Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Kadcyla, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/002389/N/0067).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kadcyla

**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kadcyla 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Kadcyla 160 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Kadcyla 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Un flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține trastuzumab emtansine 100 mg. După reconstituire, un flacon de soluție de 5 ml conține trastuzumab emtansine 20 mg/ml (vezi pct. 6.6).

Kadcyla 160 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Un flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține trastuzumab emtansine 160 mg. După reconstituire, un flacon de soluție de 8 ml conține trastuzumab emtansine 20 mg/ml (vezi pct. 6.6).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 100 mg conține 1,38 mg sodiu și 1,1 mg polisorbat 20.

Fiecare flacon de 160 mg conține 2,24 mg sodiu și 1,7 mg polisorbat 20.

Trastuzumab emtansine este un conjugat anticorp-medicament ce conţine trastuzumab, un anticorp monoclonal umanizat IgG1 produs în cultură de suspensie de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc), legat covalent de DM1, un inhibitor de microtubuli, prin legătura stabilă tioeter a MCC 4‑[N‑maleimidometil] ciclohexan‑1‑carboxilat).

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Cancer mamar incipient (CMI)

Kadcyla, ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu cancer mamar HER2-pozitiv incipient, care prezintă boală invazivă reziduală, la nivel mamar şi/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani și terapie ţintită HER 2.

Cancer mamar metastazat (CMM)

Kadcyla, ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer mamar HER2-pozitiv metastazat sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab şi un taxan, separat sau în asociere. Pacienţii trebuie:

• Să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau

• Să fi dezvoltat o recurenţă a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a şase luni de la terminarea tratamentului adjuvant.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Kadcyla trebuie să fie prescris numai de către un medic şi să fie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătăţii care are experienţă în tratarea pacienţilor cu cancer (de exemplu, pregătit să gestioneze reacţiile alergice/anafilactice legate de perfuzie şi într-un mediu în care să fie disponibile imediat echipamente complete de resuscitare (vezi pct. 4.4.)).

Pacienţii trataţi cu trastuzumab emtansine trebuie să aibă status tumoral HER2 pozitiv, definit ca scor 3 + prin imunohistochimie (IHC) sau ca raport ≥ 2,0 prin hibridizare *in situ* (ISH) sau prin hibridizare cu fluorescenţă *in situ* (FISH), evaluat cu un dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro (IVD) marcat-CE. În cazul în care un IVD marcat-CE nu este disponibil, statusul HER2 trebuie să fie evaluat printr-un test alternativ validat.

În scopul prevenirii erorilor de administrare a medicamentului, este important să se verifice etichetele flacoanelor pentru a fi sigur că medicamentul ce urmează să fie pregătit şi administrat este Kadcyla (trastuzumab emtansine) şi nu medicamente care conțin trastuzumab (de exemplu, trastuzumab sau trastuzumab deruxtecan).

Doze

Doza recomandată de trastuzumab emtansine este de 3,6 mg /kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă la fiecare 3 săptămâni (ciclu de tratament la 21 zile).

Doza iniţială trebuie să fie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 de minute. Pacienţii trebuie să fie supravegheaţi în timpul perfuziei şi timp de cel puţin 90 de minute după perfuzia iniţială, pentru decelarea apariţiei febrei, frisoanelor sau a altor reacţii legate de perfuzie. Locul de administrare a perfuziei trebuie atent monitorizat pentru depistarea apariţiei unei posible infiltrări subcutanate în timpul administrării perfuziei. În perioada de după punerea pe piață au fost observate cazuri cu debut tardiv de leziuni ale epidermei sau necroză ca urmare a extravazării (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare de trastuzumab emtansine pot fi administrate sub formă de perfuzii cu durata de 30 de minute. Pacienţii trebuie să fie supravegheaţi în timpul perfuziei şi timp de cel puţin 30 de minute după perfuzie.

Viteza perfuziei de trastuzumab emtansine trebuie redusă sau perfuzia întreruptă, dacă pacientul dezvoltă simptome legate de perfuzie (vezi pct. 4.4 şi 4.8). Tratamentul cu trastuzumab emtansine trebuie întrerupt în cazul în care apar reacţii legate de perfuzie care pun viaţa în pericol.

Durata tratamentului

*Cancer mamar incipient (CMI)*

Tratamentul se va administra pacienţilor timp de 14 cicluri, în total, cu excepţia cazurilor de recurenţă a bolii sau apariţie a toxicităţilor ce nu pot fi gestionate.

*Cancer mamar metastatic (CMM)*

Tratamentul se va administra pacienţilor până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Modificarea dozei

Tratarea reacţiilor adverse simptomatice poate necesita întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului cu trastuzumab emtansine conform instrucţiunilor prezentate în text şi în Tabelele 1 şi 2.

După ce s-a efectuat o reducere de doză nu se poate relua creşterea dozei de trastuzumab emtansine.

**Tabelul 1 Schema de reducere a dozei**

|  |  |
| --- | --- |
| **Schema de reducere a dozei**  **(Doza iniţială este de 3,6 mg/kg)** | **Doza care va trebui administrată** |
| Prima reducere a dozei | 3 mg/kg |
| A doua reducere a dozei | 2,4 mg/kg |
| Necesitatea reducerii în continuare a dozei | Întreruperea tratamentului |

**Tabelul 2 Instrucţiuni de modificare a dozei**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Modificarea dozei pentru pacienţii cu CMI** | | |
| **Reacţia adversă** | **Gradul de severitate** | **Modificarea tratamentului** |
| Trombocitopenie | Gradul 2-3 în ziua tratamentului programat (25 000 până la  < 75 000 trombocite/mm3) | Nu se va administra trastuzumab emtansine până când numărul trombocitelor nu revine la grad ≤ 1 (număr al trombocitelor ≥ 75 000/mm3), apoi se continuă tratamentul la aceeaşi doză.  Dacă pacientul necesită 2 amânări ale tratamentului din cauza trombocitopeniei, se va lua în considerare reducerea dozei cu un nivel. |
| Gradul 4 în orice moment  < 25 000 trombocite/mm3 | Nu se va administra trastuzumab emtansine până când numărul trombocitelor nu revine la grad ≤ 1 (număr al trombocitelor ≥ 75 000/mm3), apoi se va reduce doza la nivelul imediat inferior. |
| Valori crescute ale alanin-transaminazelor (ALT) | Gradul 2-3  (valori de > 3,0 până la  ≤ 20 ori LSN în ziua tratamentului programat) | Nu se va administra trastuzumab emtansine până când ALT nu revine la grad ≤ 1, apoi se va reduce doza la nivelul imediat inferior |
| Gradul 4  (valori de > 20 ori LSN în orice moment) | Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtansine |
| Valori crescute ale aspartat-transaminazelor (AST) | Gradul 2  (valori de > 3,0 până la ≤ 5 ori LSN în ziua tratamentului programat) | Nu se va administra trastuzumab emtansine până când AST nu revine la grad ≤ 1, apoi se va continua tratamentul la aceeaşi doză |
| Gradul 3  (valori de > 5 până la ≤ 20 ori LSN în ziua tratamentului programat | Nu se va administra trastuzumab emtansine până când AST nu revine la grad ≤ 1, apoi se va reduce doza la nivelul imediat inferior |
| Gradul 4  (valori de > 20 ori LSN în orice moment) | Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtansine |
| Hiperbilirubinemie | TBILI  >1,0 până la ≤ 2 ori LSN în ziua tratamentului programat | Nu se va administra trastuzumab emtansine până când valoarea bilirubinei totale nu revine la valori ≤ 1,0 x LSN şi apoi se reduce doza la nivelul imediat inferior. |
| TBILI  > 2 ori LSN în orice moment | Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtansine |
| Leziuni hepatice induse de medicaţie (LHIM) | Valori ale transaminazelor serice de > 3 ori LSN şi valori concomitente ale bilirubinei totale de > 2 ori LSN | Se va întrerupe definitiv administrarea trastuzumab emtansine în absenţa unei cauze alternative a creşterii enzimelor hepatice şi a bilirubinei, de exemplu, metastază hepatică sau medicaţie concomitentă |
| Hiperplazie  regenerativă nodulară (HRN) | Toate gradele de severitate | Se va întrerupe definitiv administrarea trastuzumab emtansine |
| Neuropatie periferică | Grad 3-4 | Nu se va administra trastuzumab emtansine până când simptomele nu se remit la grad ≤ 2 |
| Disfuncţie ventriculară stângă | FEVS < 45% | Nu se va administra trastuzumab emtansine.  Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă se confirmă valoarea FEVS < 45%, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtansine. |
| FEVS 45% până la < 50% şi scăderea este de ≥ 10% puncte faţă de valoarea iniţială\* | Nu se va administra trastuzumab emtansine.  Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă valoarea FEVS se menţine < 50% şi nu a revenit la < 10% puncte faţă de valoarea iniţială, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtansine. |
| FEVS 45% până la < 50% şi scăderea este de < 10% puncte faţă de valoarea iniţială\* | Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtansine.  Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. |
| FEVS ≥ 50% | Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtansine |
| Insuficienţă cardiacă | ICC simptomatică,  DSVS de grad 3-4 sau insuficienţă cardiacă de grad 3-4 sau  insuficienţă cardiacă de grad 2 însoţită de FEVS  < 45% | Se va întrerupe tratamentul cu trastuzumab emtansine |
| Toxicitate pulmonară | Boală pulmonară interstiţială (BPI) sau pneumonită | Se va întrerupe definitiv tratamentul cu trastuzumab emtansine |
| Pneumonită de iradiere | Grad 2 | Se va întrerupe tratamentul cu trastuzumab emtansine dacă simptomele nu se remit prin tratamentul standard |
| Grad 3-4 | Se va întrerupe tratamentul cu trastuzumab emtansine |
| **Modificări ale dozei pentru pacienţii cu CMM** | | |
| **Reacţia adversă** | **Gradul de severitate** | **Modificarea tratamentului** |
| Trombocitopenie | Grad 3  (25 000 până la < 50 000 trombocite/mm3) | Nu se va administra trastuzumab emtansine până când numărul trombocitelor nu revine la grad ≤ 1 (număr al trombocitelor ≥ 75 000/mm3), apoi se continuă tratamentul la aceeaşi doză |
| Grad 4 (< 25 000 trombocite/mm3) | Nu se va administra trastuzumab emtansine până când numărul trombocitelor nu revine la grad ≤ 1 (≥ 75 000/mm3), apoi se reduce doza la nivelul imediat inferior |
| Valori crescute ale transaminazelor (AST/ALT) | Gradul 2  (valori de > 2,5 până la ≤ 5 ori LSN) | Se va administra tratamentul în aceeaşi doză |
| Gradul 3  (valori de > 5 până la ≤ 20 ori LSN) | Nu se va administra trastuzumab emtansine până când valorile AST/ALT nu revin la grad ≤ 2, apoi se va reduce doza la nivelul imediat inferior |
| Gradul 4  (valori > 20 ori LSN) | Se va întrerupe tratamentul cu trastuzumab emtansine |
| Hiperbilirubinemie | Grad 2  (valori de > 1,5 până la ≤ 3 ori LSN) | Nu se va administra trastuzumab emtansine până când valoarea bilirubinei totale nu revine la grad ≤1 şi apoi se continuă tratamentul la aceeaşi doză. |
| Grad 3  (valori de > 3 până la ≤ 10 ori LSN) | Nu se va administra trastuzumab emtansine până când valoarea bilirubinei totale nu revine la grad ≤ 1 şi apoi se reduce doza la nivelul imediat inferior |
| Grad 4  (valori de > 10 ori LSN) | Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtansine |
| Leziuni hepatice induse de medicaţie (LHIM) | Valori ale transaminazelor serice de > 3 ori LSN şi valori concomitente ale bilirubinei totale de > 2 ori LSN | Se va întrerupe definitiv administrarea trastuzumab emtansine în absenţa unei cauze alternative a creşterii enzimelor hepatice şi a bilirubinei, de exemplu metastază hepatică sau medicaţie concomitentă |
| Hiperplazie regenerativă nodulară (HRN) | Toate gradele de severitate | Se va întrerupe definitiv administrarea trastuzumab emtansine |
| Disfuncţie ventriculară stângă | ICC simptomatică | Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtansine |
| FEVS < 40% | Nu se va administra trastuzumab emtansine.  Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă se confirmă  valoarea FEVS < 40%, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtansine |
| FEVS 40% până la ≤ 45% şi scăderea este de ≥ 10% puncte faţă de valoarea iniţială | Nu se va administra trastuzumab emtansine.  Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă valoarea FEVS nu a revenit la < 10% puncte faţă de valoarea iniţială, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtansine. |
| FEVS 40% până la ≤ 45% şi scăderea este de < 10% puncte faţă de valoarea iniţială | Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtansine.  Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. |
| FEVS > 45% | Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtansine. |
| Neuropatie periferică | Grad 3-4 | Nu se va administra trastuzumab emtansine până când simptomele nu se remit la grad ≤ 2 |
| Toxicitate pulmonară | Boală pulmonară interstiţială (BPI) sau pneumonită | Se va întrerupe definitiv tratamentul cu trastuzumab emtansine |

ALT = alanin transaminază; AST = aspartat transaminază; ICC = insuficienţă cardiacă congestivă; FEVS = fracţie de ejecţie ventriculară stângă; DSVS = disfuncţie sistolică ventriculară stângă, TBILI = bilirubină totală; LSN = limita superioară a valorilor normale.

\*Înainte de iniţierea tratamentului cu trastuzumab emtansine.

*Doze omise sau întârziate*

Dacă o doză este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil; fără să aşteptaţi până la următorul ciclu planificat. Schema de administrare trebuie ajustată astfel încât să se menţină un interval de 3 săptămâni între doze. Doza următoare trebuie administrată în conformitate cu recomandările de mai sus pentru calcularea dozei.

*Neuropatie periferică*

Administrarea trastuzumab emtansine trebuie întreruptă temporar la pacienţii care prezintă neuropatie periferică de grad 3 sau 4 până la revenirea la ≤ gradul 2. La reluarea administrării se poate lua în considerare o reducere a dozei conform schemei de reducere a dozei (vezi Tabelul 1).

Populații speciale

*Pacienţi vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani. Nu sunt date suficiente pentru a stabili siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu vârsta ≥ 75 de ani, deoarece datele provenite de la acest subgrup sunt limitate. Cu toate acestea, pentru pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani, analiza subgrupului de 345 pacienți din studiul MO28231 arată o tendință de creștere a incidențelor EA, EAG și EA de grad 3, 4 și 5 care duc la întreruperea temporară/ oprirea definitivă a tratamentului, dar cu o incidență similară a EA de grad 3 și clasificate mai sus ca fiind legate de tratament.

