; monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka; HER2 inhibitori, ATK oznaka: L01FD03

Mehanizam djelovanja

Kadcyla, trastuzumab emtanzin, je konjugat protutijela i lijeka koji ciljano djeluje na HER2, a sadrži trastuzumab, humanizirano IgG1 protutijelo za HER2, kovalentno vezano s inhibitorom mikrotubula DM1 (derivat maitanzina) preko stabilne tioeterske poveznice MCC (4-[N-maleimidometil] cikloheksan-1-karboksilat). Emtanzin se odnosi na kompleks MCC-DM1. Jedna molekula trastuzumaba u prosjeku se konjugira s 3,5 molekula DM1.

Konjugacija DM1 s trastuzumabom čini citotoksični lijek selektivnim za stanice tumora s prekomjernom ekspresijom HER2, čime se povećava unutarstanična isporuka DM1 izravno u zloćudne stanice. Nakon vezanja za HER2, trastuzumab emtanzin se posredstvom receptora internalizira, a zatim ga lizosomi razgrađuju, što dovodi do otpuštanja citotoksičnih katabolita koji sadrže DM1 (prvenstveno lizin-MCC-DM1).

Trastuzumab emtanzin ima mehanizme djelovanja i trastuzumaba i DM1:

- kao i trastuzumab, trastuzumab emtanzin se veže za domenu IV izvanstanične domene receptora HER2 (ECD), ali i za receptore Fcγ te komplement C1q. Osim toga, trastuzumab emtanzin, kao i trastuzumab, inhibira otpuštanje HER2 ECD, inhibira signalizaciju signalnim putem fosfatidilinositol 3-kinaze (PI3-K) te posreduje u stanično posredovanoj citotoksičnosti ovisnoj o protutijelima (engl. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) u stanicama ljudskog raka dojke s prekomjernom ekspresijom HER2.
- DM1, citotoksični sastojak trastuzumab emtanzina, veže se za tubulin. Inhibicijom polimerizacije tubulina, i DM1 i trastuzumab emtanzin zaustavljaju rast stanica u fazi G2/M staničnog ciklusa, što naposljetku dovodi do apoptotske stanične smrti. Rezultati *in vitro* testova citotoksičnosti pokazuju da je DM1 20-200 puta potentniji od taksana i vinka alkaloida.
- MCC poveznica oblikovana je tako da ograničava sistemsko otpuštanje i povećava ciljanu isporuku DM1, što je dokazano detekcijom vrlo niskih razina slobodnog DM1 u plazmi.

Klinička djelotvornost

Rani rak dojke

Ispitivanje BO27938 (KATHERINE)

Ispitivanje BO27938 (KATHERINE) bilo je randomizirano, multicentrično, otvoreno ispitivanje koje je obuhvatilo 1486 bolesnika s HER2 pozitivnim, ranim rakom dojke koji su imali rezidualan invazivni tumor (bolesnici koji nakon završetka preoperativne sistemske terapije koja je uključivala kemoterapiju i HER2 ciljanu terapiju nisu ostvarili patološki potpun odgovor u dojci i/ili aksilarnim limfnim čvorovima). Bolesnici su mogli primiti više od jedne ciljane HER2 terapije. Istodobno s ispitivanim liječenjem bolesnici su primali radioterapiju i/ili hormonsku terapiju u skladu s nacionalnim smjernicama. Uzorci tumora dojke morali su pokazivati prekomjernu ekspresiju HER2, koja se definirala kao imunohistokemijski nalaz 3+ ili omjer amplifikacije $\geq 2,0$ utvrđen *in situ* hibridizacijom (ISH) u centralnom laboratoriju. Bolesnici su bili randomizirani (1:1) za primanje trastuzumaba ili trastuzumab emtanzina. Randomizacija je bila stratificirana prema kliničkom stadiju pri prvom liječničkom pregledu (operabilan ili neoperabilan tumor), statusu hormonskih receptora, preoperativnoj ciljanoj HER2 terapiji (trastuzumab, trastuzumab plus dodatni lijek[ovi] s ciljanim djelovanjem na HER2) i patološkom statusu limfnih čvorova ocijenjenom nakon preoperativne terapije.

Trastuzumab emtanzin primjenjivao se intravenski u dozi od 3,6 mg/kg 1. dana 21-dnevnog ciklusa. Trastuzumab se primjenjivao intravenski u dozi od 6 mg/kg 1. dana 21-dnevnog ciklusa. Bolesnici su primili ukupno 14 ciklusa liječenja trastuzumab emtanzinom ili trastuzumabom, osim u slučajevima kada je došlo do povrata bolesti, povlačenja pristanka ili neprihvatljive toksičnosti, što god je nastupilo prvo. Bolesnici koji su prekinuli liječenje trastuzumab emtanzinom mogli su tijekom preostalog planiranog liječenja u sklopu ispitivanja od najviše 14 ciklusa terapije koja ciljano djeluje na HER2 primiti trastuzumab, ako je to bilo prikladno s obzirom na toksičnost te sukladno odluci ispitivača.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez invazivne bolesti (engl. *Invasive Disease-Free Survival*, IDFS). IDFS se definirao kao vrijeme od datuma randomizacije do prvog nastupa ipsilateralnog recidiva invazivnog tumora dojke, ipsilateralnog lokalnog ili regionalnog recidiva invazivnog raka dojke, recidiva bolesti na udaljenom mjestu, kontralateralnog invazivnog raka dojke ili smrti zbog bilo kojeg uzroka. Dodatne mjere ishoda uključivale su IDFS uključujući drugi primarni rak izvan dojke, preživljenje bez simptoma bolesti (engl. *Disease-free survival*, DFS), ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i razdoblje bez recidiva bolesti na udaljenom mjestu (engl. *distant recurrence-free interval*, DRFI).

Demografske značajke bolesnika i početne tumorske značajke bile su ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je približno 49 godina (raspon: 23 – 80 godina), 72,8% bolesnika bili su

bijelci, njih 8,7% bili su Azijci, a 2,7% bolesnika bili su crnci ili Afroamerikanci. Samo 5 bolesnika nije bilo ženskog spola; 3 su muškarca bila uključena u skupinu liječenja trastuzumabom, a 2 u skupinu koja je primala trastuzumab emtanzin. 22,5% bolesnika uključeno je u ispitivanje u Sjevernoj Americi, njih 54,2% u Europi, a njih 23,3% u ostalim dijelovima svijeta. Prognostičke značajke tumora, uključujući status hormonskih receptora (pozitivan: 72,3%; negativan: 27,7%), klinički stadij pri prvom liječničkom pregledu (neoperabilan: 25,3%; operabilan: 74,8%) te patološki status limfnih čvorova nakon preoperativne terapije (pozitivni: 46,4%; negativni ili neocijenjeni: 53,6%), bile su slične u obje ispitivane skupine.

Većina je bolesnika (76,9%) prethodno primala neoadjuvantni kemoterapijski protokol koji je sadržavao antraciklin. U sklopu neoadjuvantne terapije 19,5% bolesnika je uz trastuzumab primalo još jedan lijek koji ciljano djeluje na HER2. Od tih je bolesnika njih 93,8% primalo pertuzumab. Svi su bolesnici primali taksane u sklopu neoadjuvantne kemoterapije.

U trenutku provedbe primarne analize, u bolesnika koji su primali trastuzumab emtanzin opaženo je statistički značajno poboljšanje IDFS-a u usporedbi s bolesnicima koji su primali trastuzumab, vidjeti Tablicu 6.

Završna deskriptivna analiza IDFS-a provedena je nakon što je opaženo 385 događaja IDFS-a te je pokazala rezultate koji su u skladu s primarnom analizom (HR = 0,54; 95% CI: 0,44 – 0,66, vidjeti Sliku 1. Druga interim analiza OS-a provedena je nakon medijana praćenja od 101 mjeseca te je pokazala statistički značajno poboljšanje OS-a u bolesnika koji su primali trastuzumab emtanzin u odnosu na one koji su primali trastuzumab (nestratificirani HR = 0,66; 95% CI: 0,51 – 0,87; $p = 0,0027$). Vidjeti Tablicu 6 i Sliku 2.

