

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kadcyla 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Kadcyla 160 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Kadcyla 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

100 mg trasztuzumab-emptanzint tartalmaz injekciós üvegenként a por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

20 mg/ml koncentrációjú trasztuzumab-emptanzin-oldatot tartalmaz feloldást követően egy injekciós üveg (5 ml) (lásd 6.6 pont).

Kadcyla 160 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

160 mg trasztuzumab-emptanzint tartalmaz injekciós üvegenként a por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

20 mg/ml koncentrációjú trasztuzumab-emptanzin-oldatot tartalmaz feloldást követően egy injekciós üveg (8 ml) (lásd 6.6 pont).

Ismert hatású segédanyagok

1,38 mg nátriumot és 1,1 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 100 milligramm hatóanyagot tartalmazó injekciós üvegenként.

2,24 mg nátriumot és 1,7 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 160 milligramm hatóanyagot tartalmazó injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

A trasztuzumab-emptanzin egy antitest–gyógyszer-konjugátum, ami trasztuzumabot, egy emlőssejtszuspenzió-kultúrával (kínaihörcsög-petefészek) előállított, humanizált IgG1 monoklonális antitestet tartalmaz, ami az MCC-n (4-[N-maleimidometil] ciklohexán-1-karboxilát), egy stabil tioéter összekötő molekulán keresztül kovalensen kötődik a DM1-hez, egy mikrotubulus-gátlóhoz.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy törtfehér liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Korai emlőkarcinóma (EBC)

A Kadcyla önmagában alkalmazva olyan HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek adjuváns kezelésére javallott, akiknek az emlőben és/vagy a nyirokcsomóban invazív reziduális betegségük van, a neoadjuváns taxán-alapú és a HER2-célzott kezelés után.

Metasztatikus emlőkarcinóma (MBC)

A Kadcyla önmagában alkalmazva olyan HER2-pozitív, inoperábilis, lokálisan előrehaladott vagy metastztatikus emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban trasztuzumabot és egy taxánt kaptak, külön-külön vagy kombinálva. Kizárólag olyan betegeknek adható:

- akik lokálisan előrehaladott vagy metastztatikus betegségük miatt korábban már részesültek kezelésben, vagy

- akiknek betegsége az adjuváns kezelés ideje alatt vagy a kezelés befejezését követő hat hónapon belül kiújult.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Kadcyla-t kizárólag a daganatos betegek kezelésében jártas orvos írhatja fel, és kizárólag a daganatos betegségek kezelésében gyakorlattal rendelkező egészségügyi szakember felügyelete mellett adható be intravénás infúzió formájában, (olyan helyen, ahol az allergiás/anaphylaxiás infúziós reakciók kezeléséhez és az újraélesztéshez minden felszerelés azonnal rendelkezésre áll (lásd 4.4 pont)).

Trasztuzumab-emtanzin-kezelést csak olyan betegek kaphatnak, akiknek HER2 tumor státusza pozitív, vagyis definíció szerint az immunhisztokémiai (IHC) festés eredménye 3 + vagy CE (európai megfelelőség) jelöléssel rendelkező *in vitro* diagnosztikai (IVD) orvostechnikai eszközzel meghatározott *in situ* hibridizáció- (ISH) vagy fluoreszcens *in situ* hibridizáció- (FISH) arány $\geq 2,0$. Amennyiben CE jelöléssel rendelkező IVD-eszköz nem áll rendelkezésre, a HER2 státuszt más, validált módszerrel kell meghatározni.

A gyógyszerelési hibák megelőzése érdekében fontos ellenőrizni az injekciós üveg címkéjét, hogy megbizonyosodjon arról, hogy az elkészítésre és beadásra kerülő gyógyszer a Kadcyla (trasztuzumab-emtanzin), nem pedig bármilyen más trasztuzumab-tartalmú készítmény (például trasztuzumab vagy trasztuzumab-deruxtekán).

Adagolás

A trasztuzumab-emtanzin ajánlott dózisa 3,6 mg/ttkg 3 hetente (21 napos ciklus), intravénás infúzióban.

A kezdő dózist 90 perces intravénás infúzióban kell beadni. A betegeket az infúzió alatt és az első infúziót követően még legalább 90 percig megfigyelés alatt kell tartani, hogy nem lép-e fel láz, hidegrázás vagy más infúziós reakció. Az infúzió beadásának helyét az adagolás folyamán szorosan ellenőrizni kell, nem szivárogo-e az oldat a szubkután szövetek felé. Extravasatiót követően késleltetett epidermalis károsodást vagy necrosist figyeltek meg a forgalomba hozatal utáni időszakban (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Amennyiben az előző infúziót a beteg jól tolerálta, a további trasztuzumab-emtanzin infúziókat 30 perc alatt be lehet adni. A betegeket az infúzió alatt és az infúzió befejezését követően még legalább 30 percig megfigyelés alatt kell tartani.

Ha a betegnél infúziós reakció tünetei jelentkeznek (lásd 4.4 és 4.8 pont), a trasztuzumab-emtanzin infúzió sebességét csökkenteni kell vagy az infúziót meg kell szakítani. Életveszélyes infúziós reakció esetén a trasztuzumab-emtanzint le kell állítani.

A kezelés időtartama

Korai emlőkarcinóma (EBC)

A betegeknek összesen 14 ciklus kezelést kell kapniuk, kivéve ha a betegség kiújul vagy kezelhetetlen toxicitás alakul ki.

Metsztatikus emlőkarcinóma (MBC)

A betegeknek kezelést kell kapniuk a betegség progressziójáig vagy kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig.

Dózismódosítás

Tüneteket okozó mellékhatások esetén a kezelés átmenetileg felfüggeszthető, a dózis csökkentése vagy a trasztuzumab-emtanzin-kezelés leállítása válhat szükségessé az 1. és 2. táblázatban található útmutatások szerint.

Ha dóziscsökkentésre került sor, a trastuzumab-emtanzin dózisát a későbbiek során már nem szabad ismét megemelni.

1. táblázat A dóziscsökkentés menete

A dóziscsökkentés menete (kezdő dózis: 3,6 mg/ttkg)	Alkalmazandó dózis
Első dóziscsökkentés	3 mg/ttkg
Második dóziscsökkentés	2,4 mg/ttkg
További szükséges dóziscsökkentés	Kezelés leállítása

2. táblázat Dózismódosítási útmutató

Dózismódosítási útmutató EBC (korai emlőkarcinóma) esetén		
Mellékhatás	Súlyossági fokozat	Kezelés módosítása
Thrombocytopenia	2–3-as fokozat a kezelés tervezett napján ($25\,000 - < 75\,000/\text{mm}^3$)	Ne adjon trastuzumab-emtanzint, amíg a vérlemezkeszám vissza nem tér ≤ 1 -es fokozatúra ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$), majd alkalmazza ugyanazt a dózisszintet. Ha thrombocytopenia miatt a beteg kezelését kétszer halasztani szükséges, megfontolandó a dózis csökkentése egy szinttel.
	4-es fokozat, bármely időpontban, $< 25\,000/\text{mm}^3$	Ne adjon trastuzumab-emtanzint, amíg a vérlemezkeszám vissza nem tér ≤ 1 -es fokozatúra ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$), majd csökkentse a dózist egy szinttel.
Emelkedett glutamát-piruvát -transzamináz-szint (GPT)	2–3-as fokozat ($> 3,0 - \leq 20 \times \text{ULN}$ a kezelés tervezett napján)	Ne adjon trastuzumab-emtanzint, amíg a vérlemezkeszám vissza nem tér ≤ 1 -es fokozatúra ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$), majd csökkentse a dózist egy szinttel.
	4-es fokozat ($> 20 \times \text{ULN}$ bármely időpontban)	Állítsa le a trastuzumab-emtanzin alkalmazását.
Emelkedett glutamát-oxálacetát transzamináz-szint (GOT)	2-es fokozat ($> 3,0 - \leq 5 \times \text{ULN}$ a kezelés tervezett napján)	Ne adjon trastuzumab-emtanzint, amíg a GOT-szint vissza nem tér ≤ 1 -es fokozatúra, majd alkalmazza ugyanazt a dózisszintet.
	3-as fokozat ($> 5,0 - \leq 20 \times \text{ULN}$ a kezelés tervezett napján)	Ne adjon trastuzumab-emtanzint, amíg a GOT-szint vissza nem tér ≤ 1 -es fokozatúra, majd csökkentse a dózist egy szinttel.
	4-es fokozat ($> 20 \times \text{ULN}$ bármely időpontban)	Állítsa le a trastuzumab-emtanzin alkalmazását.
Hyperbilirubinaemia	Összbilirubin $> 1,0 - \leq 2,0 \times \text{ULN}$ a kezelés tervezett napján	Ne adjon trastuzumab-emtanzint, amíg az összbilirubin-szint vissza nem tér ≤ 1 -es fokozatúra, majd csökkentse a dózist egy szinttel.
	Összbilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ bármely időpontban	Állítsa le a trastuzumab-emtanzin alkalmazását.

Dózismódosítási útmutató EBC (korai emlőkarcinóma) esetén		
Mellékhatás	Súlyossági fokozat	Kezelés módosítása
Gyógyszer által kiváltott májkárosodás	A szérumtranszaminázok szintje $> 3 \times \text{ULN}$ és egyidejűleg az összbilirubin-szint $> 2 \times \text{ULN}$	A májenzim- és bilirubin-szint emelkedés egy másik valószínűsíthető okának (pl. májmetasztázis, egyidejű gyógyszerszedés) hiányában a trasztuzumab-emtanzin alkalmazását véglegesen állítsa le.
Nodularis regeneratív hyperplasia (NRH)	Minden fokozat	A trasztuzumab-emtanzin alkalmazását véglegesen állítsa le.
Peripherias neuropathya	3–4-es fokozat	Ne adjon trasztuzumab-emtanzint, amíg az érték vissza nem tér ≤ 2 -es fokozatúra.
Bal kamrai diszfunkció	LVEF $< 45\%$	Ne adjon trasztuzumab-emtanzint. 3 héten belül ismételje meg az LVEF vizsgálatát. Ha az LVEF $< 45\%$ megerősítést nyer, állítsa le a trasztuzumab-emtanzin alkalmazását.
	LVEF $45\% - < 50\%$ és a csökkenés ≥ 10 százalékpont a kiindulási értékhez képest*	Ne adjon trasztuzumab-emtanzint. 3 héten belül ismételje meg az LVEF vizsgálatát. Ha az LVEF $< 50\%$ fennáll és nem tér vissza a kiindulási értékhez képest < 10 százalékpontos értékre, állítsa le a trasztuzumab-emtanzin alkalmazását.
	LVEF $45\% - < 50\%$ és a csökkenés < 10 százalékpont a kiindulási értékhez képest*	Folytassa a trasztuzumab-emtanzin-kezelést. 3 héten belül ismételje meg az LVEF vizsgálatát.
	LVEF $\geq 50\%$	Folytassa a trasztuzumab-emtanzin-kezelést.
Szívelégtelenség	Tüneti CHF (pangásos szívelégtelenség), 3–4-es fokozatú LVSD vagy 3–4-es fokozatú CHF, vagy 2-es fokozatú szívelégtelenség az LVEF $< 45\%$ -os értékével kísérvé.	Állítsa le a trasztuzumab-emtanzin alkalmazását.
Pulmonáris toxicitás	Interstitialis tüdőbetegség (ILD) vagy pneumonitis	A trasztuzumab-emtanzin alkalmazását véglegesen állítsa le.
Irradiációs pneumonitis	2-es fokozat	Ha standard kezeléssel nem normalizálódik, állítsa le a trasztuzumab-emtanzin alkalmazását.
	3–4-es fokozat	Állítsa le a trasztuzumab-emtanzin alkalmazását.

Dózismódosítási útmutató MBC (metasztatikus emlőkarcinóma) esetén		
Mellékhatás	Súlyossági fokozat	Kezelés módosítása
Thrombocytopenia	3-as fokozat (25 000 – < 50 000/mm ³)	Ne adjon trasztuzumab-emtanzint, amíg a vérlemezkeszám vissza nem tér ≤ 1-es fokozatúra (≥ 75 000/mm ³), majd alkalmazza ugyanazt a dózisszintet.
	4-es fokozat (< 25 000/mm ³)	Ne adjon trasztuzumab-emtanzint, amíg a vérlemezkeszám vissza nem tér ≤ 1-es fokozatúra (≥ 75 000/mm ³), majd csökkentse a dózist egy szinttel.
Emelkedett transzamináz-szint (GOT/GPT)	2-es fokozat (> 2,5 – ≤ 5 × ULN)	Ugyanazzal a dózisszinttel kezeljen.
	3-as fokozat (> 5 – ≤ 20 × ULN)	Ne adjon trasztuzumab-emtanzint, amíg a GOT/GPT-szint vissza nem tér ≤ 2-es fokozatúra, majd csökkentse a dózist egy szinttel.
	4-es fokozat (> 20 × ULN)	Állítsa le a trasztuzumab-emtanzin alkalmazását.
Hyperbilirubinaemia	2-es fokozat (> 1,5 – ≤ 3 × ULN)	Ne adjon trasztuzumab-emtanzint, amíg az összbilirubin-szint vissza nem tér ≤ 1-es fokozatúra, majd alkalmazza ugyanazt a szintű dózist.
	3-as fokozat (> 3 – ≤ 10 × ULN)	Ne adjon trasztuzumab-emtanzint, amíg az összbilirubin-szint vissza nem tér ≤ 1-es fokozatúra, majd csökkentse a dózist egy szinttel.
	4-es fokozat (> 10 × ULN)	Állítsa le a trasztuzumab-emtanzin alkalmazását.
Gyógyszer által kiváltott májkárosodás	A szérumtranszaminázok szintje > 3 × ULN és egyidejűleg az összbilirubin-szint > 2 × ULN	A májenzim- és bilirubin-szint emelkedés egy másik valószínűsíthető okának (pl. májmetasztázis, egyidejű gyógyszeresedés) hiányában a trasztuzumab-emtanzin alkalmazását véglegesen állítsa le.
Nodularis regeneratív hyperplasia (NRH)	Minden fokozat	A trasztuzumab-emtanzin alkalmazását véglegesen állítsa le.

Dózismódosítási útmutató MBC (metasztatikus emlőkarcinóma) esetén		
Mellékhatás	Súlyossági fokozat	Kezelés módosítása
Bal kamrai diszfunkció	Tüneti CHF (pangásos szívelégtelenség)	Állítsa le a trastuzumab-emtanzin alkalmazását.
	LVEF < 40%	Ne adjon trastuzumab-emtanzint. 3 héten belül ismételje meg az LVEF vizsgálatát. Ha az LVEF < 40% megerősítést nyer, állítsa le a trastuzumab-emtanzin alkalmazását.
	LVEF 40% – ≤ 45% és a csökkenés ≥ 10 százalékpont a kiindulási értékhez képest	Ne adjon trastuzumab-emtanzint. 3 héten belül ismételje meg az LVEF vizsgálatát. Ha az LVEF nem emelkedett a kiindulási értékhez képest 10 százalékponton belüli értékre, állítsa le a trastuzumab-emtanzin alkalmazását.
	LVEF 40% – ≤ 45% és a csökkenés < 10 százalékpont a kiindulási értékhez képest	Folytassa a trastuzumab-emtanzin-kezelést. 3 héten belül ismételje meg az LVEF vizsgálatát.
	LVEF > 45%	Folytassa a trastuzumab-emtanzin-kezelést.
Peripherias neuropathia	3–4-es fokozat	Ne adjon trastuzumab-emtanzint, amíg az érték vissza nem tér ≤ 2-es fokozatúra.
Pulmonáris toxicitás	Intersticiális tüdőbetegség (ILD) vagy pneumonitis	A trastuzumab-emtanzin alkalmazását véglegesen állítsa le.

GPT = glutamát-piruvát-transzamináz, GOT = glutamát-oxálacetát transzamináz, CHF (congestive heart failure) = pangásos szívelégtelenség, LVEF (left ventricular ejection fraction) = bal kamrai ejekciós frakció, LVSD (left ventricular systolic dysfunction) = bal kamrai szisztolés diszfunkció, TBILI (Total Bilirubin) = Összbilirubin, ULN = a normálérték felső határa

* A trastuzumab-emtanzin kezelés megkezdése előtt.