Analizele farmacocinetice populaţionale indică faptul că vârsta nu are un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii trastuzumab emtansine (vezi pct. 5.1 şi 5.2).

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (vezi

pct. 5.2). O potenţială necesitate de ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală severă nu poate fi determinată din cauza datelor insuficiente şi de aceea, pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie monitorizaţi cu atenţie.

*Insuficienţă hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Trastuzumab emtansine nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă. Din cauza hepatotoxicităţii observate în cazul trastuzumab emtansine, tratamentul pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică trebuie administrat cu precauţie (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite deoarece utilizarea nu este relevantă la copii şi adolescenţi în indicaţia de cancer mamar.

Mod de administrare

Kadcyla este destinat administrării intravenoase. Trastuzumab emtansine trebuie să fie reconstituit şi diluat de către un profesionist din domeniul sănătăţii şi administrat sub formă de perfuzie intravenoasă. Nu se administrează ca injecţie intravenoasă rapidă sau în bolus.

Pentru instrucţiuni privind reconstituirea şi diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

În scopul prevenirii erorilor de administrare a medicamentului, este important să se verifice etichetele flacoanelor pentru a fi sigur că medicamentul ce urmează să fie pregătit şi administrat este Kadcyla (trastuzumab emtansine) şi nu medicamente care conțin trastuzumab (de exemplu, trastuzumab sau trastuzumab deruxtecan).

*Trombocitopenia*

Trombocitopenia, sau scăderea numărului de trombocite, a fost raportată frecvent la administrarea trastuzumab emtansine şi a fost cea mai frecventă reacţie adversă care a condus la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, incidenţa si severitatea trombocitopeniei au fost mai mari în rândul pacienţiilor asiatici (vezi pct. 4.8).

Se recomandă ca numărul de trombocite să fie verificat înainte de administrarea fiecărei doze de trastuzumab emtansine. Pacienţii cu trombocitopenie (≤ 100 000/mm3) şi pacienţii aflaţi în tratament anticoagulant (de exemplu, warfarină, heparină, heparine cu greutate moleculară mică) trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul tratamentului cu trastuzumab emtansine. Administrarea trastuzumab emtansine nu a fost studiată la pacienţii care au avut numărul de trombocite ≤ 100 000/mm3 înainte de iniţierea tratamentului. În cazul în care numărul de trombocite a scăzut până la gradul 3 sau mai mare (< 50 000/mm3), nu se va administra trastuzumab emtansine până când numărul de trombocite revine la gradul 1 (≥ 75 000/mm3) (vezi pct. 4.2).

*Hemoragie*

Au fost raportate cazuri de evenimente hemoragice, inclusiv hemoragie la nivelul sistemului nervos central, aparatului respirator şi tractului gastro-intestinal, asociate tratamentului cu trastuzumab emtansine. S-au observat că unele dintre aceste evenimente hemoragice au avut evoluţie letală. În unele dintre cazurile observate, pacienţii au prezentat trombocitopenie sau li s-a administrat, de asemenea tratament anticoagulant sau terapie antiplachetară; în alte cazuri nu au fost raportaţi factori de risc suplimentari cunoscuţi. A se utiliza cu precauţie cu aceste medicamente şi a se lua în considerare monitorizarea suplimentară atunci când este necesară administrarea concomitentă din punct de vedere medical.

*Hepatotoxicitate*

În timpul tratamentului cu trastuzumab emtansine din studiile clinice, a fost observată hepatotoxicitatea, predominant sub formă de creştere asimptomatică a concentraţiilor transaminazelor serice (transaminita de grad 1-4) (vezi pct. 4.8). Creşterea valorilor transaminazelor a fost în general tranzitorie, cu valori maxime în ziua 8 după administrarea tratamentului şi revenire ulterioară la gradul 1 sau mai puţin, înainte de ciclul următor. De asemenea, a fost observat un efect cumulativ asupra valorilor transaminazelor (proporţia pacienţilor cu valori anormale ALT/AST grad 1-2 creşte odată cu ciclurile succesive de tratament).

În majoritatea cazurilor, la pacienţii cu valori crescute ale transaminazelor, în termen de 30 de zile de la ultima doză de trastuzumab emtansine acestea s-au ameliorat la gradul 1 sau valori normale (vezi pct. 4.8).

La pacienţii trataţi cu trastuzumab emtansine au fost observate tulburări hepato-biliare grave, inclusiv hiperplazie regenerativă nodulară (HRN) a ficatului, unele cu evoluţie letală din cauza afectării hepatice induse de medicament. Aceste cazuri observate pot să fie influenţate de comorbidităţi şi /sau de medicamente cu potenţial hepatotoxic cunoscut administrate concomitent.

Funcţia hepatică trebuie monitorizată înainte de iniţierea tratamentului şi de administrarea fiecărei doze. Pacienţii cu valori iniţiale crescute ale ALT (de exemplu cauzate de metastaze hepatice) pot fi predispuşi la afecţiuni hepatice cu risc mai mare de apariţie a unui eveniment hepatic de grad 3-5 sau la creşterea valorilor testelor funcţiei hepatice. Reducerile dozei sau întreruperea tratamentului pentru valorile crescute ale transaminazelor plasmatice şi bilirubinei totale sunt specificate la pct. 4.2.

La pacienţii trataţi cu trastuzumab emtansine au fost identificate prin biopsie hepatică cazuri de hiperplazie regenerativă nodulară (HRN) a ficatului. HRN este o afecţiune hepatică rară caracterizată prin transformarea benignă extinsă a parenchimului hepatic în mici noduli de regenerare; HRN poate duce la hipertensiune portală non-cirotică. Diagnosticul de HRN poate fi confirmat doar prin histopatologie. HRN trebuie luată în considerare la toţi pacienţii cu simptome clinice de hipertensiune portală şi/sau cu aspect de ciroză la tomografia computerizată (TC) a ficatului, dar cu valori normale ale transaminazelor şi fără alte manifestări de ciroză. După diagnosticarea HRN, tratamentul cu trastuzumab emtansine trebuie întrerupt definitiv.

Trastuzumab emtansine nu a fost studiat la pacienţii cu valori serice ale transaminazelor > 2,5 × LSN sau ale bilirubinei totale > 1,5 × LSN înainte de începerea tratamentului. La pacienţii cu valori serice concomitente ale transaminazelor > 3 × LSN şi ale bilirubinei totale> 2 × LSN, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Tratamentul pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică trebuie administrat cu precauţie (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

*Neurotoxicitate*

În studiile clinice cu trastuzumab emtansine a fost raportată neuropatia periferică, în principal de gradul 1 şi predominant senzorială. Pacienţii având CMM, cu neuropatie periferică de grad ≥ 3 și pacienții având CMI cu neuropatie periferică de grad ≥ 2, la momentul iniţial au fost excluşi din studiile clinice. Tratamentul cu trastuzumab emtansine trebuie întrerupt temporar la pacienţii care prezintă neuropatie periferică gradul 3 sau 4 până la dispariţia simptomelor sau ameliorare la ≤ gradul 2. Pacienţii trebuie monitorizaţi clinic în permanenţă pentru depistarea semnelor /simptomelor de neurotoxicitate.

*Disfuncţie ventriculară stângă*

Pacienţii trataţi cu trastuzumab emtansine prezintă risc crescut de dezvoltare a disfuncţiei ventriculare stângi. La pacienţii trataţi cu trastuzumab emtansine au fost observate valori ale fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) < 40% şi prin urmare, există un risc potenţial de insuficienţă cardiacă congestivă simptomatică (ICC) (vezi pct. 4.8). Factorii generali de risc pentru un eveniment cardiac şi cei identificaţi în studiile clinice cu trastuzumab în cancerul mamar în terapia adjuvantă includ vârsta înaintată (> 50 ani), valorile FEVS iniţiale scăzute (<55%), valorile FEVS scăzute înainte sau după utilizarea de paclitaxel în terapia adjuvantă, utilizarea anterioară sau concomitentă a medicamentelor antihipertensive, tratamentul anterior cu o antraciclină şi IMC mare (> 25 kg/m2).

Testarea standard a funcţiei cardiace (ecocardiogramă sau angiografie cu radionuclizi (MUGA)) trebuie să fie efectuată înainte de iniţierea tratamentului şi de asemenea, la intervale regulate în timpul tratamentului (de exemplu, la fiecare trei luni). În cazurile de disfuncţie ventriculară stângă, administrarea dozei trebuie amânată sau tratamentul întrerupt, în funcţie de caz (vezi pct. 4.2). În studiile clinice, pacienţii au avut o FEVS ≥ 50% la momentul iniţierii tratamentului. Pacienţii cu antecedente de insuficienţă cardiacă congestivă (ICC), aritmii cardiace grave care au necesitat tratament, antecedente de infarct miocardic sau angină pectorală instabilă în termen de 6 luni de la randomizare, sau prezenţa dispneei de repaus cauzată de afecţiunea malignă avansată, au fost excluşi din studiile clinice. Într-un studiu observațional (BO39807), efectuat la pacienţii cu CMM având FEVS de 40-49% la momentul inițial, s-a observat în practica medicală curentă, o scădere a cazurilor de FEVS cu > 10% față de momentul inițial și/sau ICC. Decizia de a administra trastuzumab emtansine pacienţilor cu CMM având o scădere a FEVS, trebuie luată numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc şi funcția cardiacă trebuie monitorizată îndeaproape la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.8).

*Toxicitate pulmonară*

În studiile clinice cu trastuzumab emtansine, au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstiţială (BPI), inclusiv pneumonită, unele ducând la sindromul de detresă respiratorie acută sau la evoluţie letală (vezi pct. 4.8). Semnele si simptomele includ dispnee, tuse, oboseala şi infiltrate pulmonare.

Se recomandă ca tratamentul cu trastuzumab emtansine să fie întrerupt definitiv la pacienţii care sunt diagnosticaţi cu BPI sau pneumonită, cu excepţia pneumonitei de iradiere în context adjuvant, situaţie în care tratamentul cu trastuzumab trebuie întrerupt definitiv în cazurile cu severitate de grad ≥ 3 sau de grad 2 care nu răspund la tratamentul standard (vezi pct. 4.2).

Pacienţii cu dispnee de repaus, cauzată de complicaţiile malignităţii avansate, de comorbidităţi şi la care se administrează concomitent radioterapie la nivel pulmonar pot prezenta risc crescut pentru apariţia evenimentelor pulmonare.

*Reacţii adverse legate de perfuzie*

Tratamentul cu trastuzumab emtansine nu a fost studiat la pacienţii la care a fost întreruptă definitiv administrarea trastuzumab din cauza apariţiei reacţiilor adverse legate de perfuzie (IRR); tratamentul nu este recomandat pentru aceşti pacienţi. Pacienţii trebuie supravegheaţi cu atenţie pentru decelarea reacţiilor legate de perfuzie, în special în timpul administrării primei perfuzii.

Au fost raportate reacţii legate de perfuzie (determinate de eliberarea de citokine), caracterizate de una sau mai multe dintre următoarele simptome: înroşirea feţei, frisoane, febră, dispnee, hipotensiune arterială, wheezing, bronhospasm şi tahicardie. În general, aceste simptome nu au fost grave (vezi pct. 4.8). La majoritatea pacienţilor, aceste reacţii s-au ameliorat în decurs de câteva ore până la o zi după ce perfuzia a fost terminată. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii cu IRR grave până când semnele şi simptomele dispar. Decizia reluării administrării trebuie să se bazeze pe evaluarea clinică a severităţii reacţiei. Tratamentul trebuie întrerupt definitiv în cazul apariţiei unei reacţii legate de perfuzie care pune viaţa în pericol (vezi pct. 4.2).

*Reacţii de hipersensibilitate*

Tratamentul cu trastuzumab emtansine nu a fost studiat la pacienţii la care tratamentul cu trastuzumab a fost întrerupt definitiv din cauza apariţei reacţiilor de hipersensibilitate; tratamentul cu trastuzumab emtansine nu este recomandat la aceşti pacienţi.

Pacienţii trebuie să fie atent monitorizaţi pentru decelarea reacţiilor alergice/de hipersensibilitate, care pot avea aceeaşi prezentare clinică ca o IRR. În studiile clinice cu trastuzumab emtansine au fost observate reacţii anafilactice grave. Trebuie să fie disponibile pentru utilizare imediată, medicamente şi echipamente de urgenţă destinate tratamentului acestui tip de reacţii. În cazul apariţiei unei reacţii de hipersensibilitate reale (în care severitatea reacţie creşte la perfuziile ulterioare), tratamentul cu trastuzumab emtansine trebuie întrerupt definitiv.

*Reacții la nivelul locului de injectare*

Extravazarea trastuzumab emtansine în timpul injectării intravenoase poate produce durere locală. Excepțional, pot apărea cazuri de leziuni grave ale ţesutului și necroză epidermică. Dacă apare extravazarea, perfuzia trebuie întreruptă imediat și pacientul trebuie examinat regulat, deoarece necroza poate apărea în decurs de câteva zile până la săptămâni după perfuzie.

*Excipienţi cu efect cunoscut*

Acest medicament conţine 1,1 mg polisorbat 20 în fiecare flacon de 100 mg și 1,7 mg polisorbat 20 în fiecare flacon de 160 mg. Polisorbații pot determina reacții alergice.

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic "nu conţine sodiu".

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacţiunile.

Studiile de metabolizare *in vitro*, realizate în microzomii hepatici umani sugerează că DM1, o componentă a trastuzumab emtansine, este metabolizat în principal de către izoenzima CYP3A4 şi, în mai mică măsură, de către izoenzima CYP3A5. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a trastuzumab emtansine cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, claritromicină, atazanavir, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină şi voriconazol) din cauza potenţialului pentru creşterea expunerii la DM1 şi toxicitate. Luaţi în considerare un medicament alternativ, fără sau cu potenţial minim de inhibare a izoenzimei CYP3A4. Dacă utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 este inevitabilă, se va lua în considerare, atunci când este posibil, amânarea tratamentului cu trastuzumab emtansine până când inhibitorii puternici ai izoenzimei CYP3A4 au fost eliminaţi din circulaţie (aproximativ 3 timpi de înjumătăţire plasmatică prin eliminarea inhibitorilor). În cazul în care se administrează concomitent un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4 şi tratamentul cu trastuzumab emtansine nu poate fi amânat, pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru decelarea reacţiilor adverse.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Contracepţia la bărbaţi şi femei

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu trastuzumab emtansine şi o perioadă de 7 luni după ultima doză de trastuzumab emtansine. Pacienţii de sex masculin sau partenerele lor trebuie să utilizeze de asemenea metode contraceptive eficace.