Tablica 6 Sažetak podataka o djelotvornosti iz ispitivanja BO27938 (KATHERINE)

	Trastuzumab N = 743	Trastuzumab emtanzin N = 743
Primarna mjera ishoda		
Preživljenje bez invazivne bolesti (IDFS)^{1,3}		
Broj (%) bolesnika s događajem	165 (22,2%)	91 (12,2%)
HR [95% CI]	0,50 [0,39; 0,64]	
p-vrijednost (log-rang test, nestratificiran)	< 0,0001	
3 -godišnja stopa bez događaja ² , % [95% CI]	77,02 [73,78; 80,26]	88,27 [85,81; 90,72]
Sekundarne mjere ishoda³		
Ukupno preživljenje (OS)⁴		
Broj (%) bolesnika s događajem	126 (17,0%)	89 (12,0%)
HR [95% CI]	0,66 [0,51; 0,87]	
p-vrijednost (log-rang test, nestratificiran)	0,0027	
7 -godišnja stopa preživljenja ² , % [95% CI]	84,4 [81,58; 87,16]	89,1 [86,71; 91,42]
IDFS uključujući drugi primarni rak izvan dojke^{1,5}		
Broj (%) bolesnika s događajem	167 (22,5%)	95 (12,8%)
HR [95% CI]	0,51 [0,40; 0,66]	
p-vrijednost (log-rang test, nestratificiran)	< 0,0001	
3 -godišnja stopa bez događaja ² , % [95% CI]	76,9 [73,65; 80,14]	87,7 [85,18; 90,18]
Preživljenje bez simptoma bolesti (DFS)^{1,5}		
Broj (%) bolesnika s događajem	167 (22,5%)	98 (13,2%)
HR [95% CI]	0,53 [0,41; 0,68]	
p-vrijednost (log-rang test, nestratificiran)	< 0,0001	
3 -godišnja stopa bez događaja ² , % [95% CI]	76,9 [73,65; 80,14]	87,41 [84,88; 89,93]
Razdoblje bez recidiva bolesti na udaljenom mjestu (DRFI)^{1,5}		
Broj (%) bolesnika s događajem	121 (16,3%)	78 (10,5%)
HR [95% CI]	0,60 [0,45; 0,79]	
p-vrijednost (log-rang test, nestratificiran)	0,0003	
3 -godišnja stopa bez događaja ² , % [95% CI]	83,0 [80,10; 85,92]	89,7 [87,37; 92,01]

Objašnjenje kratica (Tablica 6): HR (engl. *hazard ratio*): omjer hazarda; CI (engl. *confidence interval*): interval pouzdanosti

1. Podaci iz primarne analize.

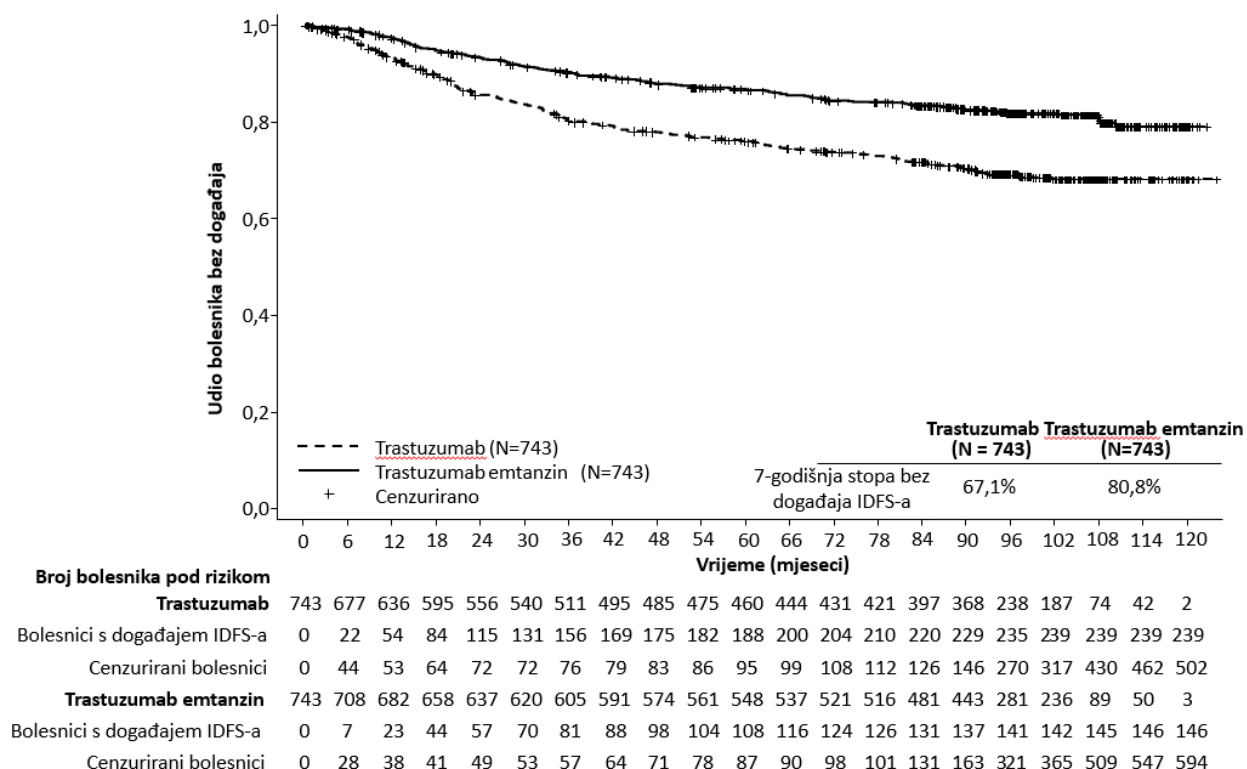
2. 3 -godišnja stopa bez događaja i 7 -godišnja stopa preživljenja temeljile su se na procjenama prema Kaplan-Meierovoj metodi.

3. Za IDFS i OS primijenjeno je hijerarhijsko testiranje.

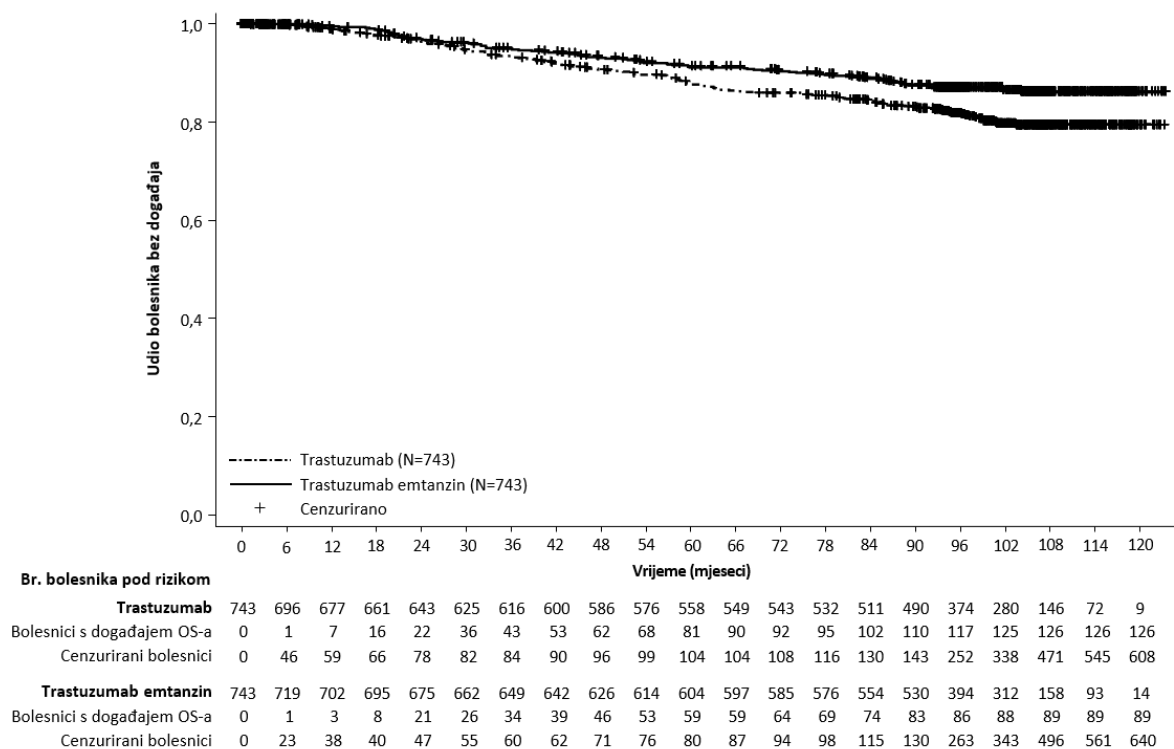
4. Podaci iz druge interim analize OS-a.

5. Te sekundarne mjere ishoda nisu bile prilagođene za multiplicitet.

Slika 1 Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez invazivne bolesti u ispitivanju KATHERINE (analiza ažuriranih podataka)



Slika 2 Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u ispitivanju KATHERINE (analiza ažuriranih podataka)



U ispitivanju KATHERINE opaženi su dosljedni korisni učinci liječenja trastuzumab emtanzinom na IDFS u svim unaprijed specificiranim podskupinama koje su se ocjenjivale, što govori u prilog cjelokupnim rezultatima.