Későn beadott vagy kihagyott dózisok

Amennyiben egy tervezett dózis kimarad, azt a következő tervezett ciklusig történő várakozás nélkül a lehető leghamarabb be kell adni. Az adagolás ütemezését úgy kell módosítani, hogy a dózisok közötti 3 hetes intervallumok megmaradjanak. A következő dózist a fent leírt, adagolásra vonatkozó ajánlások szerint kell beadni.

Perifériás neuropathia

Azoknál a betegeknél, akiknél 3-as vagy 4-es súlyossági fokozatú perifériás neuropathia alakul ki, a trastuzumab-emtanzint átmenetileg fel kell függeszteni, amíg a neuropathia 2-es vagy annál kisebb fokozatúra nem javul. A kezelés újraindításakor fontolóra kell venni a dózis csökkentését, a dóziscsökkentés menete szerint (lásd 1. táblázat).

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 éves vagy annál idősebb betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. A biztonságosság és a hatásosság igazolásához nem áll rendelkezésre elegendő adat a 75 éves vagy annál idősebb betegek esetében, mivel erre az alcsoportra vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Ugyanakkor, a 65 éves vagy annál idősebb betegek esetében az MO28231 vizsgálatból származó, 345 beteget tartalmazó alcsoportelemzés tendenciát mutat a 3., 4. és 5. fokozatú nemkívánatos események, súlyos nemkívánatos események és a kezelés abbahagyásához / megszakításához vezető

nemkívánatos események gyakoribb előfordulásában, de ez hasonló a kezeléssel összefüggő 3. és magasabb kategóriájú nemkívánatos események incidenciájához.

A populációs farmakokinetikai elemzés szerint az életkor nincs klinikailag jelentős hatással a trasztuzumab-emtanzin farmakokinetikájára (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont) nincs szükség a kezdő dózis módosítására. Elegendő adat hiányában nem állapítható meg, hogy súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél szükség van-e dózismódosításra, ezért a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani.

Májelégtelenség

Enyhe vagy közepesen súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél nincs szükség a kezdő dózis módosítására. A trasztuzumab-emtanzint nem vizsgálták súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél. Körültekintően kell végezni a májelégtelenségben szenvedő betegek kezelését a trasztuzumab-emtanzinnal megfigyelt ismert hepatotoxicitás miatt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Kadcyla biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták, mivel gyermekeknél a gyógyszernek nincs releváns alkalmazása emlőcarcinóma indikációban.

Az alkalmazás módja

A Kadcyla-t intravénásan kell alkalmazni. A trasztuzumab-emtanzin feloldását és hígítását kizárólag egészségügyi szakember végezheti el, és a gyógyszert intravénás infúzióban kell beadni. A gyógyszert intravénás lökés vagy bolus formájában tilos beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

A gyógyszerelési hibák megelőzése érdekében fontos ellenőrizni az injekciós üveg címkéjét, hogy meggyőződjön arról, hogy az elkészítésre és beadásra kerülő gyógyszer a Kadcyla (trasztuzumab-emtanzin), nem pedig bármilyen más trasztuzumab-tartalmú készítmény (például trasztuzumab vagy trasztuzumab-deruxtekán).

Thrombocytopenia

A trasztuzumab-emtanzin alkalmazásával összefüggésben gyakran beszámoltak thrombocytopeniáról vagy csökkent vérlemezkeszámról. A kezelés megszakításához vezető mellékhatások közül ez volt a leggyakoribb (lásd 4.8 pont). Klinikai vizsgálatokban az ázsiai betegeknél a thrombocytopenia gyakrabban fordult elő, és súlyosabb volt (lásd 4.8 pont).

Javasolt a vérlemezkeszámot minden egyes trasztuzumab-emtanzin-dózis beadása előtt ellenőrizni. A thrombocytopeniás betegeket ($\leq 100\,000/\text{mm}^3$) és azokat a betegeket, akik véralvadást gátló kezelésben részesülnek (pl. warfarin, heparin, alacsony molekulású heparinok), a trasztuzumab-

emtanzin-kezelés ideje alatt szoros megfigyelés alatt kell tartani. A trasztuzumab-emtanzint nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknek vérlemezkeszáma a kezelés megkezdése előtt $100\,000/\text{mm}^3$ vagy annál alacsonyabb volt. 3-as fokozatú vagy ennél nagyobb mértékű vérlemezkeszám-csökkenés ($<50\,000/\text{mm}^3$) esetén a trasztuzumab-emtanzin mindaddig nem adható, amíg a vérlemezkeszám el nem éri az 1-es súlyossági fokozatot ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) (lásd 4.2 pont).

Haemorrhagia

Haemorrhagiás eseményeket, köztük központi idegrendszeri, légúti és gastrointestinalis vérzés eseteit jelentették a trasztuzumab-emtanzin-kezelés során. Néhány ilyen vérzéses esemény fatális kimenetelű volt. Az észlelt esetek egy részében a betegek thrombocytopeniában szenvedtek vagy antikoaguláns illetve thrombocytáaggregáció-gátló kezelésben is részesültek, más esetekben nem volt egyéb ismert rizikófaktor. Ezekkel a gyógyszerekkel elővigyázatosság szükséges, és kiegészítő monitorozás mérlegelendő, ha ezeknek a gyógyszereknek az egyidejű alkalmazása orvosilag szükséges.

Hepatotoxicitás

Klinikai vizsgálatokban a trasztuzumab-emtanzin-kezelés ideje alatt hepatotoxicitást figyeltek meg, ami az esetek többségében a transzaminázok vérszintjének tünetmentes emelkedése (1–4-es súlyossági fokozatú transzamináz-emelkedés) volt (lásd 4.8 pont). A transzamináz-szintek rendszerint csak átmenetileg emelkedtek meg, az infúzió beadását követő 8. napon voltak a legmagasabbak, majd csökkentek, és még a következő ciklus előtt elérték az 1-es súlyossági fokozatot vagy a normáltartományt. A transzaminázok tekintetében kumulatív hatást is megfigyeltek (az 1-es vagy 2-es fokozatú glutamát-oxálacetát-transzamináz- [GOT]/glutamát-piruvát-transzamináz- [GPT] eltérést mutató betegek aránya az egymást követő ciklusokban egyre magasabb).

A transzamináz-emelkedést mutató betegek enzimszintjei az esetek többségében a trasztuzumab-emtanzin utolsó dózisát követő 30 napon belül elérték az 1-es súlyossági fokozatot vagy a normáltartományt (lásd 4.8 pont).

A trasztuzumab-emtanzinnal kezelt betegek körében súlyos hepatobiliaris rendellenességeket, köztük a máj noduláris regeneratív hyperplasiáját (NRH) és néhány esetben halálos kimenetelű, gyógyszer okozta májkárosodást észleltek. A megfigyelt esetekben a betegek társbetegségei és/vagy az egyidejűleg szedett, ismert hepatotoxikus hatással potenciálisan rendelkező gyógyszerek is szerepet játszhattak.

A májfunkciót a kezelés megkezdése előtt, továbbá minden egyes dózis beadása előtt ellenőrizni kell. Azok a betegek, akiknél a kezelés megkezdésekor emelkedett az GPT-szint (pl. májmetasztázis miatt) hajlamosabbak májkárosodásra és nagyobb a kockázata egy 3–5 súlyossági fokozatú májbetegségnek vagy emelkedett májfunkciós értékeknek. Az emelkedett transzamináz- és össz-bilirubinszint esetén szükséges dóziscsökkentésről vagy a kezelés leállításáról a 4.2 pontban talál részletes tájékoztatást.

Trasztuzumab-emtanzinnal kezelt betegek májbiopsziás vizsgálatainak során a máj noduláris regeneratív hyperplasiájának (NRH) eseteit azonosították. Az NRH egy ritka májbetegség, melyre jellemző a májparenchima kiterjedt, jóindulatú átalakulása apró, regeneratív nodulusokká. Az NRH nem-cirrhoticus eredetű portális hypertonia kialakulásához vezethet. Az NRH diagnózisa kizárólag szövettani vizsgálattal állítható fel. NRH lehetőségére kell gondolni minden betegnél, akinél a portális hypertonia klinikai tünetei jelentkeznek és/vagy a máj computer tomographiás (CT) felvételén cirrhosis-szerű minta ábrázolódik, de a transzamináz-szintek nem mutatnak eltérést és egyéb, cirrhosisra utaló jel vagy tünet nem észlelhető. NRH diagnózisa esetén a trasztuzumab-emtanzin-kezelést végleg abba kell hagyni.

A trasztuzumab-emtanzint nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknek a transzamináz-szintje a kezelés megkezdése előtt meghaladta a normálérték felső határának (ULN) 2,5-szeresét vagy össz-bilirubinszintje az ULN 1,5-szeresét. Azoknál a betegeknél, akiknek a transzamináz-szérumszintje meghaladja az ULN háromszorosát és össz-bilirubinszintje egyidejűleg az ULN kétszeresét, a kezelést végleg abba kell hagyni. Körültekintően kell végezni a májkárosodásban szenvedő betegek kezelését (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Neurotoxicitás

Trasztuzumab-emtanzinnal végzett klinikai vizsgálatok során perifériás neuropathia előfordulásáról számoltak be, mely főként 1-es súlyossági fokozatú és elsősorban szenzoros volt. Azok a metasztatikus emlőkarcinómában (MBC) szenvedő betegek, akiknek kiinduláskor 3-as fokozatú vagy annál súlyosabb, és azok a korai emlőkarcinómában (EBC) szenvedő betegek, akiknek kiinduláskor 2-es fokozatú vagy annál súlyosabb perifériás neuropathiája volt, nem vehettek részt a klinikai vizsgálatokban. Azoknál a betegeknél, akiknél 3-as vagy 4-es fokozatú perifériás neuropathia jelentkezik, a trasztuzumab-emtanzin-kezelést átmenetileg fel kell függeszteni, amíg a tünetek meg nem szűnnek, vagy legalább 2-es fokozatúra nem mérséklődnek. A betegeknél a neurotoxicitásra utaló jeleket, tüneteket klinikailag folyamatosan monitorozni kell.

Bal kamrai diszfunkció

Trasztuzumab-emtanzin-kezelésben részesülő betegeknél fokozott a bal kamrai diszfunkció kialakulásának kockázata. Trasztuzumab-emtanzinnal kezelt betegek körében 40%-nál alacsonyabb bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) értékeket figyeltek meg, ezért fennáll a tünetekkel járó pangásos szívelégtelenség kialakulásának kockázata (lásd 4.8 pont). A cardialis események általános kockázati tényezői, valamint a trasztuzumab-kezelés adjuváns emlőkarcinómában történő vizsgálatainak során azonosított kockázati tényezők többek között az előrehaladott életkor (>50 év), az alacsony kiindulási LVEF értékek (<55%), az adjuváns kezelésként kapott paklitaxel alkalmazása előtt vagy után mért alacsony LVEF szintek, vérnyomáscsökkentő gyógyszerek korábbi vagy egyidejű alkalmazása, a korábbi antraciklin-kezelés és a magas testtömeg-index (BMI >25 kg/m²).

A kezelés megkezdése előtt és a kezelés időtartama alatt is rendszeresen (pl. háromhavonta) standard szív működés-vizsgálatot (echokardiográfia vagy több kapus angiográfia/MUGA) kell végezni. Az adagolást el kell halasztani vagy a kezelést szükség szerint fel kell függeszteni bal kamrai diszfunkció esetén (lásd 4.2 pont).

A klinikai vizsgálatokban a betegek kiindulási LVEF értéke legalább 50% volt. Azok a betegek, akiknek kórtörténetében pangásos szívelégtelenség, súlyos, kezelést igénylő szívritmuszavar, a randomizációt megelőző 6 hónapban szívizominfarktus vagy instabil angina szerepelt, vagy a randomizáció időpontjában előrehaladott daganatos betegsége miatt nyugalmi nehézlégzése volt, nem vehettek részt a klinikai vizsgálatokban.

Egy megfigyeléses vizsgálatban (BO39807) a kiindulási értékhez képest > 10%-os LVEF-csökkenés és/vagy pangásos szívelégtelenség eseteit figyelték meg 40–49%-os kiindulási LVEF-értékkel rendelkező metasztatikus emlőkarcinómában (MBC) szenvedő betegeknél valós környezetben. Annak eldöntésére, hogy a trasztuzumab-emtanzin alacsony LVEF-értékkel rendelkező, metasztatikus emlőkarcinómában (MBC) szenvedő betegeknél alkalmazható-e, alapos előny-kockázat-értékelést kell végezni, és ezeknél a betegeknél a szív működést szorosan monitorozni kell (lásd 4.8 pont).

Tüdőtoxicitás

A trasztuzumab-emtanzinnal végzett klinikai vizsgálatokban intersticiális tüdőbetegség (interstitial lung disease, ILD), mint pl. pneumonitis eseteiről számoltak be, melyek közül néhány akut respiratoricus distress szindróma kialakulásához vagy a beteg halálához vezetett (lásd 4.8 pont). Ennek jelei és tünetei lehetnek a nehézlégzés, a köhögés, a fáradtság és tüdőinfiltrációk.

Azoknál a betegeknél, akiknél ILD-t vagy pneumonitist diagnosztizálnak, a trasztuzumab-emtanzin-kezelés végleges leállítása javasolt, kivéve az adjuváns kezelés alatti irradiációs pneumonitist, melynek előfordulásakor 2-es vagy ≥ 3-as súlyossági fokozatnál a trasztuzumab-emtanzin alkalmazását véglegesen le kell állítani, amennyiben standard kezelésre nem reagál.

A nyugalmi nehézlégzésben szenvedő betegeknél fokozott lehet a pulmonális történések kockázata az előrehaladott daganatos megbetegedés, a társbetegségek és az egyidejűleg alkalmazott pulmonális sugárterápia miatt.

Infúziós reakciók

A trasztuzumab-emtanzin-kezelést nem vizsgálták olyan betegek körében, akiknél a trasztuzumabbal folytatott kezelést infúziós reakció miatt végleg abba kellett hagyni. A kezelés ilyen betegek esetében

nem ajánlott. A betegeknél - különösen az első infúzió alkalmával - gondosan figyelni kell, nem lép-e fel infúziós reakció.

Infúziós reakció (melyet citokinfelszabadulás okoz) eseteiről számoltak be, a következő tünetek közül egy vagy több jelentkezésével: kipirulás, hidegrázás, láz, nehézlégzés, hypotonia, sípoló légzés, bronchospasmus és tachycardia. Ezek a tünetek általában nem voltak súlyosak (lásd 4.8 pont). A legtöbb betegnél ezek a reakciók az infúzió leállítása után több órával vagy legfeljebb egy nap elteltével megszűntek. Súlyos infúziós reakció esetén a kezelést a panaszok és tünetek megszűnéséig meg kell szakítani. A kezelés újraindításáról a reakció súlyosságának klinikai értékelése alapján kell dönteni. Életveszélyes infúziós reakció esetén a kezelést végleg abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

Túlérzékenységi reakciók

A trasztuzumab-emptanzin-kezelést nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknek trasztuzumab-kezelését túlérzékenység miatt végleg abba kellett hagyni; a trasztuzumab-emptanzin-kezelés ilyen betegeknél esetében nem ajánlott.

A betegeket szorosan meg kell figyelni, hogy nem lép-e fel náluk túlérzékenységi/allergiás reakció, melynek klinikai képe megegyezhet az infúziós reakcióéval. Trasztuzumab-emptanzinnal végzett klinikai vizsgálatokban súlyos, anafilaxiás reakciókat figyeltek meg. Az ilyen reakciók kezelésére gyógyszereknek valamint az azonnali beavatkozásra alkalmas életmentő felszerelésnek rendelkezésre kell állnia. Valódi túlérzékenységi reakció esetén (melynél a reakció intenzitása az egymást követő infúziók alkalmával egyre fokozódik), a trasztuzumab-emptanzin-kezelést végleg abba kell hagyni.

Reakciók az injekció beadási helyén

A trasztuzumab-emptanzin extravasatiója intravénás injektálás közben helyi fájdalmat, kivételes esetekben súlyos szöveti elváltozást (erythema, vesiculatio) és epidermalis necrosist válthat ki. Extravasatio esetén az infúziót azonnal le kell állítani, és a beteget rendszeresen meg kell vizsgálni, mivel a necrosis az infúzió beadását követően napokon vagy heteken belül jelentkezhet.

Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer 1,1 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 100 milligramm hatóanyagot tartalmazó injekciós üvegenként, valamint 1,7 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 160 milligramm hatóanyagot tartalmazó injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Szabályszerű interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Humán májmikroszómákon végzett *in vitro* metabolizációs vizsgálatok arra utalnak, hogy a DM1-et, a trasztuzumab-emptanzin egyik összetevőjét főként a CYP3A4, míg kisebb mértékben a CYP3A5 enzim metabolizálja. A DM1-expozíció növekedésének és a toxicitás fokozódásának lehetősége miatt kerülendő az erős CYP3A4-gátlók (pl. ketokonazol, itraconazol, klaritromicin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakinavir, telitromicin és vorikonazol) trasztuzumab-emptanzinnal történő egyidejű alkalmazása, és olyan helyettesítő gyógyszer alkalmazása javasolt, ami a CYP3A4 enzimet egyáltalán nem vagy csak minimális mértékben gátolja. Amennyiben az erős CYP3A4-gátlók egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen és lehetőség van rá, fontolóra kell venni a trasztuzumab-emptanzin-kezelés elhalasztását mindaddig, amíg az erős CYP3A4-gátlók ki nem ürültek a vérkeringésből (az inhibitorok kb. 3 eliminációs félfélétideje). Ha egyidejűleg erős CYP3A4-gátlót alkalmaznak, és a trasztuzumab-emptanzin-kezelés nem halasztható el, a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani, nem alakulnak-e ki mellékhatások.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a trasztuzumab-
emtanzin-kezelés ideje alatt, és a trasztuzumab-emtanzin utolsó dózisának beadását követően legalább
7 hónapon keresztül. A fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfibetegeknek hatékony
fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a trasztuzumab-emtanzin alkalmazása alatt és a trasztuzumab-
emtanzin utolsó dózisát követően legalább 4 hónapon keresztül.

Terhesség

A trasztuzumab-emtanzin terhességben történő alkalmazására nem állnak rendelkezésre adatok. A
trasztuzumab-emtanzin egyik összetevője a trasztuzumab a magzat károsodását vagy halálát
okozhatja, ha terhességben adják. Trasztuzumab-kezelésben részesülő terhes nőknél a forgalomba
hozatalt követően oligohydramnion eseteiről számoltak be, mely néhány esetben halálos kimenetelű
pulmonalis hypoplasiaával társult. A maytanzinnal, egy, a DM1-hez hasonlóan a maytanzinoidok
csoportjába tartozó, a DM1-hez közeli kémiai rokonságban álló vegyülettel végzett állatkísérletek
eredményei arra utalnak, hogy a DM1, a trasztuzumab-emtanzin mikrotubulust gátló citotoxikus
összetevője feltehetően teratogén és potenciálisan embriotoxikus (lásd 5.3 pont).

A trasztuzumab-emtanzin alkalmazása terhes nőknek nem ajánlott, és a nőbetegeket teherbeesés előtt
tájékoztatni kell a magzati károsodás veszélyéről. Azoknak a nőknek, akik teherbe esnek, azonnal
értesíteniük kell kezelőorvosukat. Ha egy terhes nőt trasztuzumab-emtanzinnal kezelnek,
multidiszciplináris szakmai csoport általi szoros ellenőrzése javasolt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a trasztuzumab-emtanzin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel számos
gyógyszer kiválasztódik a humán anyatejbe, és a szoptatott csecsemőknél súlyos mellékhatások
alakulhatnak ki, a nőknek a trasztuzumab-emtanzin-kezelés megkezdése előtt abba kell hagyniuk a
szoptatást. A nők a kezelés befejezése után 7 hónappal kezdenek el szoptatni.

Termékenység

A trasztuzumab-emtanzinnal reprodukciós- és fejlődési toxikológiai vizsgálatokat nem végeztek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A trasztuzumab-emtanzin kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez
szükséges képességeket. A jelentett mellékhatások, mint pl. fáradtság, fejfájás, szédülés és homályos
látás jelentősége a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességek szempontjából
nem ismert. Azoknak a betegeknek, akiknél infúziós reakció lép fel (bőrpír, hidegrázás, láz,
nehézlégzés, hypotensio, zihálás, bronchospasmus, tachycardia), a tünetek enyhüléséig nem szabad
vezetniük és gépeket kezelniük.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A trasztuzumab-emtanzin biztonságosságát 2611, emlőcarcinómában szenvedő betegnél értékelték a
klinikai vizsgálatokban. Ebben a betegpopulációban:

- a leggyakoribb súlyos mellékhatások (a betegek > 0,5%-ánál) a vérzés, a láz, a thrombocytopenia,
a nehézlégzés, a hasi fájdalom, a musculoskeletális fájdalom és a hányás voltak;

- a trastuzumab-emtanzin leggyakoribb ($\geq 25\%$) mellékhatásai a hányinger, a fáradtság, a musculoskeletalis fájdalom, a vérzés, a fejfájás, az emelkedett transzamináz-szintek a thrombocytopenia és a perifériás neuropathia voltak. A jelentett mellékhatások többsége 1-es vagy 2-es súlyossági fokozatú volt;
- az NCI-CTCAE (National Cancer Institute – a nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia) alapján 3-as vagy annál magasabb súlyossági fokozatúnak minősülő leggyakoribb ($> 2\%$) mellékhatás a thrombocytopenia, az emelkedett transzamináz-szintek, az anaemia, a neutropenia, a fáradtság és a hypokalaemia volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A trastuzumab-emtanzinnal kezelt 2611 betegnél tapasztalt mellékhatásokat a 3. táblázat mutatja be. A mellékhatások a táblázatban MedDRA-szervrendszer (SOC) és gyakorisági kategória szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák a megfogalmazás szerint a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon és szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A mellékhatásokat a toxicitás értékelésére használt NCI-CTCAE szerint jelentették.

3. táblázat A trastuzumab-emtanzinnal kezelt betegeknek klinikai vizsgálatokban tapasztalt mellékhatások táblázatos felsorolása

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori	Húgyúti fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Thrombocytopenia, Anaemia
	Gyakori	Neutropenia, Leukopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Gyógyszer túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Hypokalaemia
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori	Álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Perifériás neuropathia, Fejfájás,
	Gyakori	Szédülés Dysgeusia, Memóriazavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Szemszárazság, Kötőhártyagyulladás, Homályos látás, Fokozott könnyezés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Bal kamrai diszfunkció
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Vérzés
	Gyakori	Magas vérnyomás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Orrvérzés, Köhögés, Nehézlégzés
	Nem gyakori	Pneumonitis (ILD)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Stomatitis, Hasmenés, Hányás, Hányinger, Székrekedés, Szájszárazság, Hasi fájdalom
	Gyakori	Emésztési zavar, Fogínyvérzés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett transzamináz-szintek

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
	Gyakori	Vér alkalikus-foszfátáz szintjének emelkedése Vér bilirubinszint emelkedés
	Nem gyakori	Májkárosodás, Nodularis regeneratív hyperplasia, Portalis hypertensio
	Ritka	Májelégtelenség,
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Bőrkiütés, Viszketés, Alopecia, Körömváltozás, Kéz-láb szindróma, Csalánkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Musculoskeletalis fájdalom, Ízületi fájdalom, Izomfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság, Láz, Asthenia
	Gyakori	Perifériás ödéma, Hidegrázás
	Nem gyakori	Extravasatio az injekció beadásának helyén
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Infúziós reakciók
	Nem gyakori	Irradiációs pneumonitis

A 3. táblázat a metasztatikus emlőkarcinómát (MBC) tanulmányozó (N = 1871, a trastuzumab-emptanzin ciklusok medián száma 10 volt) klinikai vizsgálatok és a KATHERINE (N = 740, a ciklusok medián száma 14 volt) klinikai vizsgálat teljes kezelési időtartamából származó összesített adatokat mutatja.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Thrombocytopenia

A trastuzumab-emptanzinnal metasztatikus emlőkarcinómában (MBC) végzett klinikai vizsgálatok során a betegek 24,9%-ánál jelentettek thrombocytopeniát vagy csökkent vérlemezkeszámot, és ez volt a kezelés megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatás (2,6%). A trastuzumab-emptanzinnal korai emlőkarcinómában (EBC) végzett klinikai vizsgálatok során a betegek 28,6%-ánál jelentettek thrombocytopeniát, és ez volt a leggyakrabban jelentett mellékhatás minden súlyossági fokozat esetén, valamint a ≥ 3 súlyossági fokozat esetén is, valamint ez volt a leggyakoribb mellékhatás, amely a kezelés megszakításához (4,2%), a dózis felfüggesztéséhez vagy a dózis csökkentéséhez vezetett. A betegek többségénél 1-es vagy 2-es fokozatú ($\geq 50\,000/\text{mm}^3$) volt az esemény, a vérlemezkeszám a 8. napon volt a legalacsonyabb, és a következő esedékes infúzió időpontjára 0 vagy 1-es súlyossági fokozatra javult ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$). Klinikai vizsgálatokban a thrombocytopenia gyakrabban fordult elő és súlyosabb volt ázsiai betegeknél. A 3-as vagy 4-es fokozatú események ($<50\,000/\text{mm}^3$) gyakorisága metasztatikus emlőkarcinómában (MBC) trastuzumab-emptanzinnal kezelt betegeknél 8,7% volt, a korai emlőkarcinómában (EBC) szenvedő betegeknél 18,8% volt, rassztól függetlenül. A thrombocytopenia esetén szükséges dózismódosításokat lásd a 4.2 és 4.4 pontokban.

Haemorrhagia

Haemorrhagiás eseményeket jelentettek a metasztatikus emlőkarcinómában (MBC) végzett klinikai vizsgálatokban trastuzumab-emptanzinnal kezelt betegek 34,8%-ánál és súlyos haemorrhagiás esemény (3-as fokozatú, vagy annál súlyosabb) a betegek 2,2%-ánál fordult elő.

Haemorrhagiás eseményeket jelentettek a korai emlőkarcinómában (EBC) végzett klinikai vizsgálatokban trastuzumab-emptanzinnal kezelt betegek 29,2%-ánál és súlyos haemorrhagiás esemény (3-as fokozatú, vagy annál súlyosabb) a betegek 0,4%-ánál fordult elő, beleértve egy 5-ös fokozatú esetet. Az észlelt esetek egy részében a betegek thrombocytopeniában szenvedtek, vagy antikoaguláns illetve thrombocytáaggregáció-gátló kezelésben is részesültek, más esetekben nem volt

egyéb ismert rizikófaktor. Halálos kimenetelű vérzéses eseményeket az MBC és EBC klinikai vizsgálatokban is megfigyeltek.

Emelkedett transzamináz-szintek (GOT/GPT)

A trasztuzumab-emptanzin-kezelés ideje alatt a transzamináz enzimek vérszintjének emelkedését (1-4-es súlyossági fokozat) figyelték meg klinikai vizsgálatok során (lásd 4.4 pont). A transzamináz-szintek emelkedése általában átmeneti volt. A trasztuzumab-emptanzin transzaminázokra gyakorolt kumulatív hatását figyelték meg, ami a kezelés megszakítására általában rendeződött. A metasztatikus emlőkarcinómában (MBC) végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 24,2%-ánál számoltak be emelkedett transzamináz-szintekről. 3-as vagy 4-es fokozatú emelkedett GOT- és GPT-szintet a metasztatikus emlőkarcinómában (MBC) szenvedő betegek 4,2%-ánál és 2,7%-ánál jelentettek, ami általában a korai kezelési ciklusok (1-6.) során fordult elő. Emelkedett transzamináz-szinteket a korai emlőkarcinómában (EBC) szenvedő betegek 32,6%-ánál jelentettek. 3-as vagy 4-es fokozatú emelkedett transzamináz-szinteket az EBC-ban szenvedő betegek 1,6%-ánál jelentettek. A 3-as fokozatú vagy annál súlyosabb, májat érintő események általában nem társultak rossz klinikai kimenetellel. A későbbiekben mért értékek rendszerint már olyan mértékű javulást mutattak, mely lehetővé tette, hogy a beteg folytassa a vizsgálatot, és a vizsgálati kezelésben a változatlan vagy csökkentett dózist tovább kapja. A trasztuzumab-emptanzin-expozíció (AUC), a trasztuzumab-emptanzin legmagasabb szérumkoncentrációja (C_{max}), a teljes trasztuzumab-expozíció (AUC) és a DM1 C_{max} -értéke és a transzamináz-szintek emelkedése között nem figyeltek meg összefüggést. Az emelkedett transzamináz-szintek esetén szükséges dózismódosításokat lásd a 4.2 és 4.4 pontokban.

Balkamra-diszfunkció

A trasztuzumab-emptanzinnal metasztatikus emlőkarcinómában (MBC) végzett klinikai vizsgálatok során a betegek 2,2%-ánál számoltak be bal kamrai diszfunkcióról. Az események többsége az LVEF tüneteket nem okozó, 1-es vagy 2-es fokozatú csökkenése volt. 3-as vagy 4-es fokozatú eseményt a metasztatikus emlőkarcinómában (MBC) szenvedő betegek 0,4%-ánál jelentettek. Egy megfigyeléses vizsgálatban (BO39807) a metasztatikus emlőkarcinómában (MBC) szenvedő, 40–49%-os kiindulási LVEF-értékkel rendelkező betegek körülbelül 22%-ánál (32-ből 7) kezdtek trasztuzumab-emptanzin kezelést, akiknél a kiindulási értékhez képest > 10%-os LVEF-csökkenés és/vagy pangásos szívelégtelenség eseteit figyelték meg, a betegek többségének más kardiovaszkuláris rizikófaktor is volt. Bal kamrai diszfunkció a korai emlőkarcinómában (EBC) szenvedő betegek 3%-ánál, 3-as fokozatú esemény a betegek 0,5%-ánál fordult elő, és ennél súlyosabb fokozatú esemény nem fordult elő. Az LVEF-csökkenés eseteire vonatkozó dózismódosításokat lásd a 4.2 pontban a 2. táblázatban, illetve a 4.4 pontban.

Peripherias neuropathia

A klinikai vizsgálatokban trasztuzumab-emptanzinnal kezelt betegeknél főleg 1-es fokozatú és elsősorban szenzoros peripherias neuropathiát jelentettek. A metasztatikus emlőkarcinómában (MBC) szenvedő betegeknél a peripherias neuropathia összesített gyakorisága 29,0% volt, a 2-es fokozatú, vagy annál súlyosabb eseményre vonatkozóan 8,6% volt. A korai emlőkarcinómában (EBC) szenvedő betegeknél az összesített incidencia 32,0% volt, a 2-es fokozatú, vagy annál súlyosabb eseményre vonatkozóan 10,1% volt.

Infúziós reakciók

Az infúziós reakciók a következők közül egy vagy több tünett jellemezhetők: melegségérzet, hidegrázás, láz, nehézlégzés, hypotonia, sípoló légzés, bronchospasmus és tachycardia. A trasztuzumab-emptanzinnal metasztatikus emlőkarcinómában (MBC) végzett klinikai vizsgálatok során a betegek 4,0%-ánál jelentettek infúziós reakciót, hat eset volt 3-as fokozatú, míg egyetlen 4-es fokozatú esemény sem történt. Infúziós reakciókat a korai emlőkarcinómában (EBC) szenvedő betegek 1,6%-ánál jelentettek, 3-as vagy 4-es súlyossági fokozatú eseményt nem jelentettek. Az infúziós reakciók az infúzió befejezése után több óra vagy legfeljebb egy nap alatt rendeződtek. A klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg dózissal való összefüggést. Az infúziós reakciók esetén alkalmazandó dózismódosításokat lásd a 4.2 és 4.4 pontokban.