Sarcina

Nu există date privind administrarea trastuzumab emtansine la femeile însărcinate. Trastuzumab, un component al trastuzumab emtansine, poate produce leziuni fetale sau deces atunci când este administrat unei femei gravide. În perioada de după punerea pe piaţă, au fost raportate la femeile gravide aflate în tratament cu trastuzumab cazuri de oligoamnios, unele asociate cu hipoplazie pulmonară letală. Studiile pe animale cu maytansine, o entitate chimică strâns legată de aceeaşi clasă maytansinoid ca DM1, sugerează că DM1, componenta din trastuzumab emtansine cu acţiune citotoxică prin inhibarea microtubulilor, este teratogenă şi potenţial embriotoxică (vezi pct. 5.3).

Administrarea trastuzumab emtansine la femeile gravide nu este recomandată, iar femeile trebuie informate înainte să devină gravide despre posibilitatea de afectare a fătului. Femeile care rămân gravide trebuie să contacteze imediat medicul lor. În cazul în care o femeie gravidă este tratată cu trastuzumab emtansine, se recomandă monitorizarea cu atenţie de către o echipă multidisciplinară.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă trastuzumab emtansine se excretează în laptele uman. Deoarece multe medicamente se excretează în laptele uman şi din cauza potenţialului de apariţie a reacţiilor adverse grave la copiii care sunt alăptaţi, femeile trebuie să întrerupă alăptarea înainte de a începe tratamentul cu trastuzumab emtansine. Femeile pot începe alăptarea la 7 luni după încheierea tratamentului*.*

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii de toxicitate cu trastuzumab emtansine asupra funcţiei de reproducere şi a dezvoltării.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Trastuzumab emtansine are o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

Semnificaţia reacţiilor adverse raportate, cum sunt oboseala, durerile de cap, ameţelile şi vederea înceţoşată asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje nu este cunoscută. Pacienţii care prezintă reacţii legate de perfuzie (înroşirea feţei, frisoane, pirexie, dispnee, hipotensiune arterială, wheezing, bronhospasm şi tahicardie) trebuie sfătuiţi să nu conducă vehicule şi să nu folosescă utilaje până la dispariţia simptomelor.

**4.8 Reacţii adverse**

Sumarul profilului de siguranţă

Siguranţa trastuzumab emtansine a fost evaluată pe un număr de 2611 de pacienţi cu cancer mamar incluşi în studiile clinice. În această populaţie de pacienţi:

• cele mai frecvente reacţii adverse (RA) grave (> 0,5% dintre pacienţi) au fost hemoragie, febră, trombocitopenie, dispnee, durere abdominală, durere musculo-scheletică şi vărsături.

• cele mai frecvente RA (≥ 25%) asociate cu trastuzumab emtansine au fost greaţă, fatigabilitate, durere musculo-scheletică, hemoragie, cefalee, valori crescute ale transaminazelor şi trombocitopenie și neuropatie periferică. Majoritatea RA raportate au fost de grad 1 sau 2 ca severitate.

• cele mai frecvente RA (> 2%) de grad ≥ 3 conform cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Naţional al Cancerului (NCI-CTCAE), au fost trombocitopenie, valori crescute ale transaminazelor, anemie, neutropenie, fatigabilitate şi hipokaliemie.

Listă tabelară a reacţiilor adverse

În Tabelul 3 sunt prezentate RA raportate la cei 2611 de pacienţi trataţi cu trastuzumab emtansine. RA sunt enumerate mai jos în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe (ASO) şi categoriile de frecvenţă. Categoriile în funcţie de frecvenţă sunt: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi <1/100), rare (≥ 1/10 000 şi <1/1000), foarte rare (< 1/10 000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă şi clasă (ASO), reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. RA au fost raportate utilizând NCI-CTCAE pentru evaluarea toxicităţii.

**Tabelul 3 Lista tabelară a RA la pacienţii trataţi cu trastuzumab emtansine în studii clinice**

| **Clasificarea pe aparate, sisteme și organe** | **Frecvență** | **Reacții adverse** |
| --- | --- | --- |
| Infecţii şi infestări | Foarte frecvente | Infecţie la nivelul tractului urinar |
| Tulburări hematologice şi limfatice | Foarte frecvente | Trombocitopenie, anemie |
| Frecvente | Neutropenie, leucopenie |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Frecvente | Hipersensibilitate la medicament |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | Frecvente | Hipokaliemie |
| Tulburări psihice | Foarte frecvente | Insomnie |
| Tulburări ale sistemului nervos | Foarte frecvente | Neuropatie periferică, cefalee |
| Frecvente | Ameţeli, disgeuzie, tulburări de memorie |
| Tulburări oculare | Frecvente | Xeroftalmie, conjunctivită, vedere înceţoşată, creşterea secreţiei lacrimale |
| Tulburări cardiace | Frecvente | Disfuncţie ventriculară stângă |
| Tulburări vasculare | Foarte frecvente | Hemoragie |
| Frecvente | Hipertensiune arterială |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | Foarte frecvente | Epistaxis, tuse, dispnee |
| Mai puţin frecvente | Pneumonită (BPI) |
| Tulburări gastro-intestinale | Foarte frecvente | Stomatită, diaree, vărsături, greaţă, constipaţie, xerostomie, durere abdominală |
| Frecvente | Dispepsie, sângerare gingivală |
| Tulburări hepatobiliare | Foarte frecvente | Valori crescute ale transaminazelor |
| Frecvente | Valori crescute ale fosfatazei alcaline sanguine, valori crescute ale bilirubinei sanguine |
| Mai puţin frecvente | Hepatotoxicitate, hiperplazie regenerativă nodulară, hipertensiune portală |
| Rare | Insuficienţă hepatică |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Frecvente | Erupţie cutanată tranzitorie, prurit, alopecie, afecţiuni ale unghiilor, eritrodisestezie palmo-plantară, urticarie |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Foarte frecvente | Dureri musculo-scheletice, artralgie, mialgie |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Foarte frecvente | Fatigabilitate, febră, astenie |
| Frecvente | Edem periferic, frisoane |
| Mai puţin frecvente | Extravazare la locul injectării |
| Leziuni, intoxicaţii şi  complicaţii legate de  procedurile utilizate | Frecvente | Reacţii legate de perfuzie |
|  | Mai puţin frecvente | Pneumonită de iradiere |



În Tabelul 3 sunt prezentate datele cumulate din perioada totală de tratament în cadrul studiilor clinice privind CMM (N=1871, număr median de 10 cicluri de tratament cu trastuzumab emtansine) şi în studiul KATHERINE (N=740, număr median de 14 cicluri de tratament).

Descrierea reacţiilor adverse selectate

*Trombocitopenie*

Trombocitopenia sau scăderea numărului de trombocite a fost raportată la 24,9% dintre pacienţii cu CMM, înrolaţi în studiile clinice cu trastuzumab emtansine şi a fost cea mai frecventă reacţie adversă care a determinat întreruperea tratamentului (2,6%). Trombocitopenia a fost raportată la 28,6% dintre pacienţii cu CMI, înrolaţi în studiile clinice cu trastuzumab emtansine și a fost cea mai frecventă reacție adversă raportată pentru toate gradele și gradele ≥ 3, precum și cea mai frecventă reacție adversă raportată pentru toate gradele și gradele ≥ 3. Trombocitopenia a fost cea mai frecventă reacție adversă care a dus la întreruperea tratamentului (4,2%), întreruperi ale dozei și reduceri ale dozei. Majoritatea pacienţilor au avut evenimente de gradul 1 sau 2 (≥ 50 000/mm3), cu un maxim în ziua 8 şi ameliorare, în general, la gradul 0 sau 1 (≥ 75 000/ mm3) înainte de următoarea doză programată. În studiile clinice, incidenţa şi severitatea trombocitopeniei au fost mai mari la pacienţii asiatici. Incidenţa evenimentelor de gradul 3 sau 4 (< 50 000 / mm3) a fost de 8,7% la pacienţii cu CMM trataţi cu trastuzumab emtansine, indiferent de rasă şi de 5,7% la pacienţii cu CMI. Pentru ajustarea dozelor în cazul trombocitopeniei, vezi pct. 4.2 şi 4.4.

*Hemoragie*

Evenimentele hemoragice au fost raportate la 34,8% dintre pacienții cu CMM, înrolați în studiile clinice cu trastuzumab emtansine şi incidenţa evenimentelor hemoragice grave (grad ≥ 3) a apărut la 2,2%. Evenimentele hemoragice au fost raportate la 29,2% dintre pacienții cu CMI, înrolați în studiile clinice cu trastuzumab emtansine şi incidenţa evenimentelor hemoragice grave (grad ≥ 3) a fost 0,4%, inclusiv un eveniment de gradul 5. În unele dintre cazurile observate, pacienţii au prezentat trombocitopenie sau li s-a administrat, de asemenea tratament anticoagulant sau terapie antiplachetară; în alte cazuri nu au fost raportaţi factori de risc suplimentari cunoscuţi. S-au observat cazuri de evenimente hemoragice cu evoluţie letală atât în CMM, cât și în CMI.

*Valori crescute ale transaminazelor (AST/ALT)*

În timpul tratamentului cu trastuzumab emtansine din studiile clinice a fost observată creşterea valorilor transaminazelor serice (grad 1-4) (vezi pct. 4.4). În general, creşterile valorilor transaminazelor au fost tranzitorii. A fost observat un efect cumulativ al trastuzumab emtansine asupra transaminazelor şi, în general, valorile acestora s-au restabilit, atunci când tratamentul a fost întrerupt. În studiile clinice privind CMM au fost raportate valori crescute ale transaminazelor la 24,2% dintre pacienţii înrolaţi. Creşteri de grad 3 sau 4 ale AST şi ALT au fost raportate la 4,2% şi, respectiv 2,7% dintre pacienţii cu CMM şi au apărut de obicei în primele cicluri de tratament (1-6). Creşterile transaminazelor au fost raportate la 32,6% dintre pacienţii cu CMI. Creşterile de grad 3 şi 4 ale transaminazelor au fost raportate la 1,6% dintre pacienţii cu CMI. În general, evenimentele hepatice de grad ≥ 3 nu au fost asociate cu rezultat clinic slab; valorile înregistrate la ciclurile consecutive ulterioare au avut tendinţa de a arata o îmbunătăţire, permiţând pacientului să rămână în studiu şi să continue tratamentul de studiu la aceeaşi doză sau la doză redusă. Nu s-a observat o relaţie între expunerea la trastuzumab emtansine (ASC), concentraţia plasmatică maximă (Cmax) a trastuzumab emtansine, expunerea totală la trastuzumab (ASC), sau Cmax a DM1 şi ceşterea transaminazelor. Pentru ajustarea dozelor în cazul valorilor crescute ale transaminazelor, vezi pct. 4.2 şi 4.4.

*Disfuncţie ventriculară stângă*

Disfuncţia ventriculară stângă a fost raportată la 2,2% dintre pacienţii cu CMM înrolaţi în studiile clinice privind CMM cu trastuzumab emtansine. Majoritatea evenimentelor au fost reprezentate de scăderea asimptomatică de grad 1 sau 2 a FEVS. Evenimente de grad 3 sau 4 au fost raportate la 0,4% dintre pacienţii cu CMM. Într-un studiu observațional (BO39807), la aproximativ 22% dintre pacienţii cu CMM (7 din cei 32) la care se iniţiază tratament cu trastuzumab emtansine, având FEVS de

40-49% la momentul inițial, s-a observat o scădere a cazurilor de FEVS cu >10% față de momentul inițial și/sau ICC; cei mai mulţi dintre aceşti pacienţi au prezentat alţi factori de risc cardiovascular. Disfuncția ventriculară stângă a apărut la 3,0 % dintre pacienții cu CMI, fiind înregistrate evenimente de gradul 3 la 0,5 % dintre pacienți și niciun eveniment cu grad mai mare de severitate. Pentru modificări ale dozei în cazul scăderii FEVS, vezi Tabelul 2 de la pct. 4.2 și pct. 4.4.

*Neuropatie periferică*

În studiile clinice cu trastuzumab emtansine a fost raportată neuropatia periferică, în principal de gradul 1 şi predominant senzorială. La pacienții cu CMM, incidența totală a neuropatiei periferice a fost de 29% și 8,6% pentru grad ≥ 2. La pacienții cu CMI, incidența totală a fost de 32,0% și 10,1% pentru grad ≥ 2.

*Reacţii legate de perfuzie*

Reacţiile legate de perfuzie sunt caracterizate de unul sau mai multe dintre următoarele simptome: înroşirea feţei, frisoane, febră, dispnee, hipotensiune arterială, wheezing, bronhospasm şi tahicardie. Reacţiile legate de perfuzie au fost raportate la 4,0% dintre pacienţii cu CMM, înrolaţi în studiile clinice cu trastuzumab emtansine, cu şase evenimente de gradul 3 şi nici unul de gradul 4. Reacţiile legate de perfuzie au fost raportate la 1,6% dintre pacienţii cu CMI, nefiind înregistrat niciun eveniment de gradul 3 sau 4. Reacţiile legate de perfuzie s-au remis în decurs de câteva ore până la o

zi, după ce perfuzia a fost terminată. În studiile clinice nu a fost observată o relaţie de cauzalitate dependentă de doză. Pentru ajustarea dozelor în caz de reacţii legate de perfuzie, vezi pct. 4.2 şi 4.4.

*Reacţii de hipersensibilitate*

Hipersensibilitatea a fost raportată la 2,6% dintre pacienţii cu CMM, înrolaţi în studiile clinice CMM cu trastuzumab emtansine, fiind raportate un eveniment de grad 3 şi un eveniment de grad 4. Reacţia de hipersensibilitate a fost raportată la 2,7% dintre pacienţii cu CMI, fiind raportate evenimente de grad 3 la 0,4% dintre pacienţi și niciun eveniment cu grad mai mare de severitate. În general, majoritatea reacţiilor de hipersensibilitate au fost uşoare sau moderate în severitate şi au dispărut după tratament. Pentru ajustarea dozelor în cazul reacţiilor de hipersensibilitate, vezi pct. 4.2 şi 4.4.

*Imunogenitate*

Similar tuturor proteinelor terapeutice, există potenţialul apariţiei unui răspuns imun la trastuzumab emtansine. Un total de 1243 de pacienţi din şapte studii clinice au fost testaţi la mai multe momente pentru depistarea anticorpilor anti-medicament (*anti-drug antibodies*, ADA) faţă de trastuzumab emtansine. În urma administrării trastuzumab emtansine, 5,1% (64/1234) dintre pacienţi au avut rezultate pozitive la testarea pentru anticorpi anti-trastuzumab emtansine la unul sau mai multe momente după administrarea tratamentului. În cadrul studiilor de fază I şi II, 6,4% (24/376) dintre pacienţi au avut rezultate pozitive la testarea pentru anticorpi anti-trastuzumab. În studiul EMILIA (TDM4370g/BO21977), 5,2% (24/466) dintre pacienţi au avut rezultate pozitive la testarea pentru anticorpi anti-trastuzumab emtansine, 13 dintre aceştia fiind, de asemenea, pozitivi şi la testul pentru anticorpi neutralizanţi. În studiul KATHERINE (BO27938), 4,0% (16/401) dintre pacienţi au avut rezultate pozitive la testarea pentru anticorpi anti-trastuzumab emtansine, 5 dintre aceştia prezentând şi anticorpi neutralizanţi.