Metastatski rak dojke

TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

Randomizirano, multicentrično, međunarodno, otvoreno kliničko ispitivanje faze III provedeno je u bolesnika s HER2-pozitivnim neoperabilnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke koji su prethodno liječeni taksanom i terapijom temeljenom na trastuzumabu, uključujući bolesnike koji su prethodno liječeni trastuzumabom i taksanom kao adjuvantnom terapijom i u kojih je došlo do povrata bolesti tijekom ili unutar šest mjeseci nakon završetka adjuvantnog liječenja. U ispitivanje su uključeni samo bolesnici koji su imali opći ECOG (engl. Eastern Cooperative Oncology Group) status 0 ili 1. Prije uključivanja u ispitivanje, trebalo je u centralnom laboratoriju potvrditi HER2-pozitivan status uzoraka raka dojke, koji se definirao kao imunohistokemijski rezultat 3+ ili amplifikacija gena utvrđena *in situ* hibridizacijom. Ispitivane skupine bile su dobro uravnotežene s obzirom na početne karakteristike bolesnika i tumora. Bolesnici s liječenim moždanim metastazama mogli su sudjelovati u ispitivanju ako im nije bila potrebna terapija za kontrolu simptoma. Medijan dobi u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala trastuzumab emtanzin iznosio je 53 godine, većina bolesnika bila je ženskoga spola (99,8%) i bijele rase (72%), a njih 57% imalo je bolest pozitivnu na estrogenske i/ili progesteronske receptore. U ispitivanju su se uspoređivale sigurnost i djelotvornost trastuzumab emtanzina sa sigurnošću i djelotvornošću lapatiniba u kombinaciji s kapecitabinom. Ukupno je 991 bolesnik randomiziran u skupinu koja je primala trastuzumab emtanzin ili u skupinu koja je primala lapatinib i kapecitabin na sljedeći način:

- skupina koja je primala trastuzumab emtanzin: 3,6 mg/kg trastuzumab emtanzina intravenski tijekom 30-90 minuta 1. dana 21-dnevnog ciklusa
- kontrolna skupina (lapatinib i kapecitabin): 1250 mg/dan lapatiniba peroralno jedanput na dan tijekom 21-dnevnog ciklusa i 1000 mg/m² kapecitabina peroralno dvaput na dan od 1. do 14. dana 21-dnevnog ciklusa

Dva primarna ishoda ispitivanja za djelotvornost bila su preživljenje bez progresije bolesti (engl. *Progression-free survival*, PFS) prema procjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (engl. *independent review committee*, IRC) te ukupno preživljenje (OS) (vidjeti Tablicu 7 i Slike 3 i 4).

Tijekom ovog kliničkog ispitivanja ocijenjeno je i vrijeme do progresije simptoma, definirano kao smanjenje rezultata za 5 bodova na podljestvici TOI-B (engl. *Trials Outcome Index-Breast*) u sklopu upitnika FACT-B za procjenu kvalitete života (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life*, FACT-B QoL). Promjena od 5 bodova na podljestvici TOI-B smatra se klinički značajnom. Kadcyła je produljila vrijeme do prijave progresije simptoma od strane bolesnika za 7,1 mjesec u usporedbi sa 4,6 mjeseci u kontrolnoj skupini (omjer hazarda 0,796 (0,667; 0,951); p-vrijednost 0,0121). Ovo su podaci iz otvorenog ispitivanja te se ne mogu donijeti čvrsti zaključci.

Tablica 7 Sažetak rezultata djelotvornosti iz ispitivanja TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + kapecitabin n = 496	Trastuzumab emtanzin n = 495
Primarni ishodi		
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema procjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (IRC)		
Broj (%) bolesnika s događajem	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Medijan trajanja PFS-a (mjeseci)	6,4	9,6
Omjer hazarda (stratificiran*)	0,650	
95% CI za omjer hazarda	(0,549; 0,771)	
p-vrijednost (Log-rang test, stratificiran*)	< 0,0001	
Ukupno preživljenje (OS)**		
Broj (%) bolesnika koji su umrli	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Medijan trajanja preživljenja (mjeseci)	25,1	30,9
Omjer hazarda (stratificiran*)	0,682	
95% CI za omjer hazarda	(0,548; 0,849)	
p-vrijednost (Log-rang test*)	0,0006	
Ključni sekundarni ishodi		
PFS prema procjeni ispitivača		
Broj (%) bolesnika s događajem	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Medijan trajanja PFS-a (mjeseci)	5,8	9,4
Omjer hazarda (95% CI)	0,658 (0,560; 0,774)	
p-vrijednost (Log-rang test*)	< 0,0001	
Stopa objektivnog odgovora (ORR)		
Bolesnici s mjerljivom bolešću	389	397
Broj bolesnika s objektivnim odgovorom (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Razlika (95% CI)	12,7% (6,0; 19,4)	
p-vrijednost (Mantel-Haenszelov hi-kvadrat test *)	0,0002	
Trajanje objektivnog odgovora (mjeseci)		
Broj bolesnika s objektivnim odgovorom	120	173
Medijan 95% CI	6,5 (5,5; 7,2)	12,6 (8,4; 20,8)

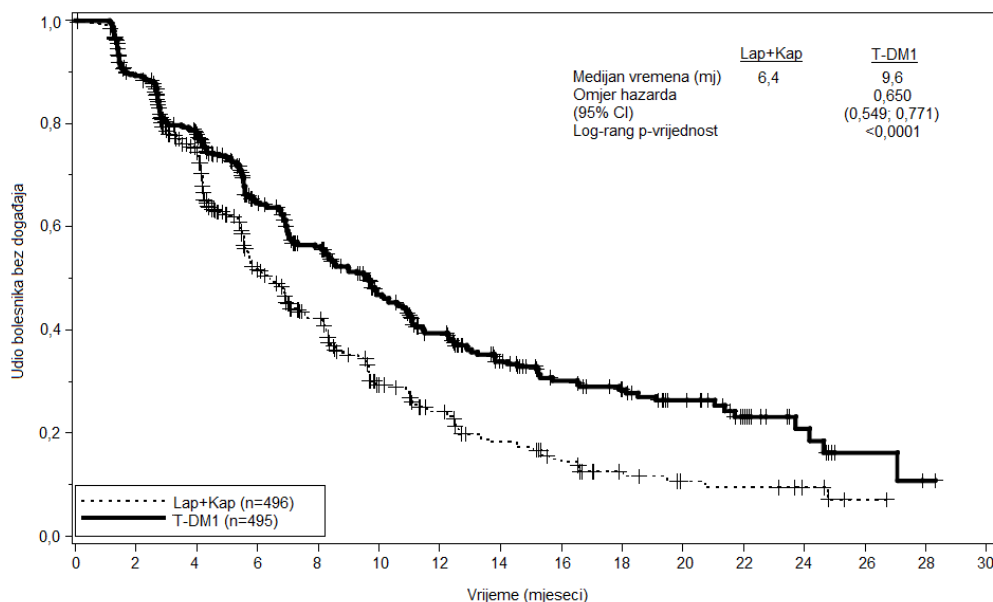
OS: ukupno preživljenje; PFS: preživljenje bez progresije bolesti; ORR: stopa objektivnog odgovora; OR: objektivni odgovor; IRC: neovisno ocjenjivačko povjerenstvo; HR: omjeri hazarda; CI: interval pouzdanosti

* Stratificirano prema: dijelu svijeta (Sjedinjene Američke Države, Zapadna Europa, drugo), broju prethodnih kemoterapijskih protokola za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest (0-1 naspram > 1) te visceralnoj naspram nevisceralnoj bolesti.

** Privremena analiza za OS provedena je nakon što je opažen 331 događaj. Budući da je u toj analizi prekoračena granična vrijednost za djelotvornost, ona se smatra definitivnom analizom.

Korist od liječenja primijećena je u podskupini bolesnika koji su doživjeli relaps unutar 6 mjeseci nakon završetka adjuvantnog liječenja i koji prethodno nisu primili nikakvu sistemska antitumorsku terapiju za metastatsku bolest (n = 118); omjer hazarda za PFS iznosio je 0,51 (95% CI: 0,30; 0,85), a za OS 0,61 (95% CI: 0,32, 1,16). U skupini koja je primala trastuzumab emtanzin medijan PFS-a iznosio je 10,8 mjeseci, a medijan OS-a nije postignut, dok je u skupini koja je primala lapatinib u kombinaciji s kapecitabinom medijan PFS-a iznosio 5,7 mjeseci, a medijan OS-a 27,9 mjeseci.

Slika 3 Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva



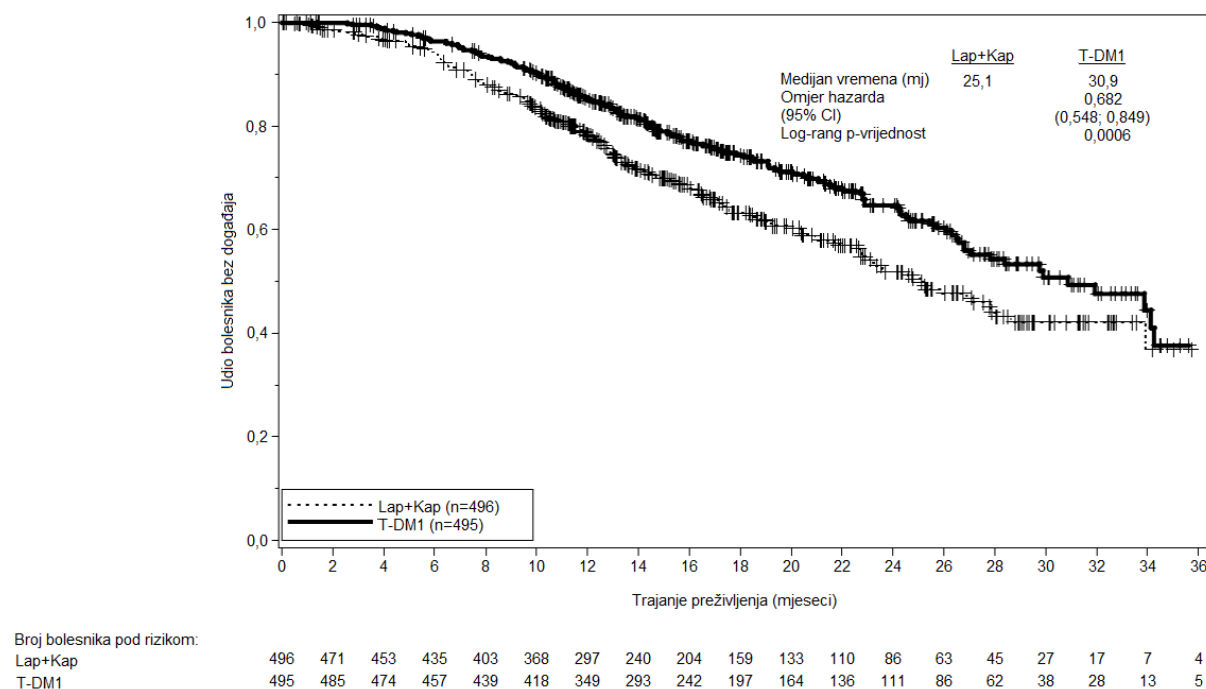
Broj bolesnika pod rizikom:

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

T-DM1: trastuzumab emtanzin; Lap: lapatinib; Kap: kapecitabin; IRC: neovisno ocjenjivačko povjerenstvo.