Túlérzékenységi reakció

A trastuzumab-emptanzinnal metasztatikus emlőkarcinómában (MBC) végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 2,6%-ánál számoltak be túlérzékenységről, egy 3-as és egy 4-es súlyossági fokozatú eseményt jelentettek. Túlérzékenységi reakciót a korai emlőkarcinómában (EBC) szenvedő betegek 2,7%-ánál, 3-as fokozatú eseményt a betegek 0,4%-ánál jelentettek, és ennél súlyosabb fokozatú esemény nem fordult elő. Összességében a túlérzékenységi reakciók többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, és kezelésre rendeződött. A túlérzékenységi reakciók esetén szükséges dózismódosításokat lásd a 4.2 és 4.4 pontokban.

Immunogenitás Ahogy minden terápiás fehérjével, úgy a trastuzumab-emptanzinnal szemben is lehetséges, hogy immunválasz lép fel. A trastuzumab-emptanzinnal szembeni anti-terápiás antitest (ADA) választ hét klinikai vizsgálatban összesen 1243 betegen vizsgálták több időpontban. Adagolást követően a trastuzumab-emptanzin elleni antitestekre a betegek 5,1%-ánál (64/1243) volt pozitív a teszt eredménye egy vagy több, adagolás utáni időpontban. Az I. és II. fázisú vizsgálatokban a betegek 6,4%-a (24/376) adott pozitív teszteredményt a trastuzumab-emptanzin elleni antitestekre. Az EMILIA vizsgálatban (TDM4370g/BO21977) a betegek 5,2%-a (24/466) volt pozitív a trastuzumab-emptanzin elleni antitestekre, ebből 13 beteg a neutralizáló antitestekre is pozitív volt. A KATHERINE (BO27938) vizsgálatban a betegek 4,0%-a (16/401) adott pozitív választ a trastuzumab-emptanzin elleni antitestekre, és közülük 5 beteg a neutralizáló antitestekre is pozitív volt. Az anti-terápiás antitest alacsony előfordulása miatt ezeknek az antitesteknek nem ismert a trastuzumab-emptanzin farmakokinetikájára, farmakodinámiájára, biztonságosságára és/vagy hatékonyságára gyakorolt hatása.

Extravasatio

Trasztuzumab-emptanzinnal végzett klinikai vizsgálatok során extravasatio nyomán kialakuló reakciókat figyeltek meg. Ezek a reakciók többnyire enyhék vagy középsúlyosak voltak, és az infúzió beadásának helyén fellépő bőrpírral, érzékenységgel, bőrirritációval, fájdalommal vagy duzzanattal jártak. Ezek a reakciók az infúzió beadását követő 24 órán belül gyakrabban fordultak elő. A forgalomba hozatal utáni időszakban az infúzió beadása után napokon vagy heteken belül kialakuló epidermalis károsodást vagy necrosist figyeltek meg extravasatiót követően. Jelenleg nem ismert a trastuzumab-emptanzin-extravasatio esetén alkalmazandó speciális kezelés (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi eltérések

A 4. és 5. táblázat mutatja a TDM4370g/BO21977 (EMILIA) és BO27938 (KATHERINE) vizsgálatokban trastuzumab-emptanzinnal kezelt betegeknél megfigyelt laboratóriumi eltéréseket.

4. táblázat A TDM4370g/BO21977 (EMILIA) vizsgálatban trastuzumab-emptanzinnal kezelt betegeknél megfigyelt laboratóriumi eltérések

Paraméter	Trasztuzumab-emptanzin (N = 490)		
	Összes súlyossági fokozat (%)	3-as súlyossági fokozat (%)	4-es súlyossági fokozat (%)
Máj			
Emelkedett bilirubin	21	<1	0
Emelkedett GOT	98	8	<1
Emelkedett GPT	82	5	<1
Haematológia			
Csökkent vérlemezkeszám	85	14	3
Csökkent hemoglobin	63	5	1
Csökkent neutrofilszám	41	4	<1
Kálium			
Csökkent káliumszint	35	3	<1

5. táblázat A BO27938 (KATHERINE) vizsgálatban trasztuzumab-emtanzinnal kezelt betegeknel megfigyelt laboratóriumi eltérések

Paraméter	Trasztuzumab-emtanzin (N = 740)		
	Összes súlyossági fokozat (%)	3-as súlyossági fokozat (%)	4-es súlyossági fokozat (%)
Máj			
Emelkedett bilirubin	11	0	0
Emelkedett GOT	79	<1	0
Emelkedett GPT	55	<1	0
Haematológia			
Csökkent vérlemezkeszám	51	4	2
Csökkent hemoglobin	31	1	0
Csökkent neutrofilszám	24	1	0
Kálium			
Csökkent káliumszint	26	2	<1

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A trasztuzumab-emtanzin túladagolásnak nincs ismert ellenszere. Túladagolás esetén a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani, hogy nem alakulnak-e ki nála mellékhatásra utaló jelek vagy tünetek, illetve nincs-e szükség megfelelő tüneti kezelés elindítására. A trasztuzumab-emtanzin-kezeléssel összefüggésben túladagolási esetekről számoltak be, melyek többségében thrombocytopenia alakult ki, halál egy esetben következett be. A halálos kimenetelű esetben a beteg helytelenül, 6 mg/ttkg trasztuzumab-emtanzint kapott, majd kb. 3 héttel a túladagolást követően meghalt. A trasztuzumab-emtanzinnal való ok-okozati kapcsolatot nem igazolták.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek és immunmodulátorok, daganatellenes szerek, monoklonális antitestek és antitest-gyógyszer-konjugátumok, HER2-gátlók, ATC-kód: L01FD03

Hatásmechanizmus

A Kadcyla, a trasztuzumab-emtanzin egy HER2-receptor ellen irányuló antitest-gyógyszer konjugátum, mely humanizált, HER2 elleni IgG1-et (trasztuzumabot) tartalmaz, ami egy stabil tioéter linkeren, az MCC molekulán (4-[N-maleimidometil] ciklohexán-1-karboxilát) keresztül kovalensen kötődik a mikrotubulus gátló DM1-hez (egy maytanzin származékhoz). Az emtanzin elnevezés az MCC-DM1 komplexre utal. Egy trasztuzumab molekulához átlagosan 3,5 DM1 molekula kötődik.

A DM1 HER2-t fokozottan expresszáló tumorsejtek iránti szelektivitását a citotoxikus szer trasztuzumabhoz való kötődése biztosítja, melynek köszönhetően több DM1 kerül közvetlenül a daganatos sejtekbe. A HER2-receptorhoz történő kötődést követően a trasztuzumab-emtanzin

receptor-mediált internalizáción, majd lizoszomális degradáción megy keresztül, ami DM1-et tartalmazó citotoxikus katabolitok (elsősorban lizin-MCC-DM1) felszabadulásához vezet.

A trastuzumab-emtanzin mind a trastuzumab, mind a DM1 hatásmechanizmusával rendelkezik:

- A trastuzumabhoz hasonlóan a trastuzumab-emtanzin is a HER2 extracelluláris domain (ECD) IV-es domain-jéhez, valamint az Fcγ receptorokhoz és a C1q komplementhez kötődik. A trastuzumabhoz hasonlóan a trastuzumab-emtanzin gátolja továbbá a HER2 extracelluláris domain-jének leválását, a foszfatidilinozitol 3-kináz- (PI3-K) útvonalon keresztül gátolja a jelátvitelt, valamint az antitest-függő sejt-közvetítette citotoxicitás (ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) mediátora a HER2-t fokozottan expresszáló humán emlőcarcinóma sejtekben.
- A DM1, a trastuzumab-emtanzin citotoxikus összetevője a tubulinhoz kötődik. A sejteket mind a DM1, mind a trastuzumab-emtanzin a tubulin polimerizáció gátlásán keresztül a sejtciklus G2/M fázisában tartja, ami végül apoptotikus sejthalálhoz vezet. *In vitro* citotoxicitás vizsgálatok eredményei szerint a DM1 a taxánoknál és a vinka-alkaloidoknál 20-200-szor erősebb.
- Az MCC kötőmolekulát úgy fejlesztették ki, hogy korlátozza a DM1 szisztémás felszabadulását, és növelje annak célzott szállítását, amit a plazmában mért rendkívül alacsony szabad DM1-szintek is igazolnak.

Klinikai hatásosság

Korai emlőkarcinóma (EBC)

BO27938 (KATHERINE)

A BO27938 (KATHERINE) egy randomizált, multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelyet 1 486 HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő, az emlő nyirokcsomóiban és/vagy az axilláris nyirokcsomókban invazív reziduális tumorról rendelkező (a patológiai teljes választ (pCR) el nem érő) betegekkel végeztek a preoperatív szisztémás – beleértve a kemoterápiát és a HER2-célzott terápiát – kezelés befejezése után. A betegek több HER2-célzott kezelést is kaphattak. A betegek a vizsgálati kezeléssel egyidejűleg a helyi irányelvek szerint sugárkezelést és/vagy hormonális terápiát kaptak. Az emlődagánat-mintáknak fokozott HER2-expressziót kellett mutaniuk, amelyet 3+ IHC vagy $\geq 2,0$ ISH amplifikációs arányként definiáltak a központi laboratóriumban. A betegeket trastuzumab vagy trastuzumab-emtanzin kezelésére randomizálták (1:1). A betegeket randomizálták a prezentáció időpontjában megfigyelhető klinikai stádium (operálható vs. nem operálható), a hormonreceptor-státusz, a preoperatív HER2-célzott terápia (trastuzumab, trastuzumab plusz további HER2-célzott hatóanyag(ok)), valamint stratifikálták a nyirokcsomók preoperatív terápia után értékelt patológiai státusza szerint.

A trastuzumab-emtanzint intravénásan adták be 3,6 mg/ttkg dózisban a 21 napos ciklus első napján. A trastuzumabot intravénásan adták be 6 mg/kg dózisban a 21 napos ciklus első napján. A betegeket összesen 14 cikluson keresztül kezelték trastuzumab-emtanzinnal vagy trastuzumabbal, kivéve, ha a betegség kiújult, a beteg visszavonta a beleegyezését vagy elfogadhatatlan toxicitás lépett fel, attól függően, hogy melyik következett be előbb. Azoknál a betegeknél, akiknél megszakították a trastuzumab-emtanzin-kezelést, adott esetben – a toxicitási megfontolások figyelembe vételével és a vizsgáló belátása alapján – trastuzumabbal fejezheték be a HER2-célzott vizsgálati kezelés 14 ciklusra tervezett időtartamát.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja az invazív betegségmentes túlélés (IDFS) volt. Az IDFS-t a randomizáció időpontjától az emlőkarcinóma azonos oldali invazív kiújulásának első bekövetkeztéig, az emlőkarcinóma azonos oldali helyi vagy regionális invazív kiújulásig, távoli kiújulásig, a kontralaterális invazív emlőkarcinóma megjelenéséig vagy a bármely okból eredő halálozásig eltelt időben határozták meg. A további végpontok az IDFS, beleértve a második primer nem emlőkarcinóma megjelenését, a betegségmentes túlélés (DFS), a teljes túlélés (OS) és a távoli kiújulásmentes időszak (DRFI) voltak.

A betegek demográfiai adatai és kiindulási tumor jellemzői a kezelési karok között kiegyensúlyozottak voltak. A medián életkor kb. 49 év (23–80 év) volt, a betegek 72,8%-a fehérbőrű, 8,7%-a ázsiai és 2,7%-a feketebőrű vagy afro-amerikai volt. 5 beteg kivételével minden beteg nő volt; 3 férfit a trastuzumab-karra és 2 férfit a trastuzumab-emtanzin karra randomizáltak. A betegek 22,5%-a Észak-Amerikában, 54,2%-a Európában és 23,3%-a a világ többi részén volt a vizsgálatba bevonva. A daganatok prognosztikai jellemzői – beleértve a hormonreceptor-státuszt (pozitív: 72,3%, negatív: 27,7%), a klinikai stádiumot a prezentáció időpontjában (nem operálható: 25,3%, operálható: 74,8%) és a nyirokcsomók patológiai státuszát a preoperatív terápia után (nyirokcsomó-pozitív: 46,4%, nyirokcsomó-negatív vagy nem értékelt: 53,6%) – hasonlóak voltak a vizsgálati karokon.

A betegek többsége (76,9%) antraciklint tartalmazó neoadjuváns kemoterápiás kezelést kapott. A betegek 19,5%-a a trastuzumab mellett egy másik HER2-célzott hatóanyagot is kapott a neoadjuváns terápia részeként; ezeknek a betegeknek a 93,8%-a pertuzumabot kapott. A neoadjuváns terápia részeként minden beteg kapott taxánt.

Az elsődleges értékelés idején az IDFS statisztikailag szignifikáns javulása volt megfigyelhető a trastuzumab-emtanzint kapó betegeknél összehasonlítva a trastuzumabot kapó betegekkal. Lásd a 6. táblázatot.

A végső leíró IDFS-elemzés során 385 IDFS-eseményt figyeltek meg, melynek eredményei konzisztensek voltak az elsődleges elemzés eredményeivel (HR=0,54; 95%-os CI: 0,44–0,66), lásd az 1. ábrát. A második időközi OS-elemzést átlagosan 101 hónapos utánkövetési időtartammal végezték el, ami az OS statisztikailag szignifikáns javulását mutatta a trastuzumab-emtanzint kapó betegeknél összehasonlítva a trastuzumabot kapó betegekkal (nem stratifikált HR=0,66; 95%-os CI: 0,51–0,87; $p = 0,0027$). Lásd a 6. táblázatot és a 2. ábrát.

6. táblázat A BO27938 (KATHERINE) vizsgálat hatásossági adatainak összefoglalása

	Trasztuzumab N=743	Trasztuzumab- emtanzin N=743
Elsődleges végpont		
Invazív betegségmentes túlélés (IDFS)^{1, 3}		
Eseményt mutató betegek száma (%)	165 (22,2%)	91 (12,2%)
HR [95%-os CI]	0,50 [0,39–0,64]	
p-érték (log-rank teszt, nem stratifikált)	< 0,0001	
3 éves eseménymentes arány ² , % [95%-os CI]	77,02 [73,78–80,26]	88,27 [85,81–90,72]
Másodlagos végpontok³		
Teljes túlélés (OS)⁴		
Eseményt mutató betegek száma	126 (17,0%)	89 (12,0%)
HR [95%-os CI]	0,66 [0,51–0,87]	
p-érték (log-rank teszt, nem stratifikált)	0,0027	
7 éves túlélési arány ² , % [95%-os CI]	84,4 [81,58–87,16]	89,1 [86,71–91,42]
IDFS, beleértve a második primer nem emlőkarcinómát is^{1, 5}		
Eseményt mutató betegek száma (%)	167 (22,5%)	95 (12,8%)
HR [95%-os CI]	0,51 [0,40–0,66]	
p-érték (log-rank teszt, nem stratifikált)	< 0,0001	
3 éves eseménymentes arány ² , % [95%-os CI]	76,9 [73,65–80,14]	87,7 [85,18–90,18]
Betegségmentes túlélés (DFS)^{1, 5}		
Eseményt mutató betegek száma (%)	167 (22,5%)	98 (13,2%)
HR [95%-os CI]	0,53 [0,41–0,68]	
p-érték (log-rank teszt, nem stratifikált)	< 0,0001	
3 éves eseménymentes arány ² , % [95%-os CI]	76,9 [73,65–80,14]	87,41 [84,88–89,93]
Távoli kiújulásmentes időszak (DRFI)^{1, 5}		
Eseményt mutató betegek száma (%)	121 (16,3%)	78 (10,5%)
HR [95%-os CI]	0,60 [0,45–0,79]	
p-érték (log-rank teszt, nem stratifikált)	0,0003	
3 éves eseménymentes arány ² , % [95%-os CI]	83,0 [80,10–85,92]	89,7 [87,37–92,01]

Rövidítések meghatározása (6. táblázat): HR: relatív hazard, CI: konfidenciaintervallum