Din cauza incidenței scăzute a anticorpilor anti-medicament, nu se cunoaște efectul acestor anticorpi asupra farmacocineticii, farmacodinamicii, siguranței și/sau eficacității trastuzumab emtansine.

*Extravazare*

În studiile clinice cu trastuzumab emtansine au fost observate reacţii adverse cauzate de extravazare. Aceste reacţii au fost, de obicei, uşoare sau moderate şi au constat în eritem, sensibilitate, iritare a pielii, durere sau umflare la locul perfuziei. Aceste reacţii au fost observate mai frecvent în primele 24 de ore de la administrarea perfuziei. În perioada de după punerea pe piață, în decurs de câteva zile până la săptămâni după perfuzie au fost observate excepțional cazuri de leziuni ale epidermei sau necroză ca urmării a extravazării. În prezent nu există un tratament specific pentru extravazarea trastuzumab emtansine (vezi pct. 4.4).

Rezultate anormale ale testelor de laborator

În Tabelele 4 şi 5 sunt prezentate rezultatele anormale ale testelor de laborator observate la pacienţii trataţi cu trastuzumab emtansine în studiile clinice TDM4370g/BO21977/EMILIA şi BO27938/KATHERINE.

**Tabelul 4 Rezultate anormale ale testelor de laborator observate la pacienţii trataţi cu trastuzumab emtansine în studiul TDM4370g/BO21977/EMILIA**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Parametru** | **Trastuzumab emtansine (N = 490)** | | |
| **Toate gradele (%)** | **Grad (3%)** | **Grad (4%)** |
| **Hepatic** | | | |
| Valoare crescută a bilirubinei | 21 | < 1 | 0 |
| Valoare crescută a AST | 98 | 8 | < 1 |
| Valoare crescută a ALT | 82 | 5 | < 1 |
| **Hematologic** | | | |
| Valoare scăzută a numărului de trombocite | 85 | 14 | 3 |
| Valoare scăzută a hemoglobinei | 63 | 5 | 1 |
| Valoare scăzută a numărului de neutrofile | 41 | 4 | < 1 |
| **Potasiu** | | | |
| Valoare scăzută a potasiului | 35 | 3 | < 1 |

**Tabelul 5 Rezultate anormale ale testelor de laborator observate la pacienţii trataţi cu trastuzumab emtansine în studiul BO27938/KATHERINE**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Parametru** | **Trastuzumab emtansine (N** **= 740)** | | |
| **Toate gradele (%)** | **Grad 3 (%)** | **Grad 4 (%)** |
| **Hepatic** | | | |
| Valoare crescută a bilirubinei | 11 | 0 | 0 |
| Valoare crescută a AST | 79 | < 1 | 0 |
| Valoare crescută a ALT | 55 | < 1 | 0 |
| **Hematologic** | | | |
| Număr scăzut de trombocite | 51 | 4 | 2 |
| Valoare scăzută a hemoglobinei | 31 | 1 | 0 |
| Număr scăzut de neutrofile | 24 | 1 | 0 |
| **Potasiu** | | | |
| Valoare scăzută a potasiului | 26 | 2 | < 1 |

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Supradozaj**

Nu există antidot cunoscut pentru supradozajul cu trastuzumab emtansine. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat cu atenţie pentru semnele şi simptomele reacţiilor adverse şi instituirea tratamentului simptomatic adecvat. Au fost raportate cazuri de supradozaj în tratamentul cu trastuzumab emtansine, asociate cel mai frecvent cu trombocitopenie şi a existat un deces. În cazul decesului, pacientului i s-au administrat incorect 6 mg/kg trastuzumab emtansine şi a decedat la aproximativ 3 săptămâni după supradozaj; nu a fost stabilită o relaţie de cauzalitate cu trastuzumab emtansine.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice și imunomodulatoare, medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali și conjugaţi anticorp medicament, inhibitori HER2, codul ATC: L01FD03.

Mecanism de acţiune

Kadcyla, trastuzumab emtansine, este un conjugat anticorp-medicament specific pentru HER2, care conţine anticorpul umanizat IgG1 anti-HER2, trastuzumab legat covalent de DM1(un derivat maytansine, inhibitor de microtubuli) prin agentul de legătură stabil tioeter

MCC (4 [N maleimidometil] ciclohexan-carboxilat-1). Emtansine reprezintă complexul MCC-DM1. În medie, la fiecare moleculă de trastuzumab sunt conjugate 3,5 molecule de DM1.

Conjugarea DM1 la trastuzumab conferă selectivitate agentului citotoxic pentru celulele tumorale cu exprimare în exces a HER2, crescând astfel eliberarea intracelulară a DM1 direct în celulele maligne. După legarea de HER2, emtansine trastuzumab suferă internalizare mediată de receptor şi ulterior degradare lizozomală, rezultând eliberarea cataboliţilor citotoxici care conţin DM1 (în principal DM1-MCC-lizină).

Trastuzumab emtansine deţine mecanismele de acţiune atât ale trastuzumab şi cât şi ale DM1:

• Trastuzumab emtansine, la fel ca şi trastuzumab, se leagă de domeniul IV al porţiunii extracelulare a HER2 (ECD), precum şi de receptorii Fcγ şi complementul C1q. În plus, trastuzumab emtansine, la fel ca şi trastuzumab, inhibă desprinderea HER2 ECD, inhibă semnalizarea pe calea fosfatidilinozitol 3-kinaza (PI3-K) şi mediază citotoxicitatea mediată celular dependentă de anticorpi (ADCC) în celulele umane de cancerului mamar care exprimă HER2 în exces.

• DM1, componenta citotoxică a trastuzumab emtansine, se leagă de tubulină. Prin inhibarea polimerizării tubulinei, atât DM1cât şi trastuzumab emtansine determină oprirea celulelor în faza G2/M a ciclului celular, conducând prin apoptoză la moarte celulară. Rezultatele provenite din testele de citotoxicitate *in vitro* arată că DM1 este de 20-200 de ori mai puternic decât taxanii şi vinca alcaloizii.

• Agentul de legătură MCC este conceput pentru a limita eliberarea sistemică şi a creşte eliberarea ţintită a DM1, după cum s-a demonstrat prin detectarea de concentraţii foarte scăzute de DM1 liber în plasmă.

Eficacitatea clinică

*Cancer mamar incipient*

*BO27938 (KATHERINE)*

BO27938 (KATHERINE) a fost un studiu clinic randomizat, multicentric, deschis, derulat la 1486 de pacienţi cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv, cu tumoră invazivă reziduală (pacienţi care nu obţinuseră răspuns patologic complet [RpC]) la nivel mamar şi/sau al ganglionilor limfatici axilari după finalizarea terapiei sistemice preoperatorii care a inclus chimioterapie şi terapie ţintită anti-HER2. Pacienţii puteau să fi primit mai multe terapii ţintite anti-HER2. Pacienţii au fost trataţi cu radioterapie şi/sau hormonoterapie concomitent cu tratamentul de studiu în conformitate cu ghidurile de pe plan local. Era necesar ca probele tumorale de la nivel mamar să prezinte supraexpresia HER2, definită ca scor 3+ prin IHC sau raport de amplificare prin ISH ≥ 2,0 determinat de un laborator central. Pacienţii au fost randomizaţi (1:1) pentru a primi trastuzumab sau trastuzumab emtansine. Randomizarea a fost stratificată în funcţie de stadiul clinic la prezentare (operabil versus inoperabil), statusul receptorilor hormonali, terapia ţintită HER2 administrată preoperator (trastuzumab, trastuzumab în asociere cu un alt agent/alţi agenţi cu acţiune ţintită asupra HER2) şi statusul patologic al ganglionilor limfatici evaluat după terapia preoperatorie.

Trastuzumab emtansine a fost administrat intravenos în doză de 3,6 mg/kg în prima zi a fiecărui ciclu de tratament de 21 de zile. Trastuzumab a fost administrat intravenos în doză de 6 mg/kg în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile. Pacienţii au fost trataţi cu trastuzumab emtansine sau cu trastuzumab până la 14 cicluri, în total, cu excepţia cazurilor de recurenţă a bolii, revocare a consimţământului sau apariţie a toxicităţilor inacceptabile, oricare dintre acestea ar fi survenit prima. Pacienţii care au întrerupt tratamentul cu trastuzumab emtansine au putut finaliza perioada de tratament de studiu planificată continuând până la 14 cicluri terapia ţintită anti-HER2 cu trastuzumab, după cum s-a considerat adecvat, în funcţie de toxicităţi şi decizia investigatorului.

Obiectivul primar de eficacitate al studiului a fost supravieţuirea fără boală invazivă (SFBI). SFBI a fost definită prin intervalul de timp între data randomizării şi prima recurenţă ipsilaterală, ipsilaterală locală sau regională a tumorii mamare invazive, recurenţă la distanţă, recurenţă contralaterală a cancerului mamar invaziv sau decesul de orice cauză. Alte obiective au fost SFBI incluzând apariţia secundară a unui cancer primar non-mamar, supravieţuirea fără boală (SFB), supravieţuirea generală (SG) şi intervalul fără recurenţe la distanţă (IFRD).

Caracteristicile demografice ale pacienţilor şi ale tumorilor acestora la momentul iniţial au fost echilibrate între braţele de tratament. Vârsta mediană a fost de aproximativ 49 de ani (interval 23-80 ani), 72,8% dintre pacienţi erau de rasă caucaziană, 8,7% de rasă asiatică şi 2,7% erau de rasă negroidă sau afro-americană. Toți pacienții, cu excepția a 5, erau de sex feminin; 3 bărbați au fost incluși în brațul cu trastuzumab și 2 în brațul cu trastuzumab emtansine. O proporţie de 22,5% dintre pacienţi au fost înrolaţi în America de Nord, 54,2% în Europa şi 23,3% în alte regiuni din lume. Caracteristicile tumorale cu rol prognostic, incluzând statusul receptorilor hormonali (pozitiv: 72,3%, negativ: 27,7%), stadiul clinic la prezentare (cancer inoperabil: 25,3%, cancer operabil: 74,8%) şi statusul patologic al ganglionilor limfatici după terapia preoperatorie (cu ganglioni pozitivi: 46,4%, cu ganglioni negativi sau status neevaluat: 53,6%) au fost similare între braţele de studiu.

Majoritatea pacienţilor (76,9%) urmaseră un regim neoadjuvant de chimioterapie care conţinea antraciclină. O proporţie de 19,5% dintre pacienţi au primit şi un alt agent cu acţiune ţintită anti-HER2 pe lângă trastuzumab, în cadrul schemei de terapie neoadjuvantă; 93,8% dintre acești pacienţii au primit pertuzumab. Toți pacienții au primit taxani, ca parte a tratamentului neoadjuvant de chimioterapie.

La momentul efectuării analizei primare, la pacienţii cărora li s-a administrat trastuzumab emtansine

s-a observat o îmbunătăţire statistic semnificativă a SFBI, comparativ cu pacienţii la care s-a administrat trastuzumab, vezi Tabelul 6.

Analiza finală de tip descriptiv a SFBI a fost realizată după ce au fost observate 385 evenimente de SFBI și a prezentat rezultate care sunt în concordanță cu analiza primară (RR = 0,54;

IÎ 95%: 0,44 – 0,66), vezi Figura 1. A doua analiză intermediară a SG a fost efectuată după o durată mediană a urmăririi de 101 luni și a demonstrat o îmbunătăţire semnificativă statistic a SG la pacienții trataţi cu trastuzumab emtansine, comparativ cu pacienţii trataţi cu trastuzumab (RR nestratificat  = 0,66, IÎ 95%: 0,51 – 0,87, p = 0,0027). Vezi Tabelul 6 şi Figura 2.

**Tabelul 6 Rezumatul datelor privind eficacitatea din studiul BO27938 (KATHERINE)**

|  | **Trastuzumab**  **N = 743** | **Trastuzumab emtansine**  **N = 743** |
| --- | --- | --- |
| ***Obiectiv primar*** |  | |
| **Supravieţuirea fără boală invazivă (SFBI) 1,3** |  | |
| Număr (%) de pacienţi cu eveniment | 165 (22,2%) | 91 (12,2%) |
| RR [IÎ 95%] | 0,50 [0,39, 0,64] | |
| Valoare p (test log-rank, nestratificat) | < 0,0001 | |
| Rata supravieţuirii fără evenimente la 3 ani2,% [IÎ 95%] | 77,02 [73,78, 80,26] | 88,27 [85,81, 90,72] |
| ***Obiective secundare3*** |  | |
| **Supravieţuirea generală (OS) 4** |  | |
| Număr (%) de pacienţi cu eveniment | 126 (17,0%) | 89 (12,0%) |
| RR [IÎ 95%] | 0,66 [0,51, 0,87] | |
| Valoare p (test log-rank, nestratificat) | 0,0027 | |
| Rata supravieţuirii fără evenimente la 7 ani2,% [IÎ 95%] | 84,4 [81,58, 87,16] | 89,1 [86,71, 91,42] |
| **SFBI incluzând apariţia secundară a unui cancer primar non-mamar 1,5** |  | |
| Număr (%) de pacienţi cu eveniment | 167 (22,5%) | 95 (12,8%) |
| RR [IÎ 95%] | 0,51 [0,40, 0,66] | |
| Valoare p (test log-rank, nestratificat) | < 0,0001 | |
| Rata supravieţuirii fără evenimente la 3 ani2,% [IÎ 95%] | 76,9 [73,65, 80,14] | 87,7 [85,18, 90,18] |
| **Supravieţuirea fără boală (SFB) 1,5** |  | |
| Număr (%) de pacienţi cu eveniment | 167 (22,5%) | 98 (13,2%) |
| RR [IÎ 95%] | 0,53 [0,41, 0,68] | |
| Valoare p (test log-rank, nestratificat) | < 0,0001 | |
| Rata supravieţuirii fără evenimente la 3 ani2,% [IÎ 95%] | 76,9 [73,65, 80,14] | 87,41 [84,88, 89,93] |
| **Interval fără recurenţe la distanţă (IFRD) 1,5** |  | |
| Număr (%) de pacienţi cu eveniment | 121 (16,3%) | 78 (10,5%) |
| RR [IÎ 95%] | 0,60 [0,45, 0,79] | |
| Valoare p (test log-rank, nestratificat) | 0,0003 | |
| Rata supravieţuirii fără evenimente la 3 ani2,% [IÎ 95%] | 83,0 [80,10, 85,92 ] | 89,7 [87,37, 92,01 ] |