Procjena omjera hazarda temelji se na stratificiranom Coxovu modelu; procjena p-vrijednosti temelji se na stratificiranom log-rang testu.

Slika 4 Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja



T-DM1: trastuzumab emtanzin; Lap: lapatinib; Kap: kapecitabin.

Procjena omjera hazarda temelji se na stratificiranom Coxovu modelu; procjena p-vrijednosti temelji se na stratificiranom log-rang testu.

U ispitivanju TDM4370g/BO21977, u većine ocijenjenih prethodno definiranih podskupina primijećen je dosljedan koristan učinak liječenja trastuzumab emtanzinom, što govori u prilog robusnosti ukupnog rezultata. U podskupini bolesnika s bolešću negativnom na hormonske receptore ($n = 426$) omjer hazarda za PFS iznosio je 0,56 (95% CI: 0,44; 0,72), a za OS 0,75 (95% CI: 0,54, 1,03). U podskupini bolesnika s bolešću pozitivnom na hormonske receptore ($n = 545$) omjer hazarda za PFS iznosio je 0,72 (95% CI: 0,58; 0,91), a za OS 0,62 (95% CI: 0,46, 0,85).

U podskupini bolesnika s nemjerljivom bolešću ($n = 205$) omjer hazarda prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva iznosio je 0,91 za PFS (95% CI: 0,59; 1,42) i 0,96 za OS (95% CI: 0,54, 1,68). U bolesnika u dobi od ≥ 65 godina ($n = 138$ ukupno u obje skupine) omjer hazarda iznosio je 1,06 za PFS (95% CI: 0,68; 1,66) i 1,05 za OS (95% CI: 0,58; 1,91). U bolesnika u dobi od 65 do 74 godine ($n = 113$) omjer hazarda prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva iznosio je 0,88 za PFS (95% CI: 0,53; 1,45) i 0,74 za OS (95% CI: 0,37, 1,47). U podskupini bolesnika u dobi od 75 i više godina, omjer hazarda prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva iznosio je 3,51 za PFS (95% CI: 1,22; 10,13) i 3,45 za OS (95% CI: 0,94, 12,65). U podskupini bolesnika u dobi od 75 i više godina nije primijećen koristan učinak na PFS ni OS, ali je ta podskupina bila premala ($n = 25$) da bi se mogli donijeti konačni zaključci.

U deskriptivnoj naknadnoj analizi ukupnog preživljenja, omjer hazarda iznosio je 0,75 (95% CI: 0,64; 0,88). Medijan trajanja ukupnog preživljenja bio je 29,9 mjeseci u skupini liječenoj trastuzumab emtanzinom u usporedbi s 25,9 mjeseci u skupini koja je primala lapatinib i kapecitabin. U vrijeme deskriptivne naknadne analize ukupnog preživljenja, ukupno je 27,4% bolesnika prešlo iz skupine koja je primala lapatinib i kapecitabin u skupinu koja se liječila trastuzumab emtanzinom. U analizi osjetljivosti u kojoj su bolesnici cenzurirani u trenutku prijelaza u drugu skupinu, omjer hazarda iznosio je 0,69 (95% CI: 0,59; 0,82). Rezultati ove deskriptivne naknadne analize u skladu su s potvrdnom analizom OS-a.

TDM4450g

U randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze II ocijenili su se učinci trastuzumab emtanzina u usporedbi s trastuzumabom i docetakselom u bolesnika s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke koji prethodno nisu primali kemoterapiju za metastatsku bolest. Bolesnici su randomizirani u skupinu koja je primala trastuzumab emtanzin u dozi od 3,6 mg/kg intravenski svaka 3 tjedna (n = 67) ili u skupinu koja je primila udarnu dozu trastuzumaba od 8 mg/kg intravenski, a nakon toga trastuzumab u dozi od 6 mg/kg intravenski svaka 3 tjedna u kombinaciji s docetakselom u dozi od 75-100 mg/m² intravenski svaka 3 tjedna (n = 70).

Primarni ishod bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema ocjeni ispitivača. Medijan PFS-a iznosio je 9,2 mjeseca u skupini koja je primala trastuzumab i docetaksel te 14,2 mjeseca u skupini liječenoj trastuzumab emtanzinom (omjer hazarda 0,59; p = 0,035), pri čemu je medijan praćenja u obje skupine iznosio približno 14 mjeseci. Stopa objektivnog odgovora (ORR) iznosila je 58,0% kod primjene trastuzumaba u kombinaciji s docetakselom te 64,2% kod primjene trastuzumab emtanzina. Medijan trajanja odgovora nije postignut kod primjene trastuzumab emtanzina, a u kontrolnoj je skupini iznosio 9,5 mjeseci.

TDM4374g

U otvorenom ispitivanju faze II s jednom skupinom ocijenjeni su učinci trastuzumab emtanzina u bolesnika s HER2-pozitivnim neizlječivim lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke. Svi su bolesnici prethodno primali terapije koje ciljano djeluju na HER2 (trastuzumab i lapatinib) i kemoterapiju (antraciklin, taksan i kapecitabin) kao neoadjuvantnu, adjuvantnu ili terapiju za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest. Medijan broja antineoplastičnih lijekova koje su bolesnici sveukupno primali iznosio je 8,5 (raspon 5-19), a za metastatsku bolest 7,0 (raspon 3-17), uključujući sve lijekove namijenjene liječenju raka dojke.

Bolesnici (n = 110) su primali trastuzumab emtanzin u dozi od 3,6 mg/kg intravenski svaka 3 tjedna do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Ključne analize djelotvornosti bile su stopa objektivnog odgovora na temelju neovisne radiološke ocjene i trajanje objektivnog odgovora. Stopa objektivnog odgovora iznosila je 32,7% (95% CI: 24,1; 42,1), n = 36 ispitanika, i prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva i prema ocjeni ispitivača. Medijan trajanja odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva nije postignut (95% CI, 4,6 mjeseci do vrijednosti koja se ne može procijeniti).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja trastuzumab emtanzina u svim podskupinama pedijatrijske populacije za karcinom dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Populacijska farmakokinetička analiza nije ukazala na razlike u izloženosti trastuzumab emtanzinu s obzirom na status bolesti (adjuvantno liječenje u odnosu na liječenje metastatske bolesti).

Apsorpcija

Trastuzumab emtanzin se primjenjuje intravenski. Nisu provedena ispitivanja drugih puteva primjene.

Distribucija

U bolesnika u ispitivanju TDM4370g/BO21977 i ispitivanju BO29738, koji su primali trastuzumab emtanzin u dozi od 3,6 mg/kg intravenski svaka 3 tjedna, srednja vrijednost maksimalne koncentracije trastuzumab emtanzina u serumu (C_{max}) u 1. ciklusu liječenja iznosila je 83,4 (± 16,5) µg/ml, odnosno 72,6 (± 24,3) µg/ml. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, centralni volumen distribucije trastuzumab emtanzina nakon intravenske primjene iznosio je (3,13 l) i bio je približno jednak volumenu plazme.

Biotransformacija (trastuzumab emtanzin i DM1)

Očekuje se dekonjugacija i katabolizam trastuzumab emtanzina putem proteolize u staničnim lizosomima.

In vitro ispitivanja metabolizma u mikrosomima ljudske jetre ukazuju na to da se DM1, mali molekularni sastojak trastuzumab emtanzina, metabolizira uglavnom putem CYP3A4 i u manjoj mjeri putem CYP3A5. DM1 nije inhibirao glavne enzime CYP450 *in vitro*. U plazmi ljudi pronađene su male količine katabolita trastuzumab emtanzina MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 i DM1. *In vitro* je DM1 bio supstrat P-glikoproteina (P-gp).

Eliminacija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, nakon intravenske primjene trastuzumab emtanzina u bolesnika s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke klirens trastuzumab emtanzina iznosio je 0,68 l/dan, a poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) približno 4 dana. Nakon ponovljenih doza primijenjenih intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna nije primijećena kumulacija trastuzumab emtanzina.