1. Az elsődleges elemzésből származó adatok

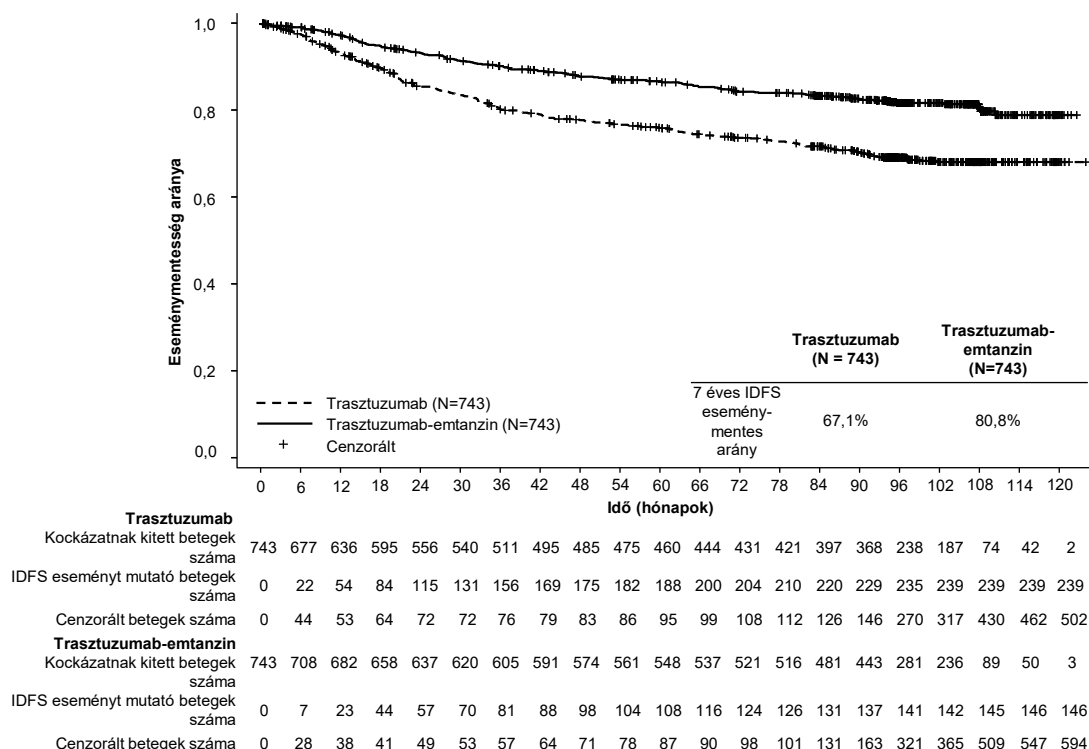
2. Kaplan–Meier-becslésből származó, 3 éves eseménymentes arány és 7 éves túlélési arány

3. Az IDFS és az OS tekintetében hierarchikus tesztelést alkalmaztak

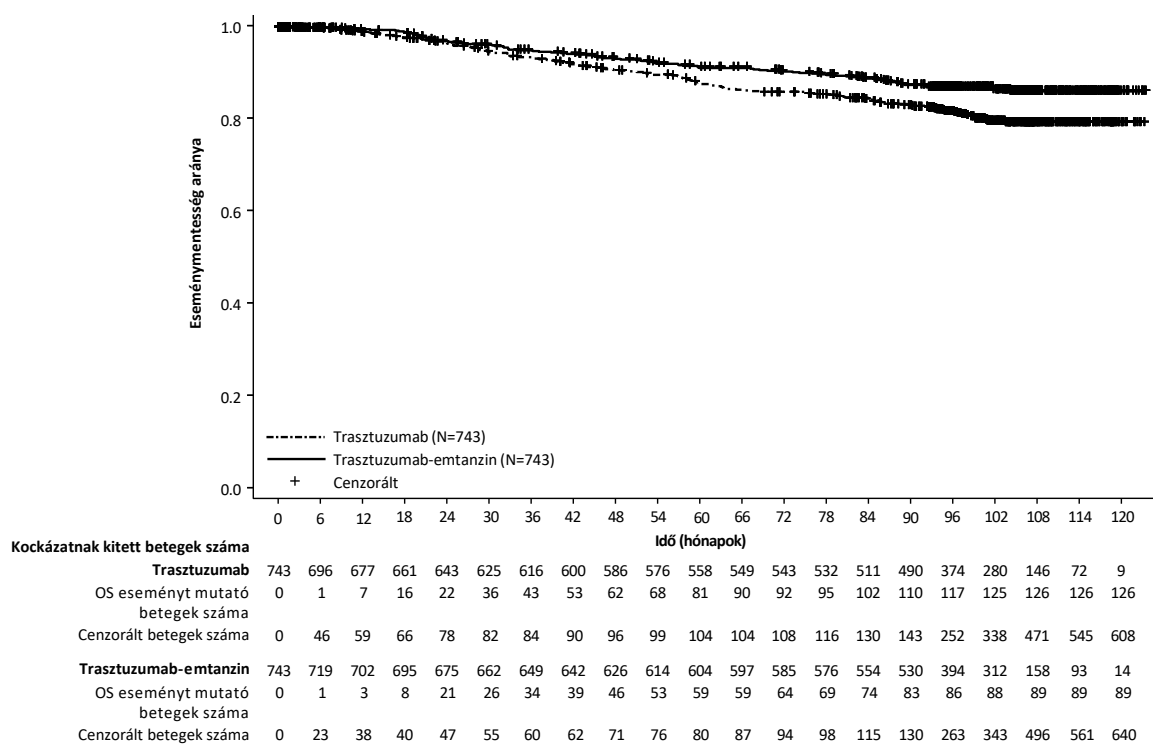
4. A második időközi OS-elemzésből származó adatok

5. A másodlagos végpontok nincsenek többszörös összehasonlításhoz igazítva

1. ábra A KATHERINE vizsgálat invazív betegségmentes túlélésének Kaplan–Meier-görbéje (frissített elemzés)



2. ábra A KATHERINE vizsgálat teljes túlélésének Kaplan–Meier-görbéje (frissített elemzés)



A KATHERINE vizsgálatban a trastuzumab-emtanzin konzisztens kezelési előnye az IDFS tekintetében minden előre meghatározott alcsoportban megfigyelhető volt, amely alátámasztja az

összesített eredményt.

Metsztatikus emlőcarcinóma

TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

Egy III. fázisú, randomizált, multicentrikus, nemzetközi, nyílt klinikai vizsgálatot végeztek olyan HER2-pozitív, irrezekábilis, lokálisan előrehaladott emlőcarcinómában (LABC) vagy metasztatikus emlőcarcinómában (MBC) szenvedő betegeknél, akik előzetesen taxánt és trastuzumab-alapú kezelést kaptak, beleértve azokat a betegeket is, akik korábban adjuváns kezelésként trastuzumabot és taxánt kaptak, és betegségük az adjuváns kezelés ideje alatt vagy az adjuváns kezelés befejezését követő hat hónapon belül kiújult. Csak az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 vagy 1-es teljesítmény státuszú betegek voltak beválasztva. Vizsgálatba történő belépésük előtt minden betegnél az emlődaganatból származó mintából központilag meg kellett erősíteni a HER2-pozitív státuszt, mely definíció szerint IHC 3 + intenzitás vagy in situ hibridizációval igazolt génamplifikáció volt. A kiindulási beteg- és tumorjellemzők a kezelési csoportokban kiegyensúlyozottak voltak. Azok a betegek, akiknek kezelt agyi metasztázisuk volt, abban az esetben vehettek részt a vizsgálatban, ha tüneteik kontrollálása nem igényelt kezelést. A trastuzumab-emtanzin-kezelésre randomizált betegek átlagos életkora 53 év volt, a betegek többsége (99,8%) nő volt, többségük kaukázusi (72%), és 57%-uk betegsége volt ösztrogén-receptor és/vagy progesteron-receptor pozitív. A vizsgálat során a trastuzumab-emtanzin biztonságosságát és hatásosságát hasonlították össze lapatinib plusz kapecitabin kezeléssel. Összesen 991 beteget randomizáltak trastuzumab-emtanzin vagy lapatinib plusz kapecitabin kezelésre, a következők szerint:

- Trastuzumab-emtanzin kar: 3,6 mg/ttkg trastuzumab-emtanzin több mint 30–90 percen keresztül intravénásan adva a 21 napos ciklus 1. napján
- Kontroll kar (lapatinib plusz kapecitabin): 1 250 mg/nap lapatinib naponta egyszer a 21 napos cikluson keresztül plusz 1 000 mg/m² kapecitabin szájon át adva, a 21 napos ciklus 1–14. napján, naponta kétszer.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontjai a független ellenőrző bizottság (IRC) által megállapított progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) voltak (lásd 7. táblázat és 3., 4. ábra).

A klinikai vizsgálat során a tünet progressziójáig eltelt idő is értékelésre került. A tüneti progresszió a vizsgálatban a daganatterápiák funkcionális értékelését szolgáló Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Quality of Life, (FACT-B QoL) kérdőív Trials Outcome Index – Breast (TOI-B) alskálájának alapján számított pontszám 5 pontos csökkenését jelentette. A TOI-B 5 pontos csökkenését klinikailag szignifikáns változásnak tekintik. A Kadcyla, a betegek által jelentett tünetek progressziójáig eltelt időt 7,1 hónapra emelte a kontroll karban tapasztalt 4,6 hónaphoz képest (relatív házár 0,796 (0,667; 0,951); p-érték 0,0121). Az adatok egy nyílt vizsgálatból származnak, és biztos következtetéseket nem lehet levonni belőlük.

7. táblázat A TDM4370g/BO21977 (EMILIA) vizsgálat hatásossági eredményeinek összefoglalása

	Lapatinib + Kapecitabin n = 496	Trasztuzumab- emtanzin n = 495
Elsődleges végpontok		
IRC által megállapított progressziómentes túlélés (PFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	304 (61,3%)	265 (53,5%)
PFS medián időtartama (hónapok)	6,4	9,6
Relatív hazard (stratifikált*)	0,650	
95%-os CI a relatív hazardra	(0,549–0,771)	
p-érték (lograng-próba, stratifikált*)	<0,0001	
Teljes túlélés (OS)**		
Meghalt betegek száma (%)	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Túlélés medián időtartama (hónapok)	25,1	30,9
Relatív hazard (stratifikált*)	0,682	
95%-os CI a relatív hazardra	(0,548–0,849)	
p-érték (lograng-próba*)	0,0006	
Fontosabb másodlagos végpontok		
Vizsgáló által megállapított progressziómentes túlélés (PFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	335 (67,5%)	287 (58,0%)
PFS medián időtartama (hónapok)	5,8	9,4
Relatív hazard (95%-os CI)	0,658 (0,560–0,774)	
p-érték (lograng-próba*)	<0,0001	
Objektív válaszarány (ORR)		
Mérhető betegségben szenvedő betegek	389	397
Objektív választ mutató betegek (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Különbség (95%-os CI)	12,7% (6,0–19,4)	
p-érték (Mantel-Haenszel khi-négyzet próba*)	0,0002	
Objektív válasz időtartama (hónapok)		
Objektív választ mutató betegek száma	120	173
Medián 95%-os CI	6,5 (5,5–7,2)	12,6 (8,4–20,8)

OS: teljes túlélés; PFS: progressziómentes túlélés; ORR: objektív válaszarány; OR: objektív válasz; IRC: független ellenőrző bizottság; HR: relatív hazard; CI: konfidenciaintervallum

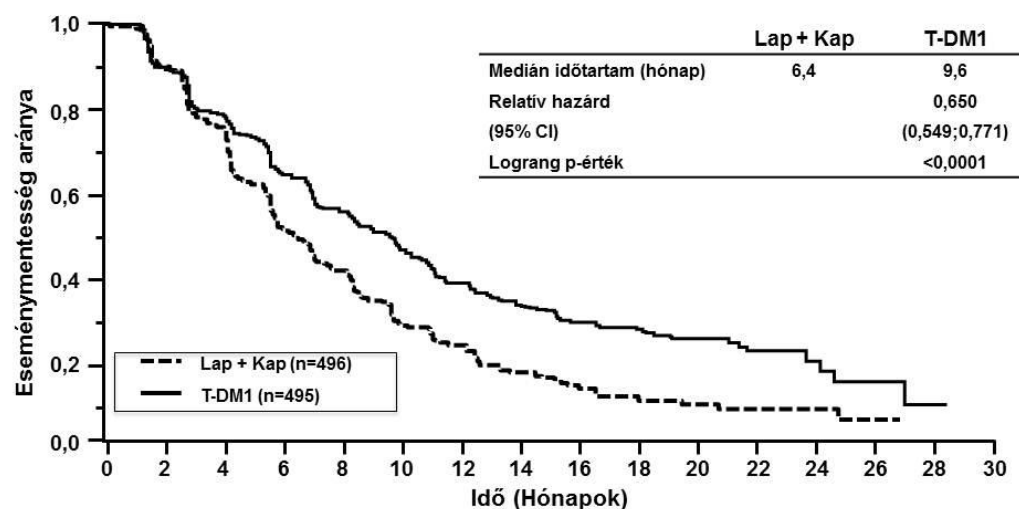
*Stratifikálva: világtáj (Egyesült Államok, Nyugat-Európa, egyéb), a helyileg előrehaladott vagy metasztatikus betegségre korábban kapott kemoterápiás kezelések száma (0-1 vs. >1), és viszcerális vs. nem-viszcerális betegség szerint.

**A teljes túlélés interim analizisére, akkor került sor, amikor 331 eseményt figyeltek meg. Mivel ennél az elemzésnél átlépték a hatásossági küszöböt, ezt tekintik definitív analizisnek.

Kezelési előnyt figyeltek meg azon betegek alcsoportjában, akiknek betegsége az adjuváns kezelés befejezése után 6 hónapon belül kiújult, és metasztatikus betegségükre korábban nem kaptak szisztémás daganatellenes kezelést (n = 118); a PFS-re és az OS-re vonatkozó relatív hazard 0,51 (95%-os CI: 0,30–0,85), illetve 0,61 (95%-os CI: 0,32–1,16) volt. A PFS és az OS medián időtartama

a trasztuzumab-emtanzin csoportban 10,8 hónap volt, és nem érték el, szemben a lapatinib plusz kapecitabin-kezelésben részesülő csoportnál megfigyelt 5,7, illetve 27,9 hónappal.

3. ábra Az IRC által megállapított progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje

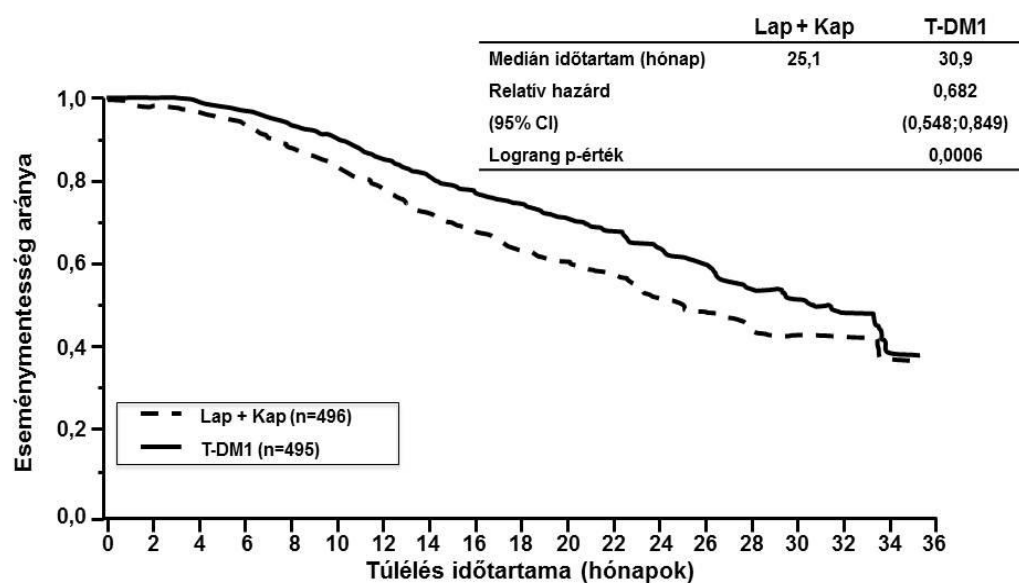


Betegszám:

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: trasztuzumab emtanzin; Lap: lapatinib; Kap: kapecitabin; IRC: független ellenőrző bizottság.
A relatív hazard a stratifikált Cox-modell alapján becsülve; p-érték a stratifikált lograng-próba alapján becsülve.

4. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje



Betegszám:

Lap + Kap 496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4
T-DM1 495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5

T-DM1: trasztuzumab emtanzin; Lap: lapatinib; Kap: kapecitabin;
A relatív hazard a stratifikált Cox-modell alapján becsülve; p-érték a stratifikált lograng-próba alapján becsülve.