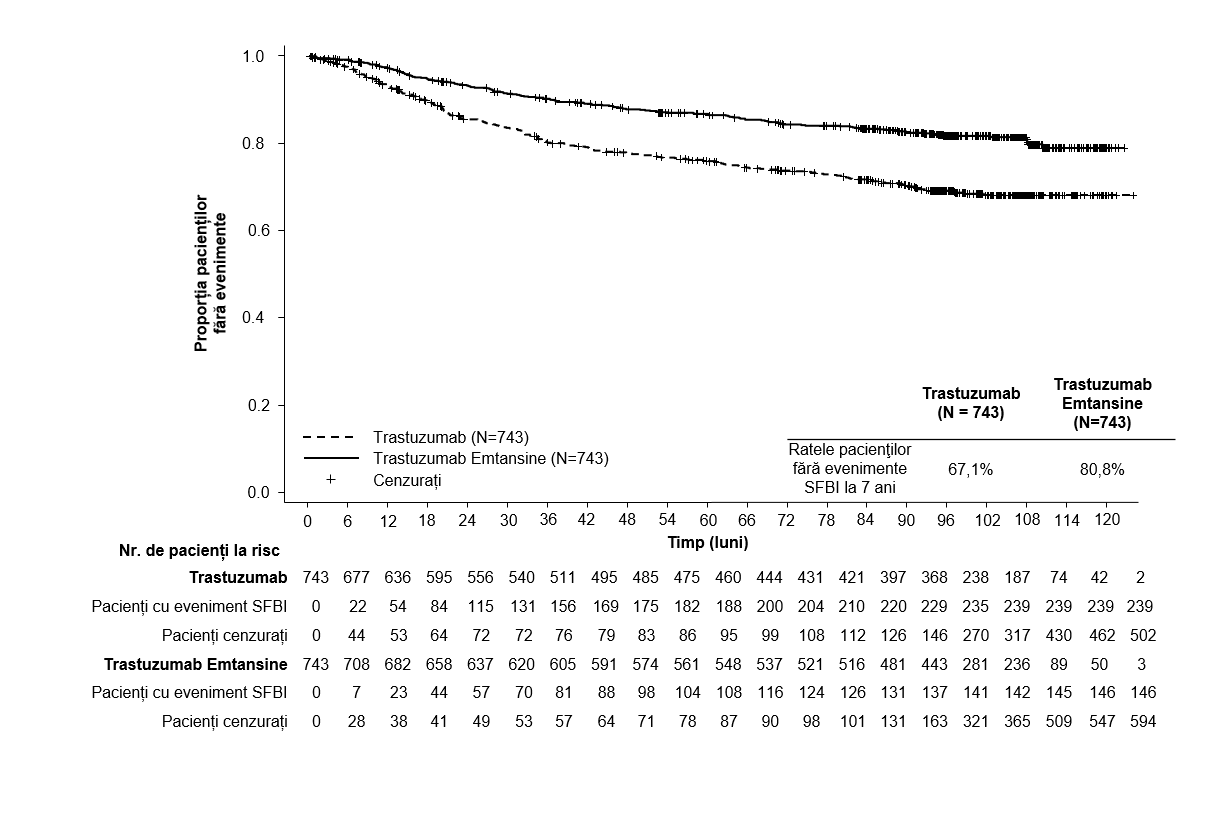
**Legenda abrevierilor (Tabel 6):** RR: risc relativ; IÎ: interval de încredere

1. Date din analiza primară
2. 7
3. Pentru SFBI şi SG s-a aplicat testarea ierarhică

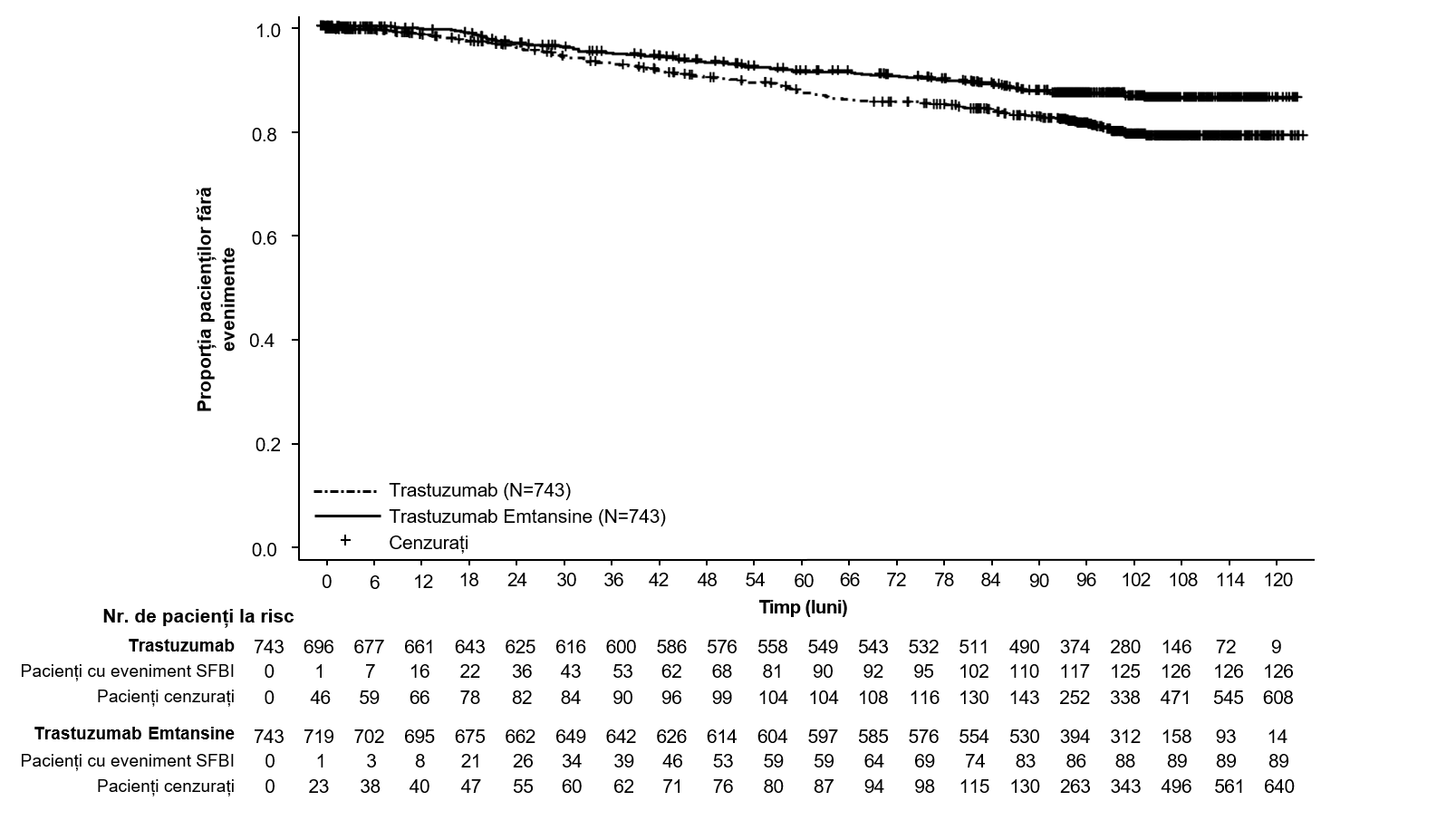
4. Date dintr-o analiză intermediară secundară a SG

5.

**Figura 1 Curba Kaplan-Meier pentru supravieţuirea fără boală invazivă în studiul KATHERINE (analiza actualizată)**



**Figura 2 Curba Kaplan-Meier pentru supravieţuirea generală în studiul KATHERINE (analiză actualizată)**



În studiul KATHERINE a fost înregistrat un beneficiu constant al tratamentului cu trastuzumab emtansine pentru SFBI la nivelul tuturor subgrupurilor prespecificate evaluate, care confirmă soliditatea rezultatelor globale.

*Cancer mamar metastatic*

*TDM4370g/BO21977 (EMILIA)*

Un studiu clinic de fază III, randomizat, deschis, multicentric, internaţional, a fost efectuat la pacienţii cu cancer mamar HER2 pozitiv avansat, local inoperabil (NMLAI) sau CMM, cărora li s-a administrat anterior tratament cu taxani şi trastuzumab, inclusiv pacienţii cărora li s-a administrat anterior tratament cu trastuzumab şi un taxan ca tratament adjuvant şi care au recidivat în timpul tratamentului sau în termen de şase luni de la terminarea tratamentului adjuvant. Au fost eligibili numai pacienţii cu scor de performanţă conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 sau 1. Înainte de înrolarea în studiu, a fost confirmat central statusul HER2 pozitiv al probelor tumorale mamare, definit ca scor de 3 + prin IHC sau amplificarea genei prin ISH. Caracteristicile pacienţilor şi ale tumorii la înrolarea în studiu au fost bine echilibrate între grupurile de tratament. Pacienţii cu metastaze cerebrale tratate au fost eligibili pentru înrolare, dacă aceştia nu necesitau tratament pentru controlul simptomelor. Pentru pacienţii randomizaţi la trastuzumab emtansine vârsta medie a fost de 53 de ani, majoritatea fiind de sex feminin (99,8%), de rasă caucaziană (72%), iar 57% au avut boală cu receptori pozitivi pentru estrogen şi/sau progesteron. Studiul a comparat trastuzumab emtansine cu lapatinib plus capecitabină în termeni de siguranţă şi eficacitate. Au fost randomizaţi un total de 991 de pacienţi la trastuzumab emtansine sau lapatinib plus capecitabină, după cum urmează:

• Grupul trastuzumab emtansine: trastuzumab emtansine 3,6 mg/kg administrat intravenos pe o durată de 30-90 de minute la interval de 21 de zile

• Grupul de control (lapatinib plus capecitabină): lapatinib 1250 mg/zi administrat oral, o dată pe zi, în ciclul de tratament de 21 de zile plus capecitabină 1000 mg/m2 administrată oral, de două ori pe zi în zilele 1-14 ale fiecărui ciclu de tratament de 21 de zile

Obiectivele primare de eficacitate ale studiul au fost: supravieţuirea fără progresie a bolii (SFP) evaluată de un comitet independent de evaluare (CIE) şi supravieţuirea generală (SG) (a se vedea Tabelul 7 şi Figurile 3 şi 4).

De asemenea, studiul clinic a evaluat timpul până la progresia simptomelor, definit prin scăderea cu 5 puncte a scorului obţinut prin utilizarea subscalei TOI-B (Trials Outcome Index‑Breast) a chestionarului FACT‑B QoL ( Functional Assessment of Cancer Therapy‑Breast Quality of Life). O modificare de 5 puncte a TOI‑B este considerată clinic semnificativă. Kadcyla a întârziat timpul până la progresia simptomelor raportat de pacienţi pentru 7,1 luni în comparaţie cu 4,6 luni în grupul de control (riscul relativ 0,796 (0,667; 0,951); valoarea p 0,0121). Datele provin de la un studiu deschis şi nu pot fi trase concluzii ferme.

**Tabelul 7 Rezumatul eficacităţii din studiul TDM4370g/BO21977 (EMILIA)**

|  | **Lapatinib + Capecitabină**  **n = 496** | **Trastuzumab emtansine**  **n = 495** |
| --- | --- | --- |
| **Obiective primare** | | |
| **Supravieţuirea fără progresie a bolii evaluată CIE (SFP)** |  | |
| Numărul (%) pacienţilor cu eveniment | 304 (61,3%) | 265 (53,5%) |
| Valoarea mediană a SFP (luni) | 6,4 | 9,6 |
| Risc relativ (stratificat\*) | 0,650 | |
| IÎ 95% pentru riscul relativ | (0,549; 0,771) | |
| Valoarea p (Testul Log-rank, stratificat\*) | < 0,0001 | |
| **Supravieţuirea generală (SG)\*\*** |  | |
| Numărul (%) pacienţilor care au decedat | 182 (36,7%) | 149 (30,1%) |
| Valoarea mediană a supravieţuirii (luni) | 25,1 | 30,9 |
| Risc relativ (stratificat\*) | 0,682 | |
| IÎ 95% pentru raportul de risc | (0,548; 0,849) | |
| Valoarea p (Testul Log-rank\*) | 0,0006 | |
| **Obiective secundare principale** | | |
| **SFP evaluată de investigator** |  | |
| Numărul (%) pacienţilor cu eveniment | 335 (67,5%) | 287 (58,0%) |
| Valoare mediană a SFP (luni) | 5,8 | 9,4 |
| Risc relativ (IÎ 95%) | 0,658 (0,560; 0,774) | |
| Valoarea p (Testul Log-rank\*) | <0,0001 | |
| **Rata de răspuns obiectiv (RRO)** |  | |
| Pacienţi cu boală cuantificabilă | 389 | 397 |
| Numărul pacienţilor cu RO (%) | 120 (30,8%) | 173 (43,6%) |
| Diferenţa (IÎ 95%) | 12,7% (6,0; 19,4) | |
| Valoarea p (testul chi-pătrat Mantel-Haenszel \*) | 0,0002 | |
| **Durata răspunsului obiectiv (luni)** |  | |
| Numărul pacienţilor cu RO | 120 | 173 |
| IÎ 95% pentru valoarea mediană | 6,5 (5,5; 7,2) | 12,6 (8,4; 20,8) |

SG: supravieţuirea generaă; SFP: supravieţuire fără progresie a bolii; RRO: rata de răspuns obiectiv; RO: răspuns obiectiv; CIE: comitet independent de evaluare; RR: raport de risc; IÎ: interval de încredere

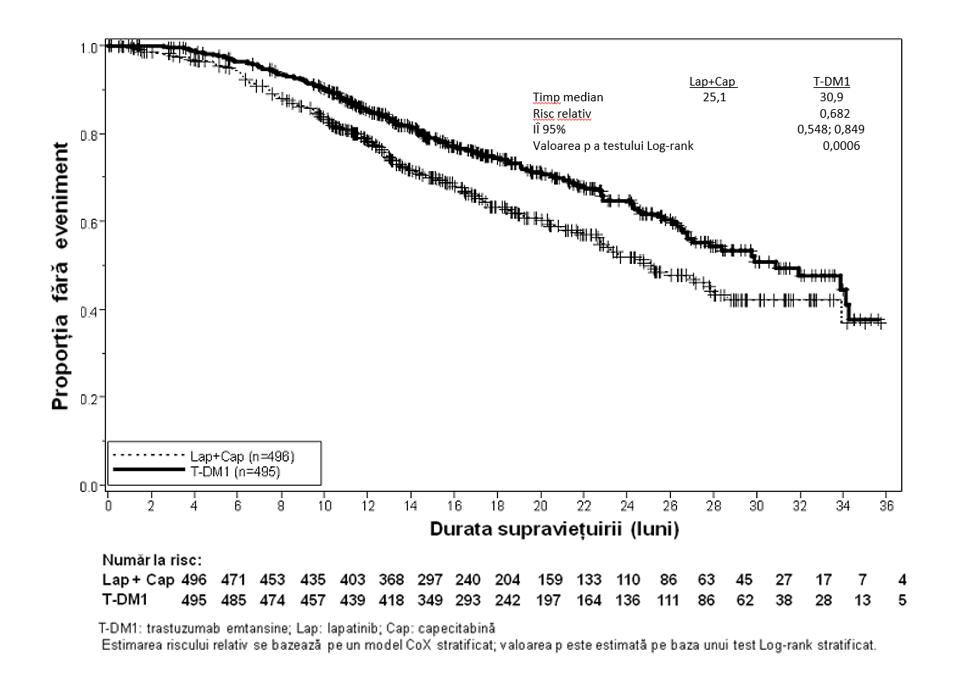
\* Stratificat în funcţie de: regiuni ale lumii (Statele Unite ale Americii, Europa de Vest, altele), numărul de regimuri chimioterapice anterioare pentru boală avansată local sau metastatică (0-1 *vs.* > 1) şi boală viscerală *vs.* non-viscerală.