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, kao statistički značajne kovarijante za farmakokinetičke parametre trastuzumab emtanzina određeni su tjelesna težina, albumin, zbroj najdužih promjera ciljnih lezija prema Kriterijima za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST), otpuštena izvanstanična domena HER2 (ECD HER2), koncentracije trastuzumaba na početku ispitivanja i aspartat aminotransferaza (AST). Međutim, veličina učinka navedenih kovarijanti na izloženost trastuzumab emtanzinu pokazuje da te kovarijante vjerojatno neće imati klinički značajan učinak na izloženost trastuzumab emtanzinu. Osim toga, eksplorativne su analize pokazale da je utjecaj kovarijanti (tj. bubrežne funkcije, rase i dobi) na farmakokinetiku ukupnog trastuzumaba i DM1 ograničen te da nije klinički značajan. U nekliničkim su se ispitivanjima kataboliti trastuzumab emtanzina, uključujući DM1, Lys-MCC-DM1 i MCC-DM1, uglavnom izlučivali putem žuči, dok se mokraćom eliminirala minimalna količina.

Linearnost/nelinearnost

Kada se primjenjivao intravenski svaka 3 tjedna, trastuzumab emtanzin imao je linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 2,4 do 4,8 mg/kg; u bolesnika koji su primali doze od 1,2 mg/kg ili manje, klirens je bio brži.

Stariji bolesnici

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da dob ne utječe na farmakokinetiku trastuzumab emtanzina. Nije primijećena značajna razlika u farmakokinetici trastuzumab emtanzina između bolesnika mlađih od 65 godina ($n = 577$), bolesnika u dobi između 65 i 75 godina ($n = 78$) i bolesnika starijih od 75 godina ($n = 16$).

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije nisu provedena formalna ispitivanja farmakokinetike. Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da klirens kreatinina (engl. *creatinine clearance*, CLcr) ne utječe na farmakokinetiku trastuzumab emtanzina. Farmakokinetika trastuzumab emtanzina u bolesnika s blagim (CLcr od 60 do 89 ml/min, $n = 254$) ili umjerenim (CLcr od 30 do 59 ml/min, $n = 53$) oštećenjem bubrežne funkcije bila je slična onoj u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (CLcr ≥ 90 ml/min, $n = 361$). Farmakokinetički podaci u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CLcr od 15 do 29 ml/min) su ograničeni ($n = 1$), pa se ne mogu dati preporuke o doziranju.

Oštećenje jetrene funkcije

Jetra je primarni organ eliminacije DM1 i katabolita koji sadrže DM1. Farmakokinetika trastuzumab emtanzina i katabolita koji sadrže DM1 ocijenjene su nakon primjene trastuzumab emtanzina u dozi od 3,6 mg/kg bolesnicima s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke i normalnom jetrenom funkcijom ($n = 10$) te blagim (Child-Pugh stadij A; $n = 10$) i umjerenim (Child-Pugh stadij B; $n = 8$) oštećenjem jetrene funkcije.

- Plazmatske koncentracije DM1 i katabolita koji sadrže DM1(Lys-MCC-DM1 i MCC-DM1) bile su niske i usporedive u bolesnika s oštećenjem i onih bez oštećenja jetrene funkcije.
- Sistemska izloženost trastuzumab emtanzinu (AUC) u 1. ciklusu bila je približno 38% niža u bolesnika s blagim i približno 67% niža u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije u odnosu na bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom. Izloženost trastuzumab emtanzinu (AUC) u 3. ciklusu nakon višekratne primjene u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije bila je unutar raspona primijećenog u bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom.

U bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja niti su prikupljeni populacijski farmakokinetički podaci.

Druge posebne populacije

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize čini se da rasa ne utječe na farmakokinetiku trastuzumab emtanzina. Budući da je većina bolesnika u kliničkim ispitivanjima trastuzumab emtanzina bila ženskoga spola, učinak spola na farmakokinetiku trastuzumab emtanzina nije formalno ocijenjen.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikologija i/ili farmakologija u životinja

Štakori i majmuni dobro su podnosili trastuzumab emtanzin u dozama od najviše 20 mg/kg odnosno 10 mg/kg, koje kod obje vrste odgovaraju dozi od 2040 $\mu\text{g DM1/m}^2$, što je približno jednako kliničkoj dozi trastuzumab emtanzina koja se primjenjuje u bolesnika. U ispitivanjima toksičnosti u skladu s dobrom laboratorijskom praksom u oba su životinjska modela primijećene djelomično ili potpuno reverzibilne toksičnosti ovisne o dozi, uz izuzetak ireverzibilne toksičnosti za aksone perifernih neurona (primijećene samo kod majmuna pri dozama od ≥ 10 mg/kg) i toksičnosti za reproduktivne organe (primijećene samo kod štakora kod doze od 60 mg/kg). Glavne toksičnosti uključivale su toksičnost za jetru (povišenja jetrenih enzima) pri dozama od ≥ 20 mg/kg u štakora i ≥ 10 mg/kg u majmuna, toksičnost za koštanu srž (smanjen broj trombocita i leukocita)/krv pri dozama od ≥ 20 mg/kg u štakora odnosno ≥ 10 mg/kg u majmuna i toksičnost za limfoidne organe pri dozama od ≥ 20 mg/kg u štakora odnosno ≥ 3 mg/kg u majmuna.

Mutagenost

DM1 je bio aneugen ili klastogen u mikronukleusnom testu na koštanoj srži štakora *in vivo* nakon jednokratne doze pri izloženostima koje su bile usporedive sa srednjom vrijednošću koncentracija DM1 izmjerenih u ljudi nakon primjene trastuzumab emtanzina. DM1 se nije pokazao mutagenim u *in vitro* testu reverzne mutacije bakterija (Amesov test).

Poremećaj plodnosti i teratogenost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se ocijenio učinak trastuzumab emtanzina na plodnost. Međutim, na temelju rezultata iz općenitih ispitivanja toksičnosti na životinjama, mogu se očekivati štetni učinci na plodnost.

Nisu provedena posebna istraživanja embriofetalnog razvoja kod primjene trastuzumab emtanzina u životinja. Iako nije bila predviđena u nekliničkom programu, u kliničkim je uvjetima utvrđena razvojna toksičnost kod primjene trastuzumaba. Osim toga, u nekliničkim je ispitivanjima utvrđena razvojna toksičnost kod primjene maitanzina, što ukazuju na to da će i DM1, citotoksični sastojak trastuzumab emtanzina koji pripada skupini maitanzinoida i inhibira mikrotubule, imati slično teratogeno i potencijalno embriotoksično djelovanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

sukcinatna kiselina
natrijev hidroksid
saharoza
polisorbat 20

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati ni razrjeđivati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Za rekonstituciju ili razrjeđivanje ne smije se koristiti otopina glukoze (5%) jer ona izaziva agregaciju proteina.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine.

Rekonstituirana otopina

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine u primjeni je najdulje 120 sati (5 dana) na temperaturi od 2 °C do 8 °C kada je rekonstituirana sa sterilnom vodom za injekcije ili otopinom natrijeva klorida od 4,5 mg/ml (0,45 %). S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja otopine prije primjene odgovornost su korisnika i obično se ne bi trebala čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je rekonstitucija provedena u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Razrijeđena otopina

Rekonstituirana otopina lijeka Kadcyła razrijeđena u infuzijskoj vrećici otopinom natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %) ili otopinom natrijeva klorida za infuziju od 4,5 mg/ml (0,45 %), stabilna je najdulje 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, pod uvjetom da je pripremljena u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Pri čuvanju mogu biti vidljive krute čestice ako je lijek razrijeđen u otopini natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) (vidjeti dio 6.6).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kadcyła 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Kadcyła se nalazi u staklenoj bočici (staklo tipa 1) od 15 ml (100 mg), zatvorenoj sivim gumenim čepom (butilna guma obložena slojem fluorosmole) i zabrtvljenoj aluminijskim prstenom s plastičnim *flip-off* poklopcem bijele boje.

Pakiranje od 1 bočice.

Kadcyla 160 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Kadcyla se nalazi u staklenoj bočici (staklo tipa 1) od 20 ml (160 mg), zatvorenoj sivim gumenim čepom (butilna guma obložena slojem fluorosmole) i zabrtvljenoj aluminijskim prstenom s plastičnim *flip-off* poklopcem ljubičaste boje.

Pakiranje od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Potrebno je primijeniti odgovarajuću aseptičnu tehniku. Potrebno je primijeniti odgovarajuće postupke za pripremu kemoterapijskih lijekova.

Rekonstituiranu otopinu lijeka Kadcyla potrebno je razrijediti u infuzijskoj vrećici od poli(vinilklorida) (PVC) ili poliolefinskoj infuzijskoj vrećici bez lateksa i PVC-a.

Kada se koncentrat za infuziju razrijedi otopinom natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9%), za primjenu infuzije potreban je poli(etersulfonski) (PES) ugrađeni (engl. *in-line*) filter veličine pora od 0,20 ili 0,22 mikrometara.