A TDM4370g/BO21977 vizsgálatban értékelt, előre meghatározott alcsoportok többségében a trastuzumab-emtanzin következetes kezelési előnyt mutatott, ami a teljes eredmény erőteljességét támasztja alá. A hormonreceptor-negatív betegségben szenvedő betegek alcsoportjában (n=426) a PFS-re és az OS-re vonatkozó relatív hazard 0,56 (95%-os CI: 0,44–0,72) és 0,75 (95%-os CI: 0,54–1,03) volt. A hormonreceptor-pozitív betegségben szenvedő betegek alcsoportjában (n=545) a PFS-re és az OS-re vonatkozó relatív hazard 0,72 (95%-os CI: 0,58–0,91) és 0,62 (95%-os CI: 0,46–0,85) volt.

Azon betegek alcsoportjában, akiknek betegsége nem volt mérhető (n=205), az IRC által megállapított PFS-re és OS-re vonatkozó relatív hazard 0,91 (95%-os CI: 0,59–1,42) és 0,96 (95%-os CI: 0,54–1,68) volt. 65 éves vagy idősebb betegeknél (n=138 mindkét kezelési karban) a progressziómentes túlélésre (PFS) és a teljes túlélésre (OS) vonatkozó relatív hazard sorrendben 1,06 (95%-os CI: 0,68–1,66) és 1,05 (95%-os CI: 0,58–1,91) volt. A 65–74 éves betegeknél (n=113) az IRC által megállapított PFS-re és OS-re vonatkozó relatív hazard 0,88 (95%-os CI: 0,53–1,45), illetve 0,74 (95%-os CI: 0,37–1,47) volt. A 75 éves vagy idősebb betegeknél az IRC által megállapított PFS-re és OS-re vonatkozó relatív hazard 3,51 (95%-os CI: 1,22–10,13), illetve 3,45 (95%-os CI: 0,94–12,65) volt. A 75 éves vagy idősebb betegek alcsoportjában a PFS és az OS tekintetében nem mutatkozott előny, de a betegszám ebben az alcsoportban túl alacsony volt (n=25) ahhoz, hogy bármilyen egyértelmű következtetést le lehessen vonni.

A követés során készült, leíró jellegű, teljes túlélési elemzésben a relatív hazard 0,75 (95%-os CI: 0,64–0,88) volt. A teljes túlélés medián időtartama 29,9 hónap volt a trastuzumab-emtanzin karon összehasonlítva a lapatinib plusz kapecitabin-karon tapasztalt 25,9 hónappal. A leíró jellegű, követéses, teljes túlélés elemzés idején a betegek összesen 27,4%-át állították át a lapatinib plusz kapecitabin-karról a trastuzumab-emtanzin-karra. Egy érzékenységi vizsgálatban, amelyben a betegeket az áthelyezés időpontjára cenzorálták, a relatív hazard 0,69 (95%-os CI: 0,59–0,82) volt. Ezen követés során készült, leíró jellegű, vizsgálati elemzés eredményei összhangban vannak a megerősítő teljes túlélési analízis eredményeivel.

TDM4450g

A trastuzumab-emtanzin hatásait a trastuzumab plusz docetaxel kezeléssel összehasonlítva egy olyan randomizált, multicentrikus, nyílt, II-es fázisú vizsgálatban értékelték, amiben HER2-pozitív metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő és metasztatikus betegségük miatt korábban kemoterápiás kezelésben nem részesült betegek vettek részt. A betegek randomizálás alapján 3 hetente 3,6 mg/ttkg trastuzumab-emtanzint kaptak intravénásan (n=67) vagy trastuzumabot, egy 8 mg/ttkg intravénás telítő dózist követően, 3 hetente 6 mg/ttkg dózisban intravénásan, plusz docetaxelt, 3 hetente 75–100 mg/m² dózisban, intravénásan (n=70).

Az elsődleges végpont a vizsgáló által megállapított progressziómentes túlélés (PFS) volt. A PFS medián időtartama 9,2 hónap volt a trastuzumab plusz docetaxel-karon, míg 14,2 hónap a trastuzumab-emtanzin-karon (relatív hazard 0,59; p=0,035), a medián követési idő mindkét karon kb. 14 hónap volt. Az objektív válaszarány (ORR) 58,0% volt a trastuzumab plusz docetaxel és 64,2% a trastuzumab-emtanzin-kezelésben részesülők csoportjában. A válasz időtartama a trastuzumab-emtanzin karon nem érte el a medián értéket, míg a kontrollkaron 9,5 hónap volt.

TDM4374g

A trastuzumab-emtanzin hatásait HER2-pozitív, gyógyíthatatlan, helyileg előrehaladott emlőcarcinómában (LABC) vagy metasztatikus emlőcarcinómában (MBC) szenvedő betegeknél egy II. fázisú, egykaros, nyílt vizsgálatban értékelték. Helyileg előrehaladott vagy metasztatikus betegségére a vizsgálatban résztvevő valamennyi beteg kapott előzetesen neoadjuváns vagy adjuváns kezelésként HER2-ellenes célzott kezelést (trastuzumab és lapatinib) és kemoterápiát (antraciklin, taxán és kapecitabin). A betegek által előzetesen, bármilyen vonalban kapott daganatellenes szerek számának mediánja – beleértve valamennyi emlőcarcinóma kezelésére alkalmazott szert – 8,5 (tartomány: 5–19) volt, míg a csak metasztatikus betegségben szenvedő betegeket tekintve 7,0 volt (tartomány: 3–17).

A betegek (n = 110) 3,6 mg/ttkg trastuzumab-emtanzint kaptak 3 hetente, intravénásan a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig.

A legfontosabb hatásossági elemzés a független radiológiai értékelés és az objektív válasz időtartam alapján az objektív válaszarány (ORR) volt. Mind az IRC, mind pedig a vizsgálók által megítélt ORR 32,7% (95%-os CI: 24,1–42,1) volt, a válaszadók száma n=36 volt. A válasz időtartama az IRC szerint értékelve nem érte el a medián értéket (95%-os CI: 4,6 hónap; nem becsülhető meg).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a trastuzumab-emtanzin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az emlőcarcinóma indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Populációs farmakokinetikai elemzés szerint a trastuzumab-emtanzin expozíciója nem függ a betegség státuszától (adjuváns vs. metasztatikus kezelés).

Felszívódás

A trastuzumab-emtanzint intravénásan kell beadni. Más alkalmazási móddal nem végeztek vizsgálatot.

Eloszlás

A TDM4370g/BO21977 vizsgálatban és a BO29738 vizsgálatban, azoknál a betegeknél, akik 3 hetente 3,6 mg/ttkg trastuzumab-emtanzint kaptak intravénásan, az 1 ciklusban a trastuzumab-emtanzin átlagos legmagasabb szérumkoncentrációja (C_{max}) 83,4 ($\pm$ 16,5) μ g/ml illetve 72,6 ($\pm$ 24,3) μ g/ml volt, sorrendben. Populációs farmakokinetikai elemzések szerint intravénás alkalmazást követően a trastuzumab-emtanzin centrális eloszlási térfogata 3,13 l volt, és megközelítette a plazmatérfogatot.

Biotranszformáció (trastuzumab-emtanzin és DM1)

A trastuzumab-emtanzin feltehetően proteolízis útján dekonjugálódik és bomlik le a celluláris lizoszómákban.

Humán májmikroszómákon végzett *in vitro* metabolikus vizsgálatok szerint a DM1-et, a trastuzumab-emtanzin egy kismolekulájú összetevőjét elsősorban a CYP3A4, míg kisebb mértékben a CYP3A5 enzim metabolizálja. A DM1 *in vitro* nem gátolta a főbb CYP450 enzimeket. A humán plazmában a trastuzumab-emtanzin lebontása során keletkező termékek, az MCC-DM1, a Lys-MCC-DM1 és a DM1 csak kis mennyiségben voltak kimutathatók. A DM1 *in vitro* a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja volt.

Elimináció

Populációs farmakokinetikai elemzések szerint intravénás alkalmazást követően a trastuzumab-emtanzin clearance-e HER2-pozitív metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő betegeknél 0,68 l/nap volt, míg az eliminációs féleletideje ($t_{1/2}$) kb. 4 nap. Az intravénás infúziók 3 hetente történő ismételt adagolását követően nem tapasztalták a trastuzumab-emtanzin felhalmozódását.

Populációs farmakokinetikai elemzések során a trastuzumab-emtanzin farmakokinetikai paraméterei szempontjából a következő tényezők bizonyultak statisztikailag szignifikáns kovariánsnak: testtömeg, albumin, a target léziók leghosszabb átmérőinek összege a RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kritériumok szerint, a HER2-ről levált extracelluláris domain (ECD), kiindulási trastuzumab koncentrációk és a glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT). Ezen kovariánsok trastuzumab-emtanzin expozícióra gyakorolt hatásának mértéke alapján valószínűsíthető, hogy a kovariánsok nem befolyásolják klinikailag jelentős mértékben a trastuzumab-emtanzin expozíciót. Feltáró jellegű elemzések továbbá azt mutatták, hogy a kovariánsok (pl. a veseműködés, a rassz és az életkor) hatása a teljes trastuzumab és DM1 farmakokinetikájára korlátozott volt, és klinikailag nem

volt releváns. Nem klinikai vizsgálatok adatai alapján a trasztuzumab-emtanzin katabolitjai, beleértve a DM1-et, a Lys-MCC-DM1-et és az MCC-DM1-et, elsősorban az epén keresztül választódnak ki, vizeletben keresztül eliminációjuk minimális.

Linearitás/nem linearitás

A 3 hetente intravénásan adagolt trasztuzumab-emtanzin farmakokinetikája a 2,4–4,8 mg/ttkg tartományba eső dózisok esetén lineárisnak bizonyult. Azoknál a betegeknél, akik 1,2 mg/ttkg-os vagy annál kisebb dózisokat kaptak, a clearance gyorsabb volt.

Idősek

A populációs farmakokinetikai elemzés szerint az életkor nem befolyásolja a trasztuzumab-emtanzin farmakokinetikáját. A 65 évesnél fiatalabb (n=577), a 65–75 éves (n=78) és a 75 évesnél idősebb (n = 16) betegek között nem találtak jelentős különbséget a trasztuzumab-emtanzin farmakokinetikájában.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek körében szabályszerű farmakokinetikai vizsgálatot nem végeztek. A populációs farmakokinetikai elemzések szerint a kreatinin clearance nem befolyásolja a trasztuzumab-emtanzin farmakokinetikáját. Enyhe (kreatinin clearance (CLcr): 60–89 ml/perc, n=254) vagy közepesen súlyos (CLcr: 30–59 ml/perc, n = 53) vesekárosodásban szenvedő betegeknél a trasztuzumab-emtanzin farmakokinetikája hasonló volt a normális veseműködésű betegeknél (CLcr: ≥ 90 ml/perc, n=361) megfigyeltekhez. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre (CLcr: 15–29 ml/perc) vonatkozóan korlátozott farmakokinetikai adat áll rendelkezésre (n=1), ezért nem adható adagolási ajánlás.

Májkárosodás

A máj az elsődleges szerv a DM1- és a DM1-tartalmú katabolitok eliminációjára. A trasztuzumab-emtanzin és a DM1-tartalmú katabolitok farmakokinetikáját HER2+ metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő, normál májfunkciójú (n=10), enyhe (Child–Pugh A stádium; n=10) és közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium; n=8) májkárosodásban szenvedő betegeknél értékelték 3,6 mg/ttkg trasztuzumab-emtanzin adagolása után.

- A DM1- és DM1-tartalmú katabolitok (Lys-MCC-DM1 és MCC-DM1) plazmaszintje alacsony volt, és hasonló a májkárosodásban szenvedő és a májkárosodásban nem szenvedő betegeknél.

- A trasztuzumab-emtanzin szisztémás expozíciója (AUC) az 1. ciklusban enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél megközelítőleg 38% volt, 67%-kal alacsonyabb, mint a normál májműködésű betegeknél. A trasztuzumab-emtanzin expozíciója (AUC) a 3. ciklusban ismételt adagolás után enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél azon a tartományon belül volt, amelyet a normál májműködésű betegeknél megfigyeltek.

Nem végeztek formális farmakokinetikai vizsgálatot, és nem gyűjtöttek populációs farmakokinetikai adatokat súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C-stádium) szenvedő betegeknél.

Egyéb különleges populációk

A populációs farmakokinetikai elemzés szerint a rassz nem befolyásolja a trasztuzumab-emtanzin farmakokinetikáját. Mivel a trasztuzumab-emtanzinnal végzett klinikai vizsgálatokban résztvevő betegek többsége nő volt, a beteg nemének a trasztuzumab-emtanzin farmakokinetikájára gyakorolt hatását formálisan nem értékelték.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állattoxikológia és/vagy farmakológia

A trasztuzumab-emtanzin legfeljebb 20 és 10 mg/ttkg-os dózisokig jól tolerálható volt patkányokban és majmokban; ez a dózis mindkét fajban 2040 $\mu\text{g DM1/m}^2$ dózissal felel meg, ami nagyjából megegyezik a betegeknél alkalmazott trasztuzumab-emtanzin klinikai dóziséval. A helyes

laboratóriumi gyakorlat szerint végzett toxikológiai vizsgálatokban az irreverzibilis perifériás axonális toxicitás (melyet csak a majmoknál, ≥ 10 mg/ttkg dózis mellett tapasztaltak), valamint a reprodukció szervekre kifejtett toxicitás (melyet csak a patkányoknál, 60 mg/ttkg dózis mellett tapasztaltak) kivételével mindkét állatmodellben részlegesen vagy teljesen reverzibilis, dózisfüggő toxikus hatásokat találtak. A legjelentősebb toxikus hatások patkányoknál és a majmoknál a májat (májenzim-emelkedések), sorrendben ≥ 20 mg/ttkg-os és ≥ 10 mg/ttkg-os dózissal, továbbá a csontvelőt (csökkent vérlemezke- és fehérvérsejtszám)/vérbépzést, sorrendben ≥ 20 mg/ttkg-os és ≥ 10 mg/ttkg-os dózissal és a nyirokszerveket érintették, sorrendben ≥ 20 mg/ttkg-os és ≥ 3 mg/ttkg-os dózissal.

Mutagenitás

Egy *in vivo* egyszeri dózissal, patkány csontvelő micronucleus vizsgálatban a DM1 a trasztuzumab-emptanzint kapott személyeknél mért átlagos legmagasabb DM1-koncentrációkhoz hasonló expozíciók mellett aneugénnek és klasztogénnek bizonyult. *In vitro* bakteriális reverz mutagenitási vizsgálatban (Ames-teszt) a DM1 nem mutatott mutagén hatást.

A termékenység károsodása és teratogenitás

A trasztuzumab-emptanzin hatásának tanulmányozására nem végeztek termékenységi állatkísérleteket. Állatokon végzett általános toxikológiai vizsgálatok eredményei alapján azonban számítani kell arra, hogy a termékenység tekintetében nemkívánatos hatások lépnek fel.

A trasztuzumab-emptanzinnal nem végeztek kifejezetten az embrio-foetális fejlődés értékelését célzó vizsgálatot állatokon. Trasztuzumab esetében klinikai körülmények között fejlődési toxicitást azonosítottak, habár a nem klinikai program alapján ezt nem volt várható. Továbbá, a maytanzin esetében a nem klinikai vizsgálatok során fejlődési toxicitást igazoltak, ami alapján feltételezhető, hogy a DM1, a trasztuzumab-emptanzin mikrotubulus-gátló citotoxikus maytanzinoid összetevője is hasonlóan teratogén és potenciálisan embriotoxikus.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szukcinilsav
Nátrium-hidroxid
Szacharóz
Poliszorbát 20

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető vagy hígítható.

A feloldáshoz vagy hígításhoz glükóz-oldat (5%-os) nem használható, mivel ez a fehérje kicsapódását okozza.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A bontatlan injekciós üveg

4 év.