\*\* Analiza intermediară pentru SG a fost realizată la înregistrarea a 331 de evenimente. Deoarece limita prespecificată de eficacitate este intersectată, aceasta este considerată analiză definitivă.

Un beneficiu al tratamentului a fost observat în subgrupul pacienţilor care au recidivat în termen de 6 luni de la terminarea tratamentului adjuvant şi nu li s-a administrat anterior tratament sistemic anti-neoplazic în stadiul metastatic (n = 118); riscul relativ pentru SFP şi SG a fost de 0,51 (IÎ 95%: 0,30; 0,85) şi respectiv de 0,61 (IÎ 95%: 0,32; 1,16). Valoarea mediană a SFP şi a OS pentru grupul tratat cu trastuzumab emtansine a fost de 10,8 luni şi respectiv nu a fost atins, în comparaţie cu 5,7 luni şi respectiv 27,9 luni pentru grupul tratat cu lapatinib plus capecitabină.

**Figura 3 Curba Kaplan-Meier a supravieţuirii fără progresie evaluată de CIE**

**Figura 4 Curba Kaplan-Meier a supravieţuirii generale**



În studiul TDM4370g/BO21977 a fost observat un beneficiu constant al tratamentului cu trastuzumab emtansine în majoritatea grupurilor prespecificate evaluate, susţinând robusteţea rezultatului general. În subgrupul pacienţilor cu boală cu receptori hormonali negativi (n = 426), riscul relativ pentru SFP şi SG a fost de 0,56 (IÎ 95%: 0,44; 0,72) şi respectiv de 0,75 (IÎ 95%: 0,54; 1,03). În subgrupul pacienţilor cu boală cu receptori hormonali pozitivi (n = 545), riscul relativ pentru SFP şi SG a fost de 0,72 (IÎ 95%: 0,58; 0,91) şi respectiv de 0,62 (IÎ 95%: 0,46; 0,85).

În subgrupul pacienţilor cu boală nemăsurabilă (n = 205), riscul relativ pentru SFP şi SG, evaluat de CIE, a fost de 0,91 (IÎ 95%: 0,59; 1,42) şi, respectiv de 0,96 (IÎ 95%: 0,54; 1,68). La pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani (n = 138 în ambele braţe de tratament) riscul relativ pentru supravieţuirea fără progresie a bolii (SFP) şi supravieţuirea generală (SG) au fost de 1,06 (IÎ 95%: 0,68; 1,66) şi respectiv de 1,05 (IÎ 95%: 0,58; 1,91). La pacienţii cu vârsta cuprinsă între 65-74 de ani (n = 113), riscul relativ pentru SFP şi SG, evaluat de CIE, a fost de 0,88 (IÎ 95%: 0,53; 1,45) şi respectiv de 0,74 (IÎ 95%: 0,37; 1,47). În cazul pacienţilor cu vârsta de 75 ani sau mai mult, riscul relativ pentru SFP şi SG, evaluat de CIE, a fost de 3,51(IÎ 95%: 1,22; 10,13) şi respectiv de 3,45 (IÎ 95%: 0,94; 12,65). La subgrupul de pacienţi cu vârsta de 75 ani sau mai mult nu a fost demonstrat un beneficiu în ceea ce priveşte SFP sau SG, dar numărul de pacienţi a fost prea mic (n=25) pentru a trage o concluzie definitivă.

În analiza descriptivă de urmărire a supravieţuirii generale, raportul de risc a fost 0,75 (IÎ 95% 0,64, 0,88). Durata mediană a supravieţuirii generale a fost de 29,9 luni în braţul de pacienţi cărora li s-a administrat trastuzumab emtansine, comparativ cu 25,9 luni în braţul de pacienţi cărora li s-a administrat lapatinib plus capecitabină. În momentul analizei descriptive de urmărire a supravieţuirii generale, un total de 27,4% dintre pacienţi au trecut din braţul lapatinib plus capecitabină în braţul cu trastuzumab emtansine. Într-o analiză de sensibilitate care examinează pacienţii în momentul tranziţiei, raportul de risc a fost de 0,69 (IÎ 95% 0,59, 0,82). Rezultatele acestei analize descriptive de urmărire sunt în concordanţă cu analiza de confirmare a supravieţuirii generale.

*TDM4450g*

Un studiu clinic de fază II, deschis, multicentric, randomizat a evaluat efectul trastuzumab emtansine versus cu trastuzumab plus docetaxel la pacienţii cu CMM HER2 pozitiv cărora nu li s-a administrat anterior tratament chimioterapic pentru boala metastatică. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a li se administra fie trastuzumab emtansine intravenos, 3,6 mg/kg la fiecare 3 săptămâni (n=67), fie trastuzumab intravenos, 8 mg/kg doză de încărcare urmată de 6 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, plus docetaxel intravenos, 75-100 mg/m2 la fiecare 3 săptămâni (n=70).

Obiectivul primar a fost supravieţuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de investigator. Valoarea mediană a SFP a fost de 9,2 luni în grupul tratat cu trastuzumab plus docetaxel şi de 14,2 luni în grupul tratat cu trastuzumab emtansine (risc relativ 0,59; p = 0,035), cu o valoare mediană a perioadei de urmărire de aproximativ 14 luni în ambele grupuri. Rata de răspuns obiectiv (RRO) a fost de 58,0% în grupul tratat cu trastuzumab plus docetaxel şi de 64,2 % în grupul tratat cu trastuzumab emtansine.

Valoarea mediană a duratei răspunsului nu a fost atinsă în grupul tratat cu trastuzumab emtansine versus 9,5 luni în grupul de control.

*TDM4374g*

Studiul clinic de fază II, deschis, cu un singur-braţ a evaluat efectul tratamentului cu trastuzumab emtansine la pacienţii cu CMM sau NMLAI HER2-pozitiv incurabil. Toţi pacienţii au fost trataţi anterior cu tratamente specifice anti- HER2 (trastuzumab şi lapatinib) şi chimioterapie (antraciclină, taxani şi capecitabină) în tratamentul neoadjuvant, adjuvant, local avansat sau metastatic. Numărul mediu de agenţi anti-neoplazici administraţi anterior pacienţilor în tratamentul NMI a fost de 8,5 (interval 5-19), iar în tratamentul CMM a fost de 7,0 (interval 3-17), incluzând toţi agenţii destinaţi pentru tratarea cancerului mamar.

Pacienţilor (n=110) li s-au administrat intravenos 3,6 mg/kg trastuzumab emtansine la fiecare 3 săptămâni, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Analizele primare de eficacitate au fost RRO pe baza revizuirii radiologice independente şi durata răspunsului obiectiv. RRO a fost de 32,7% (IÎ 95%: 24,1; 42,1), n=36 respondenţi, evaluat atât de CIA cât şi de investigator. Valoarea mediană a duratei răspunsului, evaluată de CIA nu a fost atinsă (IÎ 95%, 4,6 luni nu au fost estimabile).

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană a Medicamentului a acordat derogare de la obligaţia de a depune rezultatele studiilor efectuate cu trastuzumab emtansine la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în cancerul

mamar (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Analiza farmacocinetică la nivelul populaţiei nu a indicat existenţa vreunei diferenţe în ceea ce priveşte expunerea la trastuzumab emtansine pe baza statusului bolii (context adjuvant vs metastatic).

Absorţie

Trastuzumab emtansine se administrează intravenos. Nu au fost efectuate studii pentru alte căi de administrare.

Distribuţie

Pacienţii din studiul clinic TDM4370g/BO21977 şi studiul clinic BO29738, cărora li s-a administrat intravenos doza de 3,6 mg/kg trastuzumab emtansine la fiecare trei săptămâni au avut o valoare mediană a concentraţiei serice maxime (Cmax) de trastuzumab emtansine în ciclul 1, de 83,4 (± 16,5) μg/ml şi, respectiv, de 72,6 (±24,3) μg/ml. Pe baza analizelor PK populaţionale, după administrare intravenoasă, volumul central de distribuţiei al trastuzumab emtansine a fost de 3,13 l şi aproximativ cât cel al volumului plasmatic.

Metabolizare (trastuzumab emtansine şi DM1)

Este de aşteptat ca trastuzumab emtansine să fie supus deconjugării şi catabolismului prin proteoliză în lizozomi celulari.

Studiile de metabolizare *in vitro*, realizate în microzomii hepatici umani sugerează că DM1, o moleculă mică componentă a trastuzumab emtansine, este metabolizat în principal de către CYP3A4 şi în mai mică măsură, de către CYP3A5. *In vitro*, DM1 nu a inhibat principalele enzime CYP450. În plasma umană au fost detectaţi cataboliţii trastuzumab emtansine, DM1-MCC, DM1-MCC-lizină şi DM1în concentraţii scăzute. *In vitro*, DM1 a fost un substrat pentru glicoproteina-P (gp-P).

Eliminare

Pe baza analizelor farmacocinetice (PK) populaţionale, după administrare intravenoasă de trastuzumab emtansine la pacienţii cu cancer mamar metastatic HER2-pozitiv, clearance-ul trastuzumab emtansine a fost de 0,68 l/zi şi timpul de înjumătăţire prin eliminare (t1/2) a fost de aproximativ 4 zile. Nu s-a observat o acumulare de trastuzumab emtansine după administrarea repetată a perfuziei intravenoase la fiecare 3 săptămâni.

Pe baza analizelor PK populaţionale au fost identificate greutatea corporală, albumina, suma celor mai lungi diametre ale leziunilor ţintă conform Criteriilor de Evaluarea a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST), domeniul extracelular desprins al HER2 (ECD), concentraţiile iniţiale de trastuzumab şi aspartat aminotransferaza (AST) ca fiind covariabile semnificative statistic pentru parametrii PK ai trastuzumab emtansine. Cu toate acestea, magnitudinea efectului acestor covariabile asupra expunerii la trastuzumab emtansine sugerează faptul că este puţin probabil ca aceste covariabile să aibă un efect clinic semnificativ asupra expunerii la trastuzumab emtansine. În plus, analizele exploratorii au arătat că impactul covariabilelor (de exemplu funcţia renală, rasa şi vârsta) asupra farmacocineticii trastuzumabului total şi a DM1 au fost limitate şi irelevante din punct de vedere clinic. În studiile nonclinice, cataboliţii trastuzumab emtansine incluzând DM1, DM1-MCC-lizină şi DM1-MCC sunt excretaţi în principal în bilă, cu eliminare minimă în urină.

Liniaritate/Non-liniaritate

Atunci când s-a administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni, trastuzumab emtansine a prezentat o PK liniară la doze variind de la 2,4 până la 4,8 mg/kg; pacienţii cărora li s-au administrat doze mai mici sau egale cu 1,2 mg/kg au avut un clearance mai rapid.

Pacienţii vârstnici

Analizele PK populaţionale au arătat că vârsta pacienţilor nu afectează PK trastuzumab emtansine. Nu s-a observat o diferenţă semnificativă în PK trastuzumab emtansine între pacienţii cu vârsta < 65 ani

(n=577), pacienţii cu vârsta cuprinsă între 65-75 de ani (n=78) şi pacienţii cu vârsta > 75 de ani

(n=16).

Insuficienţă renală

Nu s-a efectuat un studiu specific de PK la pacienţii cu insuficienţă renală. Analizele PK populaţionale au arătat că PK trastuzumab emtansine nu este afectată de clearance-ul creatininei. Farmacocinetica trastuzumab emtansine la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei Clcr 60 până la 89 ml/min, n = 254) sau moderată (Clcr 30 până la 59 ml/min, n = 53) au fost similară cu cea a pacienţiilor cu funcţie renală normală (Clcr ≥ 90 ml/min, n = 361). Pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă (Clcr 15 până la 29 ml/min) datele farmacocinetice sunt limitate (n = 1), prin urmare nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Insuficienţă hepatică

Ficatul este organul principal pentru eliminarea DM1 şi a cataboliţilor care conţin DM1. Farmacocinetica trasutzmab emtansine şi a cataboliţilor care conţin DM1 a fost evaluată după administrarea unei doze de 3,6 mg/kg trastuzumab emtansine la pacientele cu cancer mamar HER2+, cu funcţie hepatică normală (n = 10), cu insuficienţă hepatică uşoară(clasa A conform scorului Child-Pugh; n = 10) şi moderată (clasa B conform scorului Child‑Pugh; n = 8).

- Concentraţiile plasmatice pentru DM1 şi cataboliţii care conţin DM1 (DM1-MCC-lizină şi DM1-MCC) au fost mici şi comparabile între pacienţii cu şi fără insuficienţă hepatică.

- Expunerile sistemice (ASC) la trastuzumab emtansine în Ciclul 1 la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi moderată au fost de aproximativ cu 38% şi, respectiv 67% mai mici decât la pacienţii cu funcţie hepatică normală. Expunerea la trastuzumab emtansine (ASC) în Ciclul 3, după administrarea repetată de doze la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată, a fost în intervalul observat la pacienţii cu funcţie hepatică normală.

Nu a fost derulat niciun studiu de farmacocinetică oficial şi nu au fost colectate date PK populaţionale de la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C).