U svrhu sprečavanja pogrešaka zamjene lijekova, važno je provjeriti naljepnicu na bočici kako biste bili sigurni da je lijek koji se priprema i primjenjuje Kadcyla (trastuzumab emtanzin), a ne drugi lijek koji sadrži trastuzumab (npr. trastuzumab ili trastuzumab derukstekan).

Upute za rekonstituciju

- Bočica sa 100 mg trastuzumab emtanzina: sterilnom štrcaljkom polako ubrizgajte 5 ml sterilne vode za injekcije ili otopine natrijeva klorida od 4,5 mg/ml (0,45 %) u bočicu.
- Bočica sa 160 mg trastuzumab emtanzina: sterilnom štrcaljkom polako ubrizgajte 8 ml sterilne vode za injekcije ili otopine natrijeva klorida od 4,5 mg/ml (0,45 %) u bočicu.
- Nježno okrećite bočicu dok se prašak potpuno ne otopi. Ne tresite bočicu.

Prije primjene rekonstituirane otopine, potrebno je provjeriti moguću prisutnost čestica i promjenu boje. Rekonstituirana otopina ne smije sadržavati vidljive čestice te mora biti bistra do blago opalescentna. Boja rekonstituirane otopine mora biti bezbojna do blijedo smeđa. Rekonstituirana otopina ne smije se upotrijebiti ako sadrži vidljive čestice, ako je mutna ili ako je promijenila boju.

Upute za razrjeđivanje

Odredite potreban volumen rekonstituirane otopine na temelju doze od 3,6 mg trastuzumab emtanzina/kg tjelesne težine (vidjeti dio 4.2):

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{ukupna doza koju treba primijeniti} = (\text{tjelesna težina (kg)} \times \text{doza (mg/kg)})}{20 \text{ (mg/ml, koncentracija rekonstituirane otopine)}}$$

Odgovarajuću količinu otopine treba izvući iz bočice i dodati u infuzijsku vrećicu koja sadrži 250 ml otopine natrijeva klorida za infuziju od 4,5 mg/ml (0,45 %) ili otopine natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %). Ne smije se koristiti otopina glukoze (5 %) (vidjeti dio 6.2). Otopina natrijeva klorida za infuziju od 4,5 mg/ml (0,45 %) može se koristiti bez poli(etersulfonskog) (PES) ugrađenog filtra od 0,20 ili 0,22 µm. Ako se za infuziju koristi otopina natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %), potreban je poli(etersulfonski) (PES) ugrađeni filter od 0,20 ili 0,22 µm. Infuziju treba primijeniti odmah nakon pripreme. Infuzija se za vrijeme čuvanja ne smije zamrzavati niti tresti.

Zbrinjavanje

Rekonstituirani lijek ne sadrži konzervanse i namijenjen je samo za jednokratnu uporabu. Sav neupotrijebljeni lijek mora se baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. studenog 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. rujna 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Švicarska

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavlja će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Kadcyla (trastuzumab emtanzin) na tržište u svakoj državi članici, nositelj odobrenja će s nacionalnim nadležnim tijelom pojedine države članice dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskih materijala za lijek Kadcyla (trastuzumab emtanzin) te komunikacijski plan.

Nositelj odobrenja mora se pobrinuti da istodobno sa stavljanjem lijeka Kadcyla (trastuzumab emtanzin) na tržište svi zdravstveni radnici koji bi mogli propisivati, izdavati ili primjenjivati lijekove Kadcyla (trastuzumab emtanzin) i/ili Herceptin (trastuzumab) dobiju edukacijski paket za zdravstvene radnike. Taj edukacijski paket za zdravstvene radnike mora sadržavati sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka Kadcyla (trastuzumab emtanzin)
- Informacije za zdravstvene radnike

Informacije za zdravstvene radnike moraju sadržavati sljedeće ključne poruke:

1. Kadcyla (trastuzumab emtanzin) se razlikuje od drugih lijekova koji sadrže trastuzumab, kao što su Herceptin (trastuzumab) ili Enhertu (trastuzumab derukstekan), čije su djelatne tvari različite i ti lijekovi nisu međusobno zamjenjivi .
2. Kadcyla (trastuzumab emtanzin) NIJE generička inačica lijeka Herceptin (trastuzumab) i ima drugačija svojstva, indikacije i dozu.
3. Kadcyla (trastuzumab emtanzin) je konjugat protutijela i lijeka, a sadrži trastuzumab, humanizirano IgG1 protutijelo na HER2, te DM1, maitanzinoid koji inhibira mikrotubule.
4. Kadcyla (trastuzumab emtanzin) se ne smije koristiti umjesto drugih lijekova koji sadrže trastuzumab, kao što su Herceptin (trastuzumab) ili Enhertu (trastuzumab derukstekan), niti u kombinaciji s njima.
5. Kadcyla (trastuzumab emtanzin) se ne smije primjenjivati u kombinaciji s kemoterapijom.
6. Kadcyla (trastuzumab emtanzin) se ne smije primjenjivati u dozama većima od 3,6 mg/kg jedanput svaka 3 tjedna.
7. Ako se Kadcyla (trastuzumab emtanzin) propisuje elektroničkim putem, važno je provjeriti da je propisan lijek trastuzumab emtanzin, a ne drugi lijek koji sadrži trastuzumab, primjerice Herceptin (trastuzumab) ili Enhertu (trastuzumab derukstekan).
8. Prilikom propisivanja, pripremanja otopine za infuziju i primjene lijeka Kadcyla (trastuzumab emtanzin) bolesnicima mora se koristiti i provjeriti kako zaštićeno ime Kadcyla, tako i puni međunarodni nezaštićeni naziv (trastuzumab emtanzin). Mora se provjeriti da je nezaštićeni naziv lijeka trastuzumab emtanzin.
9. Kako bi se spriječile pogreške zamjene lijekova, važno je pročitati sažetak opisa svojstava lijeka te provjeriti kutiju i naljepnice na bočici kako bi se osiguralo da je lijek koji se priprema i primjenjuje Kadcyla (trastuzumab emtanzin), a ne drugi lijek koji sadrži trastuzumab, primjerice Herceptin (trastuzumab) ili Enhertu (trastuzumab derukstekan).
10. Opis ključnih razlika između lijekova tvrtke Roche Kadcyla (trastuzumab emtanzin), Herceptin i Herceptin za supkutanu primjenu (trastuzumab) s obzirom na indikaciju, dozu, primjenu i razlike u pakiranju.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Kadcyla 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
trastuzumab emtanzin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica s praškom za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 100 mg trastuzumab emtanzina.
Nakon rekonstitucije jedna bočica s 5 ml otopine sadrži 20 mg/ml trastuzumab emtanzina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

Sukcinatna kiselina, natrijev hidroksid, saharoza, polisorbat 20.

Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica od 100 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično

Primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni citotoksičnih lijekova

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/885/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kadcyla 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
trastuzumab emtanzin
Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

100 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Kadcyla 160 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
trastuzumab emtanzin

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica s praškom za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 160 mg trastuzumab emtanzina.
Nakon rekonstitucije jedna bočica s 8 ml otopine sadrži 20 mg/ml trastuzumab emtanzina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

Sukcinatna kiselina, natrijev hidroksid, saharoza, polisorbat 20.

Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica od 160 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično

Primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni citotoksičnih lijekova

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/885/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kadcyla 160 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
trastuzumab emtanzin
Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

160 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Kadcyla 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Kadcyla 160 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
trastuzumab emtanzin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kadcyla i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Kadcyla
3. Kako ćete primati lijek Kadcyla
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Kadcyla
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kadcyla i za što se koristi

Što je Kadcyla

Kadcyla sadrži djelatnu tvar trastuzumab emtanzin, koji se sastoji od dvaju međusobno povezanih dijelova:

- trastuzumaba - monoklonskog protutijela koje se selektivno veže za antigen (ciljni protein) koji se zove receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2). HER2 se u velikim količinama nalazi na površini nekih stanica raka te potiče njihov rast. Kada se trastuzumab veže za HER2, može zaustaviti rast tih stanica raka i uzrokovati njihovo odumiranje.
- DM1 - tvar s antitumorskim djelovanjem koja se aktivira nakon što Kadcyla uđe u stanicu raka.

Za što se koristi Kadcyla

Kadcyla se koristi za liječenje raka dojke u odraslih osoba:

- kada stanice raka na sebi imaju mnogo HER2 proteina - liječnik će to utvrditi pretragama stanica raka
- ako ste ranije već primali lijek trastuzumab i lijek koji se zove taksan
- ako se rak proširio u područja oko dojke ili u druge dijelove tijela (metastazirao)
- ako se rak nije proširio u druge dijelove tijela, a liječenje će se primijeniti nakon kirurškog zahvata (liječenje nakon kirurškog zahvata naziva se adjuvantnom terapijom).

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Kadcyla

Ne smijete primiti lijek Kadcyla

- ako ste alergični na trastuzumab emtanzin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- Ne smijete primiti lijek Kadcyla ako se gore navedeno odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Kadcyla.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Kadcyla:

- ako ste ikada imali ozbiljnu reakciju povezanu s infuzijom zbog primjene trastuzumaba, koja se očituje simptomima poput navale crvenila, zimice, vrućice, nedostatka zraka, otežanog disanja, ubrzanog kucanja srca ili pada krvnog tlaka.
- ako se liječite lijekovima za razrjeđivanje krvi (npr. varfarinom, heparinom)
- ako ste imali ikakvih problema s jetrom. Vaš će liječnik provoditi krvne pretrage prije liječenja i redovito tijekom liječenja kako bi provjerio Vašu jetrenu funkciju.