Az elkészített koncentrátum

Az elkészített koncentrátum 2 °C–8 °C-os hőmérsékleten, a legfeljebb 120 órás (5 napos) alkalmazás közben kémiai és fizikai stabilitásnak bizonyult, amennyiben az elkészítéshez steril, injekcióhoz való vizet vagy 4,5 mg/ml koncentrációjú (0,45%-os) nátrium-klorid-oldatot használtak.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználást megelőző tárolási időért és a tárolási körülményekért a felhasználó a felelős, és általában véve a tárolási idő 2 °C–8 °C-os hőmérsékleten legfeljebb 24 órán keresztül történhet, kivéve ha a koncentrátum elkészítése kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt.

A hígított oldat

Az elkészített Kadcyła oldat, a 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval vagy a 4,5 mg/ml koncentrációjú (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval, az infúziós zsákban történő hígítást követően, 2 °C–8 °C-os hőmérsékleten tárolva 24 órán keresztül stabil abban az esetben, ha az oldat elkészítése kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt. Ha a hígításhoz 0,9%-os nátrium-klorid oldatot használnak, tárolás közben az oldatban apró részecskék jelenhetnek meg (lásd 6.6 pont).

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Kadcyła 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A Kadcyła 15 ml-es (100 mg), 1-es típusú üvegből készült, fluor-gyanta filmmel bevont szürke butil gumidugóval és fehér, lepattintható műanyag sapkával ellátott, alumíniumkupakkal lezárt, injekciós üvegben kerül forgalomba.

A csomagolás 1 injekciós üveget tartalmaz.

Kadcyła 160 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A Kadcyła 20 ml-es (160 mg), 1-es típusú üvegből készült, fluor-gyanta filmmel bevont szürke butil gumidugóval és lila, lepattintható műanyag sapkával ellátott, alumíniumkupakkal lezárt, injekciós üvegben kerül forgalomba.

A csomagolás 1 injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Megfelelő aszeptikus körülményeket kell biztosítani. A kemoterápiás gyógyszerek elkészítésére vonatkozó megfelelő eljárásokat kell alkalmazni.

Az elkészített Kadcyła oldatot polivinil-klorid (PVC) vagy latex- és PVC-mentes poliolefin infúziós zsákban kell hígítani.

Ha az infúzióhoz való koncentrátumot 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval hígítják, az infúzióhoz 0,20 µm vagy 0,22 µm-es in-line poliéter-szulfon (PES) szűrőt kell használni.

A gyógyszerelési hibák megelőzése érdekében fontos ellenőrizni az injekciós üveg címkéjét, hogy megbizonyosodjon arról, hogy az elkészítésre és beadásra kerülő gyógyszer a Kadcyła (trasztuzumab-emptanzin), nem pedig bármilyen más trasztuzumab-tartalmú készítmény (például trasztuzumab vagy trasztuzumab-deruxtekán).

Elkészítési útmutató

- 100 mg-os trasztuzumab-emtanzin injekciós üveg: Steril fecskendővel lassan fecskendezzen 5 ml steril, injekcióhoz való vizet vagy 4,5 mg/ml koncentrációjú (0,45%-os) nátrium-klorid-oldatot az injekciós üvegbe.
- 160 mg-os trasztuzumab-emtanzin injekciós üveg: Steril fecskendővel lassan fecskendezzen 8 ml steril, injekcióhoz való vizet vagy 4,5 mg/ml koncentrációjú (0,45%-os) nátrium-klorid-oldatot az injekciós üvegbe.
- Óvatosan forgassa az üveget addig, amíg a por tökéletesen fel nem oldódik. Nem szabad rázni!

Az elkészült oldatot beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nincsenek-e benne látható részecskék és nem tapasztalható-e elszíneződés. Az elkészült oldatnak látható részecskéktől mentesnek, átlátszónak vagy enyhén opálosnak kell lennie. Az elkészült oldatnak a színe színtelen vagy halványbarna. Ne használja fel, ha az elkészült oldatban látható részecskék vannak, vagy az oldat zavaros vagy elszíneződést tapasztal.

Hígítási útmutató

3,6 mg/ttkg trasztuzumab-emtanzin dózissal számolva határozza meg az elkészített oldat szükséges térfogatát (lásd 4.2 pont):

$$\text{Térfogat (ml)} = \frac{\text{Teljes beadandó dózis} = (\text{testtömeg [kg]} \times \text{dózis [mg/ttkg]})}{20 \text{ (mg/ml, az elkészített oldat koncentrációja)}}$$

A megfelelő mennyiségű oldatot fel kell szívni az injekciós üvegből, és hozzá kell adni a 250 ml, 4,5 mg/ml koncentrációjú (0,45%-os) nátrium-klorid-oldatos infúziót vagy 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos infúziót tartalmazó infúziós zsákhoz. Glükóz-oldat (5%) nem használható (lásd 6.2 pont). A 4,5 mg/ml koncentrációjú (0,45%-os) nátrium-klorid-oldatos infúzió 0,20 vagy 0,22 µm-es in-line poliéter-szulfon szűrő (PES) nélkül is használható. Ha az infúzióhoz 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos infúziót használnak, 0,20 vagy 0,22 µm-es in-line poliéter-szulfon (PES) szűrő alkalmazása szükséges. Ha az infúzió elkészült, azonnal be kell adni. Az infúzió a tárolás alatt nem fagyasztható, és nem szabad rázni.

Megsemmisítés

Az elkészített termék nem tartalmaz tartósítószert és csak egyszeri alkalmazásra való. A fel nem használt, megmaradt gyógyszert semmisítse meg.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. november 15.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. szeptember 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA
ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Svájc

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalombahozatali engedély jogosultja köteles a Kadcyła (trasztuzumab-emtanzin) oktatási anyag tartalmát és formátumát a kommunikációs tervvel együtt jóváhagyatni a tagállam nemzeti hatóságával, mielőtt minden tagállamban a Kadcyła (trasztuzumab-emtanzin) kereskedelmi forgalomba kerül.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának meg kell bizonyosodnia arról, hogy a Kadcyła (trasztuzumab-emtanzin) forgalomba hozatalával egyidőben minden egészségügyi szakember, aki felírhatja, elkészítheti vagy beadhatja a Kadcyła-t (trasztuzumab-emtanzin) és/vagy Herceptin-t (trasztuzumab), megkapja az egészségügyi szakembereknek szóló oktató csomagot. Az egészségügyi szakembereknek szóló oktató csomagnak a következőket kell tartalmaznia:

- Kadcyła (trasztuzumab-emtanzin) Alkalmazási előírás
- “Információk egészségügyi szakembereknek”

Az “Információk egészségügyi szakembereknek” a következő főbb elemeket kell tartalmaznia:

1. A Kadcyła (trasztuzumab-emtanzin) különbözik más trasztuzumab-tartalmú készítményektől, mint például a Herceptin (trasztuzumab) vagy az Enhertu (trasztuzumab-deruxtekán), ezek különböző hatóanyagú készítmények, és semmikor sem cserélhetők fel egymással.
2. A Kadcyła (trasztuzumab-emtanzin) NEM a Herceptin (trasztuzumab) egy generikus formája, különböző tulajdonságokkal, javallatokkal és adagolással rendelkezik.
3. A Kadcyła (trasztuzumab-emtanzin) egy antitest–gyógyszer-konjugátum, ami trasztuzumabot, egy humanizált, HER2-ellenes IgG1 monoklonális antitestet és DM1-et, egy mikrotubulus-gátló maytanzinoidot tartalmaz.
4. Ne helyettesítse vagy kombinálja a Kadcyła-t (trasztuzumab-emtanzint) más trasztuzumab-tartalmú készítményekkel, például Herceptinnel (trasztuzumab) vagy Enhertuval (trasztuzumab-deruxtekán).
5. Ne adja a Kadcyła-t (trasztuzumab-emtanzint) kemoterápiával kombinációban!
6. Ne adjon nagyobb Kadcyła (trasztuzumab-emtanzin) dózist, mint 3,6 mg/ttkg, háromhetente egyszer.
7. Ha elektronikusan történik a Kadcyła (trasztuzumab-emtanzin) felírása, fontos meggyőződni arról, hogy a felírt gyógyszer a trasztuzumab-emtanzin, és nem egyéb trasztuzumab-tartalmú készítmény, például Herceptin (trasztuzumab) vagy Enhertu (trasztuzumab-deruxtekán).
8. Mind a Kadcyła kereskedelmi nevét, mind pedig a teljes nemzetközi szabadnevét (trasztuzumab-emtanzin) használni és ellenőrizni kell a felíráskor, az infúziós oldat elkészítéskor és a Kadcyła (trasztuzumab-emtanzin) betegeknek történő beadásakor. Ellenőrizni kell, hogy a nemzetközi szabadnév a trasztuzumab-emtanzin.
9. A gyógyszerelési hibák megelőzése érdekében fontos áttekinteni az Alkalmazási előírást és ellenőrizni a doboz és az injekciós üveg címkéjét, hogy megbizonyosodjon arról, hogy az elkészített és beadott gyógyszer a Kadcyła (trasztuzumab-emtanzin), és nem egyéb, trasztuzumab-tartalmú készítmény, például Herceptin (trasztuzumab) vagy Enhertu (trasztuzumab-deruxtekán).
10. Leírás a Roche-készítmények, a Kadcyła (trasztuzumab-emtanzin), a Herceptin és a szubkután adandó Herceptin (trasztuzumab) közötti legfőbb eltérésekről a javallat, adagolás, alkalmazás és a csomagolás különbségei tekintetében.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kadcyla 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trasztuzumab-emtanzin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, ami 100 mg trasztuzumab-emtanzint tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldást követően egy injekciós üveg 5 ml, 20 mg/ml koncentrációjú trasztuzumab-emtanzin-oldatot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
szukcinilsav, nátrium-hidroxid, szacharóz, poliszorbát 20.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 db 100 mg-os injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus.

A citotoxikus szerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett alkalmazható!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/885/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kadcyla 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trasztuzumab-emtanzin
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kadcyla 160 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trasztuzumab-emtanzin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, ami 160 mg trasztuzumab-emtanzint tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldást követően egy injekciós üveg 8 ml, 20 mg/ml koncentrációjú trasztuzumab-emtanzin-oldatot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
szukcinilsav, nátrium-hidroxid, szacharóz, poliszorbát 20.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 db 160 mg-os injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus.

A citotoxikus szerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett alkalmazható!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/885/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kadcyla 160 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trasztuzumab-emtanzin
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

160 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Kadcyla 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Kadcyla 160 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

trasztuzumab-emtanzin

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd a 4. pontot.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kadcyla, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kadcyla alkalmazása előtt.
3. Hogyan kapja a Kadcyla-t?
4. Lehetséges mellékhatások.
5. Hogyan kell a Kadcyla-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk.

1. Milyen típusú gyógyszer a Kadcyla, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Kadcyla

A Kadcyla hatóanyaga a trasztuzumab-emtanzin, ami két, egymáshoz kapcsolódó részből áll:

- a trasztuzumabból – egy daganatellenes hatású monoklonális ellenanyagból, ami szelektíven kötődik a 2-es típusú humán epidermális növekedési faktor receptornak (HER2) nevezett antigénhez (egy célfehérje). A HER2 nagy mennyiségben található bizonyos daganatos sejtek felszínén, ahol serkenti a daganatos sejtek növekedését. Ha a trasztuzumab a HER2-höz kötődik, megállítja a daganatos sejtek növekedését és pusztulásukat okozza.
- a DM1-ből – egy daganatellenes hatóanyagból, ami azután aktiválódik, miután a Kadcyla bekerült a daganatsejt belsejébe.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Kadcyla

A Kadcyla emlődaganat kezelésére alkalmazható felnőtt betegeknél, ha:

- a daganatsejteken sok a HER2 fehérje – emiatt kezelőorvosa meg fogja vizsgálni daganatsejtjeit;
- Ön korábban már kapta a trasztuzumab nevű gyógyszert valamint a taxánként ismert gyógyszert;
- daganatos betegsége áttért az emlő körüli területekre vagy más testrészeire (áttét);
- ha a daganat nem terjedt át a test más részeire, és a kezelést a műtét után fogja kapni (adjuváns kezelésnek nevezik a műtét utáni kezelést).

2. Tudnivalók a Kadcyla alkalmazása előtt

Nem kaphatja a Kadcyla-t:

- ha allergiás a trasztuzumab-emtanzinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, nem kaphatja a Kadcyla-t. Amennyiben nem biztos ebben, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt elkezd kapni a Kadcyla-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Kadcyła alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- Önnél a trasztuzumab alkalmazásakor valaha súlyos infúziós reakció lépett fel, olyan tüneteket okozva, mint pl. kipirulás, borzongás, láz, légszomj, légzési nehézség, gyors szívverés vagy vérnyomáscsökkenés.
- Önt vérhígító gyógyszerrel kezelik (pl. warfarin, heparin).
- Ha kórtörténetében májproblémák szerepelnek. Kezelőorvosa vérvizsgálatokkal fogja ellenőrizni az Ön májműködését a kezelés előtt és a kezelés alatt rendszeres időközönként.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével mielőtt elkezdi kapni a Kadcyła-t.

Figyeljen a mellékhatásokra

A Kadcyła bizonyos meglévő állapotok rosszabbodását idézheti elő vagy mellékhatásokat okozhat. Arról, hogy milyen mellékhatásokra kell odafigyelni, a 4. pontban talál további részleteket.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a Kadcyła-kezelés időtartama alatt a következő súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Légzési problémák:** A Kadcyła súlyos légzési problémákat okozhat, mint pl. légszomjat (nyugalomban vagy bármilyen tevékenység kifejtése közben) és köhögést. Előfordulhat, hogy ezeket a tüneteket a tüdő gyulladása okozza, ami súlyos, akár halálos is lehet. Amennyiben Önnél tüdőbetegség alakul ki, kezelőorvosa úgy dönthet, hogy abbahagyja a kezelést ezzel a gyógyszerrel.
- **Májproblémák:** A Kadcyła a sejtek gyulladását vagy károsodását idézheti elő a májban, ami leállíthatja a máj normális működését. A gyulladt vagy károsodott májsejtek bizonyos anyagokat (májenzimeket) a normálisnál nagyobb mennyiségben bocsájthatnak a véráramba, emiatt a vérvizsgálatok emelkedett májenzim-szinteket mutathatnak. Az esetek többségében Ön semmilyen tünetet sem észlel. Néhány tünet, ami jelentkezhet: besárgulhat a bőre és a szemfehérjéje (sárgaság). A kezelés megkezdése előtt valamint a kezelés ideje alatt kezelőorvosa vérvizsgálatokkal rendszeresen ellenőrizni fogja a májműködését.

Egy másik, ritka májbetegség, ami jelentkezhet, a noduláris regeneratív hiperpláziának (NRH) nevezett betegség. Ez a betegség a máj szerkezetének megváltozását okozza, és megváltozhat a máj működése. Az idő előrehaladtával ez olyan tünetekhez vezethet, mint pl. a puffadásérzés, folyadék-felhalmozódás miatt kialakuló hasi duzzanat vagy kóros erekből eredő vérzés a nyelőcsőben vagy a végbélben.

- **Szívproblémák:** A Kadcyła a szívizom gyengeségét idézheti elő. Ha a szívizom gyenge, olyan tünetek léphetnek fel, mint pl. a nyugalmi vagy alvás közben jelentkező nehézlégzés, a mellkasi fájdalom, a lábak- vagy a karok dagadása és gyors vagy szabálytalan szívverés. Szív működését a kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.
- **Infúziós reakciók vagy allergiás reakciók:** A Kadcyła kipirulást, hidegrázást, lázat, légzési nehézséget, alacsony vérnyomást, szapora szívverést, az arc, a nyelv hirtelen duzzanatát vagy nyelési nehézséget okozhat az infúzió beadása során vagy azt követően, a kezelés első napján. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellenőrizni fogja, hogy nem alakulnak-e ki Önnél ezek a mellékhatások. Ha valamilyen reakció lép fel, lassítani fogják vagy megszakítják az infúziót, és megfelelő kezelést adnak a mellékhatások megszüntetésére. A tünetek javulása után az infúziót folytathatják.