Alte grupe speciale

Analizele PK populaţionale au arătat că rasa nu pare să influenţeze PK trastuzumab emtansine. Deoarece cei mai mulţi dintre pacienţii din studiile clinice cu trastuzumab emtansine au fost femei, nu s-a evaluat specific efectul pe care îl are sexul pacienţilor asupra PK trastuzumab emtansine.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Toxicologie şi/sau farmacologie animală

Administrarea trastuzumab emtansine a fost bine tolerată la şobolani şi maimuţe la doze de până la 20 şi respectiv de 10 mg/kg, corespunzătoare la 2040 μg DM1/m2 la ambele specii, doză care este aproximativ echivalentă cu doza clinică de trastuzumab emtansine pentru pacienţi. În studiile de toxicitate GLP au fost identificate la ambele specii de animale toxicităţi dependente de doză reversibile parţial sau total, cu excepţia toxicităţii axonale periferice ireversibile (observată numai la maimuţe la doze ≥ 10 mg/kg) şi a toxicităţii la nivelul sistemului de reproducere (observată doar la şobolani la doze de 60 mg/kg). În principal, toxicităţile la şobolani şi respectiv la maimuţe au inclus ficatul (creşteri ale enzimelor hepatice) la doze ≥ 20 mg/kg şi ≥ 10 mg/kg, măduva osoasă (număr redus de trombocite şi de celule albe în sânge)/sistemul hematologic la doze ≥ 20 mg/kg şi ≥ 10 mg/kg şi organele limfoide la doze ≥ 20 mg/kg şi ≥ 3 mg/kg.

Mutagenitate

DM1 a fost aneugenic sau clastogenic la testarea *in vivo* unidoză a micronucleilor măduvei osoase la şobolani, la expuneri care au fost comparabile cu valoarea mediană a concentraţiilor maxime de DM1 măsurate la persoanele cărora li s-au administrat trastuzumab emtansine. DM1 nu a fost mutagen la testarea *in vitro* a mutaţiei bacteriene inverse (Ames).

Afectarea fertilităţii şi teratogenitatea

Nu s-au efectuat studii de fertilitate la animal pentru evaluarea efectului trastuzumab emtansine. Cu toate acestea, pot fi de aşteptat efecte adverse asupra fertilităţii, ţinând cont de rezultatele provenite din studiile generale de toxicitate efectuate la animale.

Nu s-au efectuat la animale studii specifice cu trastuzumab emtansine privind dezvoltarea fetală a embrionului. A fost identificată toxicitatea trastuzumab asupra dezvoltării fetale în tratamentul clinic, deşi aceasta nu a fost anticipată în programul non-clinic. În plus, în studiile non-clinice, a fost identificată toxicitatea maytansine asupra dezvoltării, ceea ce sugerează că DM1, componenta maytansinoid citotoxică cu acţiune de inhibare a microtubulilor a trastuzumab emtansine, va fi în mod similar teratogenă şi potenţial embriotoxică.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Acid succinic

Hidroxid de sodiu

Zaharoză

Polisorbat 20

**6.2 Incompatibilităţi**

Acest medicament nu trebuie amestecat sau diluat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

Nu se va utiliza pentru reconstituire sau diluare soluţie de glucoză (5%) deoarece aceasta produce agregarea proteinelor.

**6.3 Perioada de valabilitate**

Flaconul nedeschis

4 ani.

Soluţia reconstituită

Stabilitatea fizică şi chimică a soluţiei reconstituite după deschiderea flaconului a fost demonstrată pentru un timp de până la 24 de ore la 2 °C – 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, flaconul cu soluţia reconstituită poate fi păstrat timp de până la 24 de ore la 2 °C – 8 °C, cu condiţia ca reconstituirea acesteia să fi fost realizată în condiţii aseptice controlate şi validate; după acest interval de timp trebuie aruncată.

Soluţia diluată

Soluţia reconstituită de Kadcyla, diluată în pungi pentru perfuzie care conţin soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%), este stabilă timp de până la 24 de ore la 2 °C – 8 °C, cu condiţia ca pregătirea acesteia să se fi făcut în condiţii aseptice controlate şi validate. Dacă soluţia este diluată în clorură de sodiu 0,9% (vezi pct.6.6) pot fi observate particule de depozitare.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 ºC – 8 °C).

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire şi diluare, vezi pct. 6.3.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Kadcyla 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Kadcyla este disponibil în flacon cu capacitatea de 15 ml (100 mg) din sticlă tip 1 închis cu un dop din cauciuc butilic laminat cu fluoro-rezină de culoare gri şi sigilat cu un sigiliu din aluminiu cu un capac flip-off din plastic de culoare albă.

Cutie cu 1 flacon.

Kadcyla 160 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Kadcyla este disponibil în flacon cu capacitatea de 20 ml (160 mg) din sticlă tip 1 închis cu un dop din cauciuc butilic laminat cu fluoro-rezină de culoare gri şi sigilat cu un sigiliu din aluminiu cu un capac flip-off din plastic de culoare violet.

Cutie cu 1 flacon.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Trebuie utilizată o tehnică de asepsie adecvată. Trebuie utilizate proceduri adecvate pentru prepararea medicamentelor chimioterapice.

Soluţia reconstituită de Kadcyla trebuie diluată în pungi de perfuzie din policlorură de vinil (PVC) sau din poliolefină fără PVC fără latex.

Atunci când concentratul pentru perfuzie este diluat cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) este necesară pentru perfuzie utilizarea unui filtru în linie din polietersulfonă (PES) de 0,20 sau 0,22 microni.

În scopul prevenirii erorilor de administrare a medicamentului, este important să se verifice etichetele flacoanelor pentru a fi sigur că medicamentul ce urmează să fie pregătit şi administrat este Kadcyla (trastuzumab emtansine) şi nu medicamente care conțin trastuzumab (de exemplu, trastuzumab sau trastuzumab deruxtecan).

Instrucţiuni pentru reconstituire

• flacon de 100 mg trastuzumab emtansine: Cu ajutorul unei seringi sterile, se injectează lent 5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile în flacon.

• flacon de 160 mg trastuzumab emtansine: Cu ajutorul unei seringi sterile, se injectează lent 8 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile în flacon.

• Rotiţi uşor flaconul până la dizolvare completă. Nu agitaţi.

Soluţia reconstituită trebuie examinată vizual înainte de administrare pentru a identifica particule şi modificări de culoare. Soluţia reconstituită trebuie să fie limpede până la uşor opalescentă şi să nu conţină particule vizibile. Culoarea soluţiei reconstituite trebuie să fie incoloră până la maro pal. Nu utilizaţi soluţia reconstituită dacă aceasta conţine particule vizibile, este tulbure sau are o culoare modificată.

Instrucţiuni pentru diluare

Determinarea volumului de soluţie reconstituită necesar pentru doza trastuzumab emtansine de

3,6 mg/kg greutate corporală (vezi pct. 4.2):

**Volum** (ml) = *Doza totală care trebuie administrată* (**greutatea corporală** (kg) x **doza** (mg/kg))

**20** (mg/ml, concentraţia soluţiei reconstituite)

Cantitatea necesară de soluţie trebuie extrasă din flacon şi adaugată într-o pungă de perfuzie, care conţine 250 ml soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Nu se utilizează soluţie de glucoză (5%) (vezi pct. 6.2). Soluţia perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) poate fi utilizată fără ajutorul unui filtru în linie de 0,20 sau 0,22 µm din polietersulfonă (PES). Dacă, pentru prepararea perfuziei se utilizează soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), atunci este necesar un filtru în linie de 0,20 sau 0,22 µm din polietersulfonă (PES). Perfuzia trebuie administrată imediat cum este preparată. Nu congelaţi sau agitaţi perfuzia pe perioada de păstrare.

Eliminarea reziduurilor

Medicamentul reconstituit nu conţine conservanţi şi este destinat pentru administrarea unică. Aruncaţi orice cantitate neutilizată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/13/885/001

EU/1/13/885/002

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 15 Noiembrie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 Septembrie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului: <https://www.ema.europa.eu>

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului substanţei biologic active

Lonza Ltd.

Lonzastrasse

CH-3930 Visp

Elveţia

F. Hoffmann La Roche AG

Grenzacherstrasse 124

CH-4058 Basel

Elveţia

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Whylen

Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerinţele pentru depunerea RPAS privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

• la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;

• la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

• **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP va agrea conţinutul şi formatul materialelor educaţionale ale Kadcyla (trastuzumab emtansine) şi un plan de comunicare cu autoritatea naţională competentă din statul membru, înainte să fie lansat Kadcyla (trastuzumab emtansine) în fiecare stat membru.

DAPP trebuie să se asigure că în paralel cu lansarea Kadcyla (trastuzumab emtansine), toţi profesioniştii din domeniul sănătăţii care pot prescrie, distribui sau administra Kadcyla (trastuzumab emtansine) şi/sau Herceptin (trastuzumab) vor primi un pachet educaţional pentru profesioniştii din domeniu sănătăţii (PDS). Acest pachet educaţional PDS va conţine următoarele:

• RCP pentru Kadcyla (trastuzumab emtansine)

• Informaţii pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii

Informaţiile PDS trebuie să conţină următoarele mesaje cheie:

1. Kadcyla (trastuzumab emtansine) este diferit față de alte medicamente care conțin trastuzumab, cum ar fi, Herceptin (trastuzumab) sau Enhertu (trastuzumab deruxtecan), cu substanţe active diferite, niciodată să nu fie utilizate alternativ.

2. Kadcyla (trastuzumab emtansine) NU este un medicament generic al medicamentului Herceptin (trastuzumab) şi are proprietăţi, indicaţii şi doză diferite.

3. Kadcyla (trastuzumab emtansine) este un conjugat anticorp - medicament care conţine trastuzumab – un anticorp umanizat IgG1 anti - HER2 şi DM1 - un derivat maytansinoid inhibitor de microtubuli.

4. A nu se înlocui sau combina Kadcyla (trastuzumab emtansine) cu alte medicamente care conțin trastuzumab, cum ar fi Herceptin (trastuzumab) sau Enhertu (trastuzumab deruxtecan).

5. A nu se administra Kadcyla (trastuzumab emtansine) în asociere cu chimioterapie

6. A nu se administra Kadcyla (trastuzumab emtansine) la doze mai mari de 3,6 mg/kg, o dată la 3 săptămâni

7. Dacă este scrisă electronic o reţetă pentru Kadcyla (trastuzumab emtansine), este important să se asigure faptul că medicația prescrisă este trastuzumab emtansine şi nu alte medicamente care conțin trastuzumab, cum ar fi Herceptin (trastuzumab) sau Enhertu (trastuzumab deruxtecan).

8. Atunci când se prescrie, se pregăteşte şi se administrează soluţia perfuzabilă Kadcyla (trastuzumab emtansine) la pacienţi, trebuie să fie utilizate şi verificate atât numele inventat Kadcyla cât şi denumirea sa comună (trastuzumab emtansine). Trebuie să se verifice că denumirea comună este emtansine trastuzumab.

9. În scopul prevenirii erorilor de administrare a medicamentului, este important să se revadă Rezumatul Caracteristicilor Produsului şi să se verifice etichetele de pe cutie şi de pe flacon pentru a asigura faptul că medicamentul care urmează să fie pregătit şi administrat este Kadcyla (trastuzumab emtansine) şi nu alte medicamente care conțin trastuzumab, cum ar fi Herceptin (trastuzumab) sau Enhertu (trastuzumab deruxtecan).

10. O descriere a diferenţelor esenţiale dintre produsele Roche, Kadcyla (trastuzumab emtansine) Herceptin și Herceptin SC (trastuzumab) cu privire la indicaţie, doză, administrare şi diferenţele de ambalare.



**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kadcyla 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

trastuzumab emtansine

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Un flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține trastuzumab emtansine 100 mg. După reconstituire un flacon de soluție de 5 ml conține trastuzumab emtansine 20 mg/ml.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienți:

Acid succinic, hidroxid de sodiu, zaharoză, polisorbat 20.

A se citi prospectul înainte de utilizare

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1 flacon a 100 mg

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire şi diluare

A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic

Trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor citotoxice.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/13/885/001

**13. SERIA DE FABRICAŢIE<, CODURILE DONAŢIEI ŞI MEDICAMENTULUI>**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiilor în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Kadcyla 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

trastuzumab emtansine

Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire şi diluare

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

100 mg

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kadcyla 160 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

trastuzumab emtansine

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Un flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține trastuzumab emtansine 160 mg. După reconstituire, un flacon de soluție de 8 ml conține trastuzumab emtansine 20 mg/ml.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienți:

Acid succinic, hidroxid de sodiu, zaharoză, polisorbat 20.

A se citi prospectul înainte de utilizare

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1 flacon a 160 mg

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire şi diluare

A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic

Trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor citotoxice.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/13/885/002

**13. SERIA DE FABRICAŢIE<, CODURILE DONAŢIEI ŞI MEDICAMENTULUI>**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiilor în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Kadcyla 160 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

trastuzumab emtansine

Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire şi diluare

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE<, CODURILE DONAŢIEI ŞI MEDICAMENTULUI>**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

160 mg

**6. ALTE INFORMAŢII**

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Kadcyla 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

**Kadcyla 160 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

trastuzumab emtansine

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

• Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

• Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

• Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Kadcyla şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să vi se administreze Kadcyla

3. Cum vi se administrează Kadcyla

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Kadcyla

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Kadcyla şi pentru ce se utilizează**

**Ce este Kadcyla**

Kadcyla conţine substanţa activă trastuzumab emtansine, care este alcătuită din două componente legate între ele:

• trastuzumab – un anticorp monoclonal care se leagă în mod selectiv de un antigen (o proteină ţintă) numit receptorul 2 al factorului de creştere epidermal uman (HER2). HER2 se găseşte în cantităţi mari pe suprafaţa anumitor celule canceroase, stimulând creşterea acestora. Atunci când trastuzumab se leagă de HER2 acesta poate opri dezvoltarea celulelor canceroase şi să le determine să moară.

• DM1 – o substanţă împotriva cancerului care devine activă atunci când Kadcyla intră în celulele canceroase.

**Pentru ce se utilizează Kadcyla**

Kadcyla se utilizează pentru tratarea pacienţilor adulţi cu cancer de sân atunci când:

• celulele canceroase au pe suprafaţa lor multe proteine HER2 – medicul dumneavoastră va analiza celulele cancerului dumneavoastră pentru a identifica acest lucru.

• aţi urmat deja un tratament cu medicamentul trastuzumab şi cu un medicament cunoscut sub numele de taxan.

• cancerul s-a extins la suprafeţele din jurul sânului sau la alte părţi ale corpului dumneavoastră (a metastazat)

• cancerul nu s-a extins la alte părţi ale corpului şi urmează să vi se administreze tratament după intervenţia chirurgicală (tratamentul după intervenţia chirurgicală este denumit terapie adjuvantă).

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să vi se administreze** **Kadcyla**

**Nu trebuie să vi se administreze Kadcyla**

• dacă sunteţi alergic la trastuzumab emtansine sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct 6).