Ako se nešto od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite lijek Kadcyla.

Pripazite na nuspojave

Kadcyla može pogoršati određene postojeće bolesti ili izazvati nuspojave. Pogledajte dio 4. za više pojedinosti o tome na koje nuspojave treba pripaziti.

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako tijekom liječenja lijekom Kadcyla primijetite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- **Problemi s disanjem:** Kadcyla može izazvati ozbiljne probleme s disanjem poput nedostatka zraka (u mirovanju ili pri izvođenju bilo kakve vrste aktivnosti) i kašlja. To mogu biti znakovi upale pluća, koja može biti ozbiljna ili čak smrtonosna. Ako se razvije upala pluća, liječnik će možda prekinuti liječenje ovim lijekom.
- **Problemi s jetrom:** Kadcyla može izazvati upalu ili oštećenje stanica jetre, koji mogu onemogućiti normalan rad jetre. Upaljene ili oštećene jetrene stanice mogu u krvotok otpuštati veću količinu određenih tvari (jetrenih enzima) nego inače, što može dovesti do povišenih vrijednosti jetrenih enzima u krvnim nalazima. U većini slučajeva nećete imati nikakve simptome. Neki od simptoma mogu biti žuta boja kože i bjeloočnica (žutica). Vaš će liječnik provoditi krvne pretrage prije liječenja i redovito tijekom liječenja kako bi se ispitala funkcija jetre.

Još jedan rijedak poremećaj jetre koji se može pojaviti je bolest koja se naziva nodularnom regenerativnom hiperplazijom (NRH). Taj poremećaj uzrokuje promjene u strukturi jetre i može promijeniti način na koji jetra funkcionira. S vremenom to može uzrokovati simptome poput osjećaja nadutosti ili oticanja trbuha zbog nakupljanja tekućine ili krvarenja iz abnormalnih krvnih žila u jednjak ili završni dio debelog crijeva.

- **Problemi sa srcem:** Kadcyla može oslabiti srčani mišić. Kada je srčani mišić slab, u bolesnika se mogu pojaviti simptomi poput nedostatka zraka u mirovanju ili u snu, boli u prsima, oticanja nogu ili ruku te osjećaja ubrzanog ili nepravilnog kucanja srca. Vaš će liječnik kontrolirati srčanu funkciju prije liječenja i redovito tijekom liječenja. Morate odmah obavijestiti svog liječnika ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma.
- **Reakcije povezane s infuzijom ili alergijske reakcije:** Kadcyla može izazvati navale crvenila, napadaje drhtanja, vrućicu, otežano disanje, nizak krvni tlak, ubrzano kucanje srca, naglo oticanje lica i jezika ili otežano gutanje tijekom infuzije ili nakon infuzije tijekom prvoga dana liječenja. Vaš liječnik ili medicinska sestra provjeravat će imate li neku od tih nuspojava. Ako se razvije reakcija, oni će usporiti ili prekinuti infuziju, a možda će Vam dati lijek kako bi se poništile nuspojave. Infuzija se može nastaviti nakon što se simptomi poboljšaju.
- **Problemi s krvarenjem:** Kadcyla može sniziti broj trombocita u krvi. Trombociti pomažu pri zgrušavanju krvi pa se mogu pojaviti neočekivane modrice ili krvarenje (poput krvarenja iz nosa ili desni). Vaš će liječnik redovito provoditi krvne pretrage kako bi se provjerilo je li broj trombocita smanjen. Morate odmah obavijestiti svog liječnika ako primijetite neočekivane modrice ili krvarenje.

- **Neurološki problemi:** Kadcyła može oštetiti živce. Mogu se pojaviti trnci, bol, utrnulost, svrbež, mravinjanje, bockanje u rukama i stopalima. Liječnik će Vas nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma neuroloških problema.
- **Reakcije na mjestu primjene injekcije:** osjećaj žarenja, bol ili osjetljivost na mjestu infuzije tijekom primjene infuzije mogu upućivati na to da lijek Kadcyła curi izvan krvne žile. Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru. Ako je lijek Kadcyła iscurio izvan krvne žile, unutar nekoliko dana ili tjedana nakon infuzije mogu se javiti pojačana bol, promjena boje, mjehurići i odljuštenje kože (nekroza kože).

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite neku od navedenih nuspojava.

Djeca i adolescenti

Kadcyła se ne preporučuje za osobe mlađe od 18 godina, jer nema podataka o tome kako lijek djeluje u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Kadcyła

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate:

- bilo koje lijekove za razrjeđivanje krvi, poput varfarina ili lijekove za smanjenje sposobnosti krvi da se zgruša, poput acetilsalicilatne kiseline (aspirina)
- lijekove za gljivične infekcije koji se zovu ketokonazol, itrakonazol ili vorikonazol
- antibiotike za infekcije koji se zovu klaritromicin i telitromicin
- lijekove za HIV koji se zovu atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir ili sakvinavir
- lijek za depresiju koji se zove nefazodon.

Ako se nešto od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite lijek Kadcyła.

Trudnoća

Primjena lijeka Kadcyła se ne preporučuje u trudnoća jer ovaj lijek može naškoditi nerođenom djetetu.

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Kadcyła.
- Za vrijeme liječenja lijekom Kadcyła koristite učinkovitu kontracepciju kako biste izbjegli trudnoću. Razgovarajte s liječnikom o najboljoj kontracepciji za Vas.
- Ako ste bolesnica, morate nastaviti koristiti kontracepciju još najmanje 7 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Kadcyła. Razgovarajte s liječnikom prije nego prestanete koristiti kontracepciju.
- Bolesnici muškog spola čije partnerice mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Kadcyła.
- Ako ipak zatrudnite za vrijeme liječenja lijekom Kadcyła, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Dojenje

Ne smijete dojiti za vrijeme liječenja lijekom Kadcyła. Ne smijete dojiti ni 7 mjeseci nakon posljednje infuzije lijeka Kadcyła. Nije poznato izlučuju li se sastojci lijeka Kadcyła u majčino mlijeko. Razgovarajte s liječnikom o tome.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da bi Kadcyła mogla utjecati na Vašu sposobnost upravljanja automobilom, vožnje bicikla, rukovanja alatima ili rada sa strojevima. Ako primijetite navale crvenila, napadaje drhtanja, vrućicu, otežano disanje, nizak krvni tlak ili ubrzane otkucaje srca (reakcija povezana s infuzijom),

zamagljen vid, umor, glavobolju ili omaglicu, nemojte upravljati automobilom, voziti bicikl, rukovati alatima niti raditi sa strojevima dok se te reakcije ne povuku.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Kadcyła

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Kadcyła 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Ovaj lijek sadrži 1,1 mg polisorbata 20 po bočici, što odgovara količini od 0,22 mg/ml.

Kadcyła 160 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Ovaj lijek sadrži 1,7 mg polisorbata 20 po bočici, što odgovara količini od 0,21 mg/ml.

Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako ćete primiti lijek Kadcyła

Lijek Kadcyła dat će Vam liječnik ili medicinska sestra u bolnici ili poliklinici:

- Lijek se primjenjuje infuzijom kap po kap (drip) u venu (intravenskom infuzijom).
- Primit ćete jednu infuziju svaka 3 tjedna.

Koliko lijeka ćete primiti

- Primit ćete 3,6 mg lijeka Kadcyła na svaki kilogram tjelesne težine. Liječnik će izračunati točnu dozu za Vas.
- Prvu ćete infuziju primiti tijekom 90 minuta. Zbog moguće pojave nuspojava, liječnik ili medicinska sestra nadzirat će Vas za vrijeme prve infuzije te još najmanje 90 minuta nakon toga.
- Ako dobro podnesete prvu infuziju, pri sljedećem ćete posjetu infuziju možda primiti tijekom 30 minuta. Zbog moguće pojave nuspojava, liječnik ili medicinska sestra nadzirat će Vas za vrijeme primjene doze te još najmanje 30 minuta nakon toga.
- Ukupan broj infuzija koje ćete primiti ovisi o Vašem odgovoru na liječenje i o bolesti zbog koje primete lijek.
- Ako se pojave nuspojave, liječnik može odlučiti da nastavite liječenje nižom dozom, odgodite sljedeću dozu ili prekinete s liječenjem.

Ako propustite liječenje lijekom Kadcyła

Ako ste zaboravili ili propustili doći na infuziju lijeka Kadcyła, dogovorite novi posjet što je prije moguće. Nemojte čekati do sljedećeg planiranog posjeta.