- **Vérzési problémák:** A Kadcyła hatására csökkenhet a vérben található vérlemezkeszám. A vérlemezkek a véralvadást segítik elő, ezért váratlanul kialakuló véraláfutás vagy vérzés léphet fel (pl. orrvérzés vagy fogínyvérzés). Kezelőorvosa vérvizsgálattal rendszeresen ellenőrizni fogja, nem csökkent-e a vérlemezkeszáma. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha váratlanul kialakuló véraláfutást vagy vérzést tapasztal.
- **Idegrendszeri zavarok:** A Kadcyła károsíthatja az idegeket. Bizsergést, fájdalmat, zsibbadást, viszketést, hangyamászásszerű érzést, bizsergő és tűszúrásszerű érzést érezhet a kezében vagy a lábában. Kezelőorvosa figyelni fogja, hogy nem alakulnak-e ki Önnél idegrendszeri problémára utaló jelek vagy tünetek.
- **Reakciók az injektlás helyén:** Ha az infúzió beadása alatt égő érzést, fájdalmat vagy érzékenységet tapasztal az infúzió beadásának helyén, ez arra utalhat, hogy a Kadcyła a vérereken kívülre szivárogo. Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ha a Kadcyła a vérereken kívülre jutott, erős fájdalom, bőrelszíneződés és -hólyagosodás, illetve a bőrterület elhalása alakulhat ki az infúzió beadását követő napokon vagy heteken belül.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli.

Gyermekek és serdülők

A Kadcyła 18 éves életkor alatt senkinek sem ajánlott, mivel nincs arra vonatkozó információ, hogy a gyógyszer mennyire hatásos ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Kadcyła

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a következőket szedi:

- bármilyen vérhígító gyógyszert, mint pl. warfarin, vagy a vérrögzépződés kialakulásának képességét csökkentő gyógyszert, mint pl. aszpirin,
- gombás fertőzések kezelésére, ketakonazol, itraokonazol vagy vorikonazol nevű gyógyszert,
- fertőzések kezelésére, klaritromicin vagy telitromicin nevű antibiotikumot,
- HIV-fertőzés kezelésére, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir vagy szakinavir nevű gyógyszert,
- depresszió kezelésére nefazodon nevű gyógyszert.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével mielőtt elkezdi kapni a Kadcyła-t.

Terhesség

A Kadcyła alkalmazása nem ajánlott, ha Ön terhes, mert a gyógyszer a magzat károsodását okozhatja.

- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, beszéljen kezelőorvosával a Kadcyła alkalmazása előtt.
- A terhesség megelőzésére a Kadcyła-kezelés ideje alatt alkalmazzon hatékony fogamzásgátlást. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy melyik az Ön számára leginkább megfelelő fogamzásgátlási módszer.
- Ha Ön nőbeteg, a fogamzásgátlást az utolsó adag Kadcyła beadását követően még legalább 7 hónapig alkalmaznia kell. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt abbahagyja a fogamzásgátlást.
- A fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfibetegeknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Kadcyła-kezelés ideje alatt és az utolsó adag beadását követően legalább 4 hónapig.
- Ha a Kadcyła-kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Szoptatás

A Kadcyla-kezelés időtartama alatt nem szabad szoptatnia. Szintén nem szabad szoptatnia az utolsó Kadcyla infúzió beadását követő 7 hónapban. Nem ismert, hogy a Kadcyla összetevői átjutnak-e az anyatejbe. Beszéljen erről kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kadcyla feltehetően nem befolyásolja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz, eszközök és gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha Ön kipirulást, hidegrázást, lázat, légzési nehézséget, alacsony vérnyomást vagy szapora szívverést (infúziós reakciót), homályos látást, fáradtságot, fejfájást vagy szédülést tapasztal, ne vezessen, ne üljön kerékpárra, ne kezeljen eszközöket és gépeket addig, amíg a reakció meg nem szűnik.

Fontos információk a Kadcyla egyes összetevőiről

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Kadcyla 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A készítmény 1,1 mg poliszorbát 20-at tartalmaz injekciós üvegenként, ami 0,22 mg/ml-nek felel meg.

Kadcyla 160 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A készítmény 1,7 mg poliszorbát 20-at tartalmaz injekciós üvegenként, ami 0,21 mg/ml-nek felel meg.

A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kapja a Kadcyla-t

A Kadcyla-t egy orvos vagy egy egészségügyi szakember fogja beadni Önnek, kórházban vagy klinikán:

- A gyógyszert cseppenként adják be egy vénába (intravénás infúzió).
- Ön 3 hetente egy infúziót fog kapni.

Mennyi gyógyszert fog kapni

- Testtömegének minden egyes kilogrammjára számítva 3,6 mg Kadcyla-t fog kapni. Az Ön számára megfelelő adagot kezelőorvosa fogja kiszámítani.
- Az első infúziót 90 percen keresztül fogja kapni. Az infúzió beadásának ideje alatt valamint az első adag beadását követően még legalább 90 percig egy orvos vagy egy egészségügyi szakember fogja megfigyelni, nem alakul-e ki Önnél mellékhatás.
- Ha az első infúziót jól tűri, a következő alkalommal az infúziót lehet, hogy 30 perc alatt fogják beadni. Az infúzió beadásának ideje alatt valamint az adag beadását követően még legalább 30 percig egy orvos vagy egy gondozását végző egészségügyi szakember fogja megfigyelni, nem alakul-e ki Önnél mellékhatás.
- A kapott infúziók száma attól függ, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre és hogy milyen betegséggel kezelik.
- Ha Önnél mellékhatás alakul ki, kezelőorvosa úgy dönthet, hogy csökkentett adagban bár, de folytatja a kezelést, vagy elhalasztják a következő adagot vagy abbahagyják a kezelést.

Ha kimaradt egy Kadcyla-kezelés

Ha elfelejtett elmenni vagy nem tudott megjelenni a Kadcyla-kezelés megbeszélte időpontjában, amint lehet, kérjen új időpontot. Ne várjon a következő tervezett vizitig.

Ha idő előtt abbahagyja a Kadcyla-kezelést

Ne hagyja abba a Kadcyla-kezelést anélkül, hogy előtte beszélne kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 betegnél fordulhat elő):

- A Kadcyla a májsejtek gyulladását vagy károsodását idézheti elő, melynek következtében emelkedett májenzim-szinteket mutathat a vérvizsgálat. A májenzim-szintek emelkedése a Kadcyla-kezelés alatt azonban az esetek többségében csak enyhe és átmeneti, nem okoz tüneteket, és nem befolyásolja a máj működését.
- Váratlan véraláfutás vagy vérzés (mint pl. orrvérzés).
- Bizsergés, fájdalom, zsibbadás, viszketés, hangyamászásszerű érzés, bizsergő és tűszúrászerű érzés a kezében vagy a lábában. Ezek a tünetek idegkárosodásra utalhatnak.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- Kipirulás, hidegrázás, láz, légzési nehézség, alacsony vérnyomás vagy szapora szívverés az infúzió alatt vagy az infúzió beadását követően legfeljebb 24 órán belül – ezek olyan reakciók, melyeket az infúzió beadása vált ki (infúziós reakciók).
- Szívproblémák jelentkezhetnek. A legtöbb betegnél a szívprobléma nem okoz tüneteket. Ha tünetek jelentkeznek, köhögést, légszomjat (ha nyugalomban van, vagy ha lapos fekhelyen alszik), mellkasi fájdalmat, boka- vagy karduzzadást, gyors vagy szabálytalan szívverést tapasztalhat.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- Tüdőgyulladás, ami légzési problémákat, mint pl. légszomjat (nyugalomban vagy bármilyen tevékenység kifejtése közben), köhögést vagy száraz köhögéssel járó köhögési rohamokat okozhat – ezek a tüdőszövet gyulladására utaló jelek lehetnek.
- Allergiás reakciók jelentkezhetnek és a legtöbb betegnél a tünetek enyhék, mint pl. viszketés vagy mellkasi szorító érzés. Néhány súlyosabb esetben az arc vagy a nyelv duzzanata, nyelési nehézség vagy légzési nehézség jelentkezhet.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- Bőre vagy szemfehérjéje besárgul (sárgaság) – ezek súlyos májkárosodásra utaló jelek lehetnek.

Nem ismert gyakoriság (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

Ha a Kadcyla infúziós oldat az infúzió beadási helyének környékére szivárog, fájdalom, bőrelszíneződés és -hólyagosodás, illetve a bőrterület elhalása alakulhat ki az infúzió beadásának helyén. Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Azonnal mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a fenti súlyos mellékhatások bármelyikét észleli.

További mellékhatások

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 betegnél fordulhat elő):

- csökkent vörösvértestszám (vérvizsgálattal mutatják ki);
- hányás;
- hasmenés;
- szájszárazság;
- húgyúti fertőzés;
- székrekedés;
- hasfájás;
- köhögés;

- légszomj;
- a száj gyulladása;
- alvási nehézség;
- izom- vagy ízületi fájdalom;
- láz;
- fejfájás;
- fáradtságérzés;
- gyengeség.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- hidegrázás vagy influenzaszerű tünetek;
- csökkent káliumszint (vérvizsgálattal mutatják ki);
- bőrkiütés;
- csökkent fehérvérsejtszám (vérvizsgálattal mutatják ki);
- szemszárazság, fokozott könnyezés vagy homályos látás;
- a szemek kivörösödése vagy fertőzése;
- emésztési zavar;
- kezek és/vagy a lábak duzzanata;
- fogínyvérzés;
- vérnyomás-emelkedés;
- szédülésérzet;
- ízérzés zavara;
- viszketés;
- emlékezési nehézségek;
- hajhullás;
- kéz-láb-bőrreakció (palmo-plantáris eritrodizesztézia-szindróma);
- körömelváltozás.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- Egy Kadcyła által okozott másik rendellenesség a máj noduláris regeneratív hiperpláziájának (NRH) nevezett betegség. Ez a betegség a máj szerkezetének megváltozásával jár. A betegek májában számos apró csomó fejlődik ki, ami a májműködés megváltozását idézheti elő. Az idő előrehaladtával ez olyan tünetekhez vezethet, mint pl. a puffadásérzés, a folyadék-felhalmozódás miatt kialakuló hasi duzzanat vagy kóros vérerekből eredő vérzés a nyelőcsőben vagy végbélben.
- Ha a Kadcyła infúziós oldat beszívárog a beadás helye körüli területre, bőre érzékennyé válhat, kipirosodhat vagy duzzanat alakulhat ki az infúzió beadásának helyén.

Ha Önnél bármelyik mellékhatás jelentkezik azt követően, hogy befejezték a Kadcyła-kezelést, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, és mondja el nekik, hogy Ön Kadcyła- kezelést kapott.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kadcyła-t tárolni?

A Kadcyła-t egészségügyi szakember tárolja kórházban vagy klinikán.

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- Az injekciós üvegben való feloldást követően a Kadcyła 2 °C–8 °C-os hőmérsékleten tárolva 120 órán át (5 napig) stabil. Infúziós zsákban való hígítás után az oldat 2 °C–8 °C-os hőmérsékleten tárolva 24 órán át stabil, ezt követően meg kell semmisíteni.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kadcyła

- A készítmény hatóanyaga a trasztuzumab-emtanzin.
- Kadcyła 100 mg: por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, mely 100 mg trasztuzumab-emtanzint tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldást követően egy injekciós üveg 5 ml, 20 mg/ml koncentrációjú trasztuzumab-emtanzin oldatot tartalmaz.
- Kadcyła 160 mg: por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, mely 160 mg trasztuzumab-emtanzint tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldást követően egy injekciós üveg 8 ml, 20 mg/ml koncentrációjú trasztuzumab-emtanzin oldatot tartalmaz.
- Egyéb összetevők a szukcinilsav, a nátrium-hidroxid (lásd a 2. pontban a „Fontos információk a Kadcyła egyes összetevőiről” c. részt), a szacharóz és a poliszorbát 20.

Milyen a Kadcyła külleme, és mit tartalmaz a csomagolás

- A Kadcyła fehér vagy törtfehér liofilizált por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, mely injekciós üvegben kerül forgalomba.
- A Kadcyła 1 injekciós üveget tartalmazó csomagolásban kapható.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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

Česká republika

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

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak

A gyógyszerelési hibák megelőzése érdekében fontos ellenőrizni az injekciós üveg címkéjét, hogy az elkészített gyógyszer a Kadcyła (trasztuzumab-emtanzin), nem pedig bármilyen más trasztuzumab-tartalmú készítmény (például trasztuzumab vagy trasztuzumab-deruxtekán).

A Kadcyła feloldását és hígítását kizárólag egészségügyi szakember végezheti el, a gyógyszert intravénás infúzióként kell beadni. Intravénás lökés vagy bolus formájában tilos beadni.

A gyógyszer hűtőszekrényben, 2 °C–8 °C-os hőmérsékleten, a lezárt eredeti csomagolásban tárolandó. Egy injekciós üveg Kadcyła az injekcióhoz való vízzel vagy 4,5 mg/ml koncentrációjú (0,45%-os) nátrium-klorid-oldattal (nincs mellékelve) történő elkészítést követően 2 °C–8 °C-os hőmérsékleten tárolva 120 órán át (5 napig) stabil, és nem fagyasztható.

Megfelelő aseptikus körülményeket kell biztosítani. A kemoterápiás gyógyszerek elkészítésére vonatkozó megfelelő eljárásokat kell alkalmazni.

Az elkészített Kadcyła oldatot polivinil-klorid (PVC) vagy latex- és PVC-mentes poliolefin infúziós zsákban kell hígítani.

Ha az infúzióhoz való koncentrátumot 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval hígítják, az infúzióhoz 0,20 µm vagy 0,22 µm-es in-line poliéter-szulfon (PES) szűrőt kell használni.

Elkészítési útmutató

- **Kadcyła 100 mg:** egy steril fecskendővel lassan fecskendezzen 5 ml steril, injekcióhoz való vizet vagy 4,5 mg/ml koncentrációjú (0,45%-os) nátrium-klorid-oldatot a 100 mg-os trasztuzumab-emtanzin injekciós üvegbe.
- **Kadcyła 160 mg:** egy steril fecskendővel lassan fecskendezzen 8 ml steril, injekcióhoz való vizet vagy 4,5 mg/ml koncentrációjú (0,45%-os) nátrium-klorid-oldatot a 100 mg-os trasztuzumab-emtanzin injekciós üvegbe.
- Óvatosan forgassa az üveget addig, amíg a por tökéletesen fel nem oldódik. Nem szabad rázni!

Az elkészült oldatot beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nincsenek-e benne látható részecskék és nem tapasztalható-e elszíneződés. Az elkészült oldatnak látható részecskéktől mentesnek, átlátszónak vagy enyhén opálosnak kell lennie. Az elkészült oldatnak a színe szintelen vagy halványbarna. Ne használja fel, ha az elkészült oldat zavaros vagy ha elszíneződést tapasztal.

A fel nem használt, megmaradt gyógyszert semmisítse meg. Az elkészített termék nem tartalmaz tartósítószer és csak egyszeri alkalmazásra való.

Hígítási útmutató

3,6 mg/ttkg trasztuzumab-emtanzin dózissal számolva határozza meg az elkészített oldat szükséges térfogatát:

$$\text{Térfogat (ml)} = \frac{\text{Teljes beadandó dózis} = (\text{testtömeg [kg]} \times \text{dózis [mg/ttkg]})}{20 \text{ (mg/ml, az elkészített oldat koncentrációja)}}$$

A megfelelő mennyiségű oldatot fel kell szívni az injekciós üvegből, és hozzá kell adni a 250 ml, 4,5 mg/ml koncentrációjú (0,45%-os) nátrium-klorid-oldatos infúziót vagy 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos infúziót tartalmazó infúziós zsákhoz. Glükóz-oldat (5%) nem használható. A 4,5 mg/ml koncentrációjú (0,45%-os) nátrium-klorid-oldatos infúzió 0,20 µm vagy 0,22 µm-es in-line poliéter-szulfon szűrő (PES) nélkül is használható. Ha az infúzióhoz 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos infúziót használnak, 0,20 µm vagy 0,22 µm-es in-line poliéter-szulfon (PES) szűrő alkalmazása szükséges. Ha az infúzió elkészült, azonnal be kell adni. Az infúzió a tárolás alatt nem fagyasztható és nem szabad rázni. Amennyiben az oldatot aseptikus körülmények között hígították, 2 °C–8 °C-os hőmérsékleten legfeljebb 24 órán át tárolható.