Ako prekinete liječenje lijekom Kadcyła

Nemojte prekinuti liječenje ovim lijekom ako prethodno o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se javite liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Kadcyła može uzrokovati upalu ili oštećenje stanica jetre, što dovodi do povišenih vrijednosti enzima u krvnim nalazima. Međutim, u većini su slučajeva tijekom liječenja lijekom Kadcyła razine jetrenih enzima povišene blago i privremeno te ne uzrokuju nikakve simptome i ne utječu na jetrenu funkciju.
- neočekivane modrice ili krvarenje (poput krvarenja iz nosa)
- trnci, bol, utrnulost, svrbež, mravinjanje, bockanje u šakama i stopalima. Ti simptomi mogu ukazivati na oštećenje živaca.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- navale crvenila, napadaji drhtanja, vrućica, otežano disanje, nizak krvni tlak ili ubrzano kucanje srca tijekom infuzije ili unutar 24 sata nakon infuzije – to su takozvane reakcije povezane s infuzijom
- mogu se javiti srčani problemi. Većina bolesnika neće imati simptome zbog srčanih problema. Ako se pojave simptomi, to mogu biti kašalj, nedostatak zraka u mirovanju ili pri spavanju na leđima, bolovi u prsima i oticanje gležnjeva ili ruku, osjećaj ubrzanog ili nepravilnog kucanja srca.

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- upala pluća može uzrokovati probleme s disanjem poput nedostatka zraka (u mirovanju ili pri izvođenju bilo kakve vrste aktivnosti), kašlja ili napadaja suhog kašlja – to su znakovi upale plućnoga tkiva
- mogu nastupiti alergijske reakcije, a većina bolesnika imat će blage simptome poput svrbeži ili stezanja u prsima. U težim slučajevima može doći do oticanja lica ili jezika, otežanog gutanja ili otežanog disanja.

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- žuta boja kože i bjeloočnica (žutica) – to mogu biti znakovi teškog oštećenja jetre.

Učestalost nepoznata:

- Ako lijek Kadcyła iscuri u područje oko mjesta infuzije, na mjestu infuzije mogu se javiti bol, promjena boje, mjehurići i odljuštenje kože (nekroza kože). Odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite neku od gore navedenih ozbiljnih nuspojava.

Ostale nuspojave uključuju

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- smanjen broj crvenih krvnih stanica (vidljivo iz nalaza krvnih pretraga)
- povraćanje
- proljev
- suha usta
- infekcija mokraćnog sustava
- zatvor
- bol u trbuhu
- kašalj
- nedostatak zraka

- upala u ustima
- poteškoće sa spavanjem
- bol u mišićima ili zglobovima
- vrućica
- glavobolja
- umor
- slabost

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- zimica ili simptomi nalik gripi
- snižene razine kalija (u nalazima krvnih pretraga)
- kožni osip
- smanjen broj bijelih krvnih stanica (u nalazima krvnih pretraga)
- suhe oči, suženje očiju ili zamagljen vid
- crvenilo ili infekcija oka
- probavne tegobe
- oticanje nogu i/ili ruku
- krvarenje iz desni
- povišen krvni tlak
- omaglica
- poremećaj osjeta okusa
- svrbež
- poteškoće s pamćenjem
- gubitak kose
- kožna reakcija na šakama i stopalima (sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteze)
- poremećaj noktiju

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- Još jedan poremećaj koji Kadcyła može izazvati je bolest koja se naziva nodularnom regenerativnom hiperplazijom jetre. Taj poremećaj uzrokuje promjene u strukturi jetre. U jetri bolesnika nastaju brojni čvorići koji mogu promijeniti način na koji jetra funkcionira. S vremenom to može dovesti do pojave simptoma poput osjećaja nadutosti ili oticanja trbuha zbog nakupljanja tekućine ili krvarenja iz abnormalnih krvnih žila u jednaki ili završni dio debelog crijeva.
- Ako otopina lijeka Kadcyła za infuziju iscuri u područje oko mjesta infuzije, mogu se pojaviti osjetljivost na dodir, crvenilo kože ili oticanje na mjestu infuzije.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu nakon završetka liječenja lijekom Kadcyła, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri i recite im da ste bili liječeni lijekom Kadcyła.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Kadcyła

Lijek Kadcyła čuvaju zdravstveni radnici u bolnici ili klinici.

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

- Kada se rekonstituiru u bočici, lijek Kadcyła stabilan je do 120 sati (5 dana) na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon razrjeđivanja u infuzijskoj vrećici, otopina je stabilna 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, a nakon toga se mora baciti.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kadcyła sadrži

- Djelatna tvar je trastuzumab emtanzin.
- Kadcyła 100 mg: Jedna bočica s praškom za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 100 mg trastuzumab emtanzina. Nakon rekonstitucije, jedna bočica s 5 ml otopine sadrži 20 mg/ml trastuzumab emtanzina.
- Kadcyła 160 mg: Jedna bočica s praškom za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 160 mg trastuzumab emtanzina. Nakon rekonstitucije, jedna bočica s 8 ml otopine sadrži 20 mg/ml trastuzumab emtanzina.
- Drugi sastojci su sukcinatna kiselina, natrijev hidroksid (pogledajte dio 2. „Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Kadcyła”), saharoza i polisorbit 20.

Kako Kadcyła izgleda i sadržaj pakiranja

- Kadcyła je bijeli do bjelkasti liofilizirani prašak za koncentrat za otopinu za infuziju koji dolazi u staklenoj bočici.
- Kadcyła je dostupna u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

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

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf.: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim radnicima:

U svrhu sprječavanja pogrešaka zamjene lijekova, važno je provjeriti naljepnicu na bočici kako biste bili sigurni da je lijek koji se priprema i primjenjuje Kadcyła (trastuzumab emtanzin), a ne drugi lijek koji sadrži trastuzumab (npr. trastuzumab ili trastuzumab derukstekan).

Lijek Kadcyła mora rekonstituirati i razrijediti zdravstveni radnik, a mora se primijeniti u obliku intravenske infuzije. Lijek se ne smije primijeniti brzom niti bolusnom intravenskom injekcijom.

Uvijek čuvajte ovaj lijek u zatvorenom originalnom pakiranju na temperaturi 2 °C – 8 °C u hladnjaku. Bočica lijeka Kadcyła rekonstituiranog s vodom za injekcije ili otopinom natrijeva klorida od 4,5 mg/ml (0,45 %) (ne isporučuje se s lijekom) stabilna je do 120 sati (5 dana) nakon rekonstitucije na temperaturi 2 °C – 8 °C i ne smije se zamrzavati.

Treba primijeniti odgovarajuću aseptičnu tehniku. Treba primijeniti odgovarajuće postupke za pripremu kemoterapijskih lijekova.

Rekonstituiranu otopinu lijeka Kadcyła potrebno je razrijediti u infuzijskoj vrećici od poli(vinilklorida) (PVC) ili poliolefinskoj infuzijskoj vrećici bez lateksa i PVC-a.

Kada se koncentrat za infuziju razrijedi otopinom natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %), za primjenu infuzije potreban je poli(etersulfonski) (PES) ugrađeni (engl. *in-line*) filter od 0,20 ili 0,22 mikrometara.

Upute za rekonstituciju

- **Kadcyła 100 mg:** sterilnom štrcaljkom polako ubrizgajte 5 ml sterilne vode za injekcije ili otopine natrijeva klorida od 4,5 mg/ml (0,45 %) u bočicu koja sadrži 100 mg trastuzumab emtanzina.
- **Kadcyła 160 mg:** sterilnom štrcaljkom polako ubrizgajte 8 ml sterilne vode za injekcije ili otopine natrijeva klorida od 4,5 mg/ml (0,45 %) u bočicu koja sadrži 160 mg trastuzumab emtanzina.
- Nježno okrećite bočicu dok se prašak potpuno ne otopi. Ne tresite bočicu.

Prije primjene rekonstituirane otopine, potrebno je provjeriti moguću prisutnost čestica i promjenu boje. Rekonstituirana otopina ne smije sadržavati vidljive čestice te mora biti bistra do blago opalescentna. Boja rekonstituirane otopine mora biti bezbojna do blijedo smeđa. Rekonstituirana otopina ne smije se upotrijebiti ako je mutna ili ako je promijenila boju.

Sav neupotrijebljeni lijek mora se baciti. Rekonstituirani lijek ne sadrži konzervanse i namijenjen je samo za jednokratnu uporabu.

Upute za razrjeđivanje

Odredite potreban volumen rekonstituirane otopine na temelju doze od 3,6 mg trastuzumab emtanzina/kg tjelesne težine:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{ukupna doza koju treba primijeniti} = (\text{tjelesna težina (kg)} \times \text{doza (mg/kg)})}{20 \text{ (mg/ml, koncentracija rekonstituirane otopine)}}$$

Odgovarajuću količinu otopine treba izvući iz bočice i dodati u infuzijsku vrećicu koja sadrži 250 ml otopine natrijeva klorida za infuziju od 4,5 mg/ml (0,45 %) ili otopine natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %). Ne smije se koristiti otopina glukoze (5 %). Otopina natrijeva klorida za infuziju od 4,5 mg/ml (0,45 %) može se koristiti bez poli(etersulfonskog) (PES) ugrađenog filtra od 0,20 ili 0,22 µm. Ako se za infuziju koristi otopina natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %), potreban je poli(etersulfonski) (PES) ugrađeni filter od 0,20 ili 0,22 µm. Infuziju treba primijeniti odmah nakon pripreme. Infuzija se za vrijeme čuvanja ne smije zamrzavati niti tresti. Ako se razrijedi u aseptičnim uvjetima, može se čuvati tijekom najviše 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C.