Nu trebuie să vi se administreze Kadcyla dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteţi sigur, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte să vi se administreze Kadcyla.

**Atenţionări şi precauţii**

Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte să vi se administreze Kadcyla dacă:

• aţi avut vreodată o reacţie gravă legată de perfuzie atunci când aţi utilizat trastuzumab caracterizată prin simptome cum sunt înroşire a feţei, frisoane, febră, scurtare a respiraţiei, dificultăţi de respiraţie, bătăi rapide ale inimii sau o scădere a tensiunii arteriale.

• urmaţi tratament cu medicamente care subţiază sângele (de exemplu warfarină, heparină).

• aveţi antecedente de afecţiuni ale ficatului. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste de sânge înaintea tratamentului şi în mod regulat, în timpul tratamentului pentru a verifica funcţia ficatului.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteţi sigur), discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să utilizaţi Kadcyla.

**Urmărirea efectelor adverse**

Tratamentul cu Kadcyla poate duce la agravarea unor afecţiuni sau la apariţia reacţiilor adverse. Vezi punctul 4 pentru mai multe detalii despre ce reacţii adverse pot apărea.

**Spuneţi imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse grave în timp ce vi se administrează Kadcyla:**

• **Probleme de respiraţie**: Kadcyla poate provoca probleme de respiraţie grave cum sunt dificultăţi de respiraţie (fie la repaus, fie în timp ce efectuaţi orice fel de activitate) şi tuse. Acestea pot fi semnele unor inflamaţii la nivelul plămânilor dumneavoastră, care pot fi grave şi chiar fatale. Dacă veţi dezvolta boli pulmonare medicul dumneavoastră vă poate opri tratamentul cu acest medicament.

• **Probleme la nivelul ficatului**: Kadcyla poate provoca inflamaţia sau deteriorarea celulelor ficatului care pot opri ficatul să funcţioneze normal. Celulele ficatului inflamate sau afectate pot permite trecerea în circulaţia sângelui a unor anumite substanţe chimice (enzime hepatice), în cantităţi mai mari decât cele normale, rezultând valori crescute ale enzimelor hepatice la analizele de sânge. În cele mai multe cazuri nu veţi avea simptome. Unele simptome pot fi îngălbenirea pielii şi a albului ochilor (icter). Medicul dumneavoastră va face analize ale sângelui pentru a testa funcţia ficatului înaintea tratamentului şi în mod regulat în timpul tratamentului.

* Altă afecţiune rară care poate apărea la nivelul ficatului este o boală cunoscută sub numele de hiperplazie regenerativă nodulară (HRN). Această afecţiune produce schimbări în structura ficatului şi poate schimba modul în care funcţionează ficatul. În timp, acest lucru poate duce la apariţia simptomelor cum sunt senzaţia de balonare sau de umflare a abdomenului, ca urmare a acumulării de lichid sau sângerare provenită de la vasele de sânge anormale din esofag sau rect.

• **Probleme la nivelul inimii:** Kadcyla poate slăbi muşchiul inimii. Atunci când muşchiul inimii este slab, pacienţii pot dezvolta simptome cum sunt dificultăţi de respiraţie la repaus sau în timpul somnului, dureri în piept, umflare a picioarelor sau braţelor şi senzaţie de bătăi rapide sau neregulate ale inimii. Medicul dumneavoastră va verifica funcţiile inimii dumneavoastră înaintea tratamentului şi în mod regulat în timpul tratamentului. Trebuie să spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre simptomele de mai sus.

• **Reacţiile legate de perfuzie sau reacţii alergice**:Kadcyla poate provoca înroşire a feţei, convulsii febrile, febră, probleme de respiraţie, tensiune arterială scăzută, bătăi rapide ale inimii, umflare bruscă a feţei, a limbii sau dificultăţi de înghiţire, în timpul perfuziei sau după perfuzie în prima zi de tratament. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va verifica să vadă dacă aveţi oricare dintre aceste reacţii adverse. Dacă veţi dezvolta o reacţie, vă vor încetini sau opri perfuzia şi vă pot da un tratament pentru a reduce efectele secundare. Perfuzia poate fi reluată după ameliorarea simptomelor.

• **Sângerări**: Kadcyla poate să scadă numărul de trombocite din sânge. Trombocitele ajută la coagularea sângelui, astfel că pot apărea vânătăi sau sângerări neaşteptate (cum sunt sângerări din nas, sângerări ale gingiilor). Medicul dumneavoastră vă va face regulat analize ale sângelui în cazul trombocitelor scăzute. Trebuie să spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi orice vânătăi sau sângerări neaşteptate.

• **Probleme neurologice**: Kadcyla poate produce leziuni ale nervilor. Puteţi simţi senzaţie de tremurare, durere, amorţeală, senzaţie de mâncărime, diverse senzaţii la nivelul pielii, înţepături şi furnicături la nivelul mâinilor şi picioarelor. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru depistarea semnelor şi simptomelor de apariţie a problemelor neurologice.

• **Reacții la locul injectării**: dacă aveți o senzație de arsură, simțiți durere sau sensibilitate la locul perfuziei în timpul perfuziei, acest lucru ar putea indica faptul că Kadcyla s-a scurs în afara vasului de sânge. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Dacă Kadcyla s-a scurs în afara vasului de sânge, poate apărea, în decurs de câteva zile sau săptămâni după perfuzie, durere crescută, modificări de culoare, vezicule pe piele și desprindere a unor porțiuni ale pielii (necroză a pielii).

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observaţi oricare dintre reacţiile adverse de mai sus.

**Copii şi adolescenţi**

Kadcyla nu se recomandă la nicio persoană cu vârsta sub 18 ani. Aceasta deoarece nu există informaţii cu privire la modul în care acţionează la această categorie de vârstă.

**Kadcyla împreună cu alte medicamente**

Spuneţi-i medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

În special, spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi:

• orice medicamente pentru subţierea sângelui cum este warfarina sau cele care reduc formarea de cheaguri de sânge, de exemplu aspirina

• medicamente numite ketoconazol, itraconazol sau voriconazol pentru infecţii fungice

• antibiotice numite claritromicină sau telitromicină pentru infecţii

• medicamente numite atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir sau saquinavir pentru HIV

• medicamentul pentru depresie numit nefazodonă.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteţi sigur), discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a vi se administra Kadcyla.

**Sarcina**

Kadcyla nu este recomandat dacă sunteţi gravidă, deoarece acest medicament poate provoca un pericol pentru copilul nenăscut.

• Informaţi-vă medicul înainte de a utiliza Kadcyla dacă sunteţi gravidă, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să aveţi un copil.

• Utilizaţi metode contraceptive eficiente pentru a evita să rămâneţi gravidă în timp ce urmaţi tratament cu Kadcyla. Discutaţi cu medicul dumneavoastră despre cele mai bune metode contraceptive potrivite pentru dumneavoastră.

• Trebuie să continuaţi să utilizaţi metode contraceptive timp de cel puţin 7 luni după ultima doză de Kadcyla. Discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe metodele dumneavoastră de contracepţie.

• Pacienţii de sex masculin sau partenerele de sex feminin ale acestora trebuie, de asemenea, să utilizeze metode contraceptive eficace.

• Dacă rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu Kadcyla, spuneţi imediat medicului dumneavoastră.

**Alăptarea**

Nu trebuie să alăptaţi în timpul tratamentului cu Kadcyla. De asemenea, nu trebuie să alăptaţi timp de 7 luni după ultima perfuzie de Kadcyla. Nu se cunoaşte dacă substanţele din Kadcyla trec în laptele matern. Discutaţi cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Nu se aşteaptă ca tratamentul cu Kadcyla să vă afecteze capacitatea de a conduce, de a merge cu bicicleta sau de a folosi instrumente sau utilaje. Dacă manifestaţi înroşire a feţei, tremurături, febră, probleme de respiraţie, tensiune arterială scăzută sau bătăi rapide ale inimii (reacţii legate de perfuzie), vedere înceţoşată, oboseală, dureri de cap sau ameţeli, nu conduceţi, nu mergeţi cu bicicleta, nu folosiţi instrumente sau utilaje până când acestea dispar.

**Informaţii importante despre celelalte componente ale Kadcyla**

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conţine sodiu”.

Kadcyla 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament conţine 1,1 mg de polisorbat 20 în fiecare flacon, echivalentul a 0,22 mg/ml.

Kadcyla 160 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament conţine 1,7 mg de polisorbat 20 în fiecare flacon, echivalentul a 0,21 mg/ml. Polisorbaţii pot cauza reacţii alergice. Spuneţi medicului dacă aveţi orice fel de alergii cunoscute.

**3. Cum vi se administrează Kadcyla**

Kadcyla va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală într-un spital sau o clinică:

* Acesta se administrează prin perfuzie în venă (perfuzie intravenoasă).
* Vi se va administra o perfuzie o dată la 3 săptămâni.

**Cât de mult vi se va administra**

• Vi se vor administra 3,6 mg de Kadcyla pentru fiecare kilogram din greutatea corpului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va calcula doza corectă pentru dumneavoastră.

• Prima perfuzie vă va fi administrată pe o durată de 90 de minute. Veţi fi supravegheat de către un medic sau o asistentă medicală în timpul administrării perfuziei şi cel puţin 90 de minute după administrarea primei doze, pentru depistarea oricărei reacţii adverse.

• Dacă prima perfuzie este bine tolerată, perfuzia de la următoarea vizită poate fi administrată pe o durată de 30 de minute. Veţi fi supravegheat de către un medic sau o asistentă medicală în timpul administrării perfuziei şi cel puţin 30 minute după administrarea dozei, pentru depistarea oricărei reacţii adverse.

• Numărul total de perfuzii care vi se va administra depinde de modul în care răspundeţi la tratament şi de indicaţia terapeutică pentru care sunteţi tratat.

• Dacă prezentaţi reacţii adverse, medicul dumneavoastră poate decide să continue tratamentul dar la o doză mai redusă, să amâne următoarea doză sau să întrerupă tratamentul.

**Dacă uitaţi să utilizaţi Kadcyla**

Dacă uitaţi sau pierdeţi programarea pentru administrarea Kadcyla, faceţi o altă programare cât mai curând posibil. Nu aşteptaţi până la următoarea vizită planificată.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Kadcyla**

Nu întrerupeţi tratamentul cu acest medicament fără să discutaţi mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Spuneţi medicului dumneavoastră sau asistentei medicale imediat, dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse grave.**

**Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):**

• Kadcyla poate provoca inflamaţia sau deteriorarea celulelor ficatului, rezultând valori crescute ale enzimelor hepatice la analizele de sânge. Cu toate acestea, în cele mai multe cazuri, în timpul tratamentului cu Kadcyla, valorile enzimelor hepatice sunt crescute uşor şi temporar, nu produc simptome şi nu afectează funcţia ficatului.

• Vânătăi sau sângerări neaşteptate (cum sunt sângerări din nas).

• Senzaţie de tremurături, durere, amorţeală, senzaţie de mâncărime, diverse senzaţii la nivelul pielii, înţepături şi furnicături la nivelul mâinilor şi picioarelor. Aceste simptome pot indica leziuni ale nervilor.

**Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):**

• Înroşire a feţei, convulsii febrile, probleme de respiraţie, tensiune arterială scăzută sau bătăi rapide ale inimii în timpul administrării perfuziei sau în primele 24 de ore după perfuzie - acestea sunt numite reacţii legate de perfuzie.

• Pot apărea probleme ale inimii. Cei mai mulţi pacienţi nu vor avea simptome de la problemele inimii. În cazul în care apar simptome, acestea pot fi observate ca tuse, scurtare a respiraţiei în repaus sau în timpul somnului în poziţie întinsă, durere în piept şi umflare a gleznelor sau braţelor, o senzaţie de bătăi neregulate sau rapide ale inimii.

**Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):**

• Inflamaţia la nivelul plămânilor poate provoca probleme de respiraţie, cum sunt scurtare a respiraţiei (fie în repaus sau în timp ce se efectuează orice fel de activitate), tuse sau accese de tuse cu tuse uscată - acestea sunt semne de inflamaţie a ţesutului pulmonar.

• Pot apărea reacţii alergice şi cei mai multi pacienţi vor avea simptome uşoare, cum sunt mâncărimi sau senzaţie de apăsare în piept. În cazurile mai severe pot apărea umflare a feţei sau limbii, dificultăţi de înghiţire sau dificultăţi de respiraţie.

**Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)**

* Pielea si albul ochilor se îngălbenesc (icter) - acestea pot fi semne de leziuni severe ale ficatului.

**Cu frecvență necunoscută:**

• Dacă soluția perfuzabilă de Kadcyla se scurge în zona din jurul locului de administrare a perfuziei puteți prezenta durere, modificări de culoare, vezicule pe piele și desprindere a unor porțiuni ale pielii (necroză a pielii) la nivelul locului perfuziei. Contactați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse grave de mai sus.

**Alte reacţii adverse includ**

**Foarte frecvente:** pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

• scădere a numărului de celule roşii din sânge (evidenţiată în testele de sânge)

• stare de rău (vărsături)

• diaree

• gură uscată

• infecţii la nivelul tractului urinar

• constipaţie

• durere de stomac

• tuse

• scurtare a respiraţiei

• inflamaţie a mucoasei bucale

• tulburări ale somnului

• dureri musculare sau articulare

• febră

• durere de cap

• senzaţie de oboseală

• slăbiciune

**Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane

• frisoane sau simptome asemănătoare gripei

• scădere a concentraţiei de potasiu (evidenţiată în testele de sânge)

• erupţii pe piele

• scădere a numărului de celule albe din sânge (evidenţiată în testele de sânge)

• ochi uscaţi, lăcrimare a ochilor sau vedere înceţoşată

• infectare sau înroşire a ochilor

• indigestie

• umflare a picioarelor şi/sau mâinilor

• sângerări ale gingiilor

• creştere a tensiunii arteriale

• senzaţie de ameţeală

• modificări ale gustului

• mâncărime

• tulburări de memorie

• cădere a părului

• reacţie mână-picior la nivelul pielii (sindrom eritrodiestezic palmo-plantar)

• afecţiuni ale unghiilor

**Mai puţin frecvente:** pot afecta până la 1 din 100 de persoane

• O altă afecţiune care poate fi cauzată de Kadcyla este o boală cunoscută sub numele de hiperplazie regenerativă nodulară a ficatului. Această afecţiune produce schimbări în structura ficatului. În ficatul pacienţilor se dezvoltă mai mulţi noduli care pot schimba modul în care funcţionează ficatul. În timp, acest lucru poate duce la apariţia simptomelor cum sunt senzaţie de balonare sau umflare a abdomenului, ca urmare a acumulării de lichid sau hemoragie provenită de la vasele de sânge anormale din esofag sau rect

• Dacă soluţia perfuzabilă Kadcyla se scurge în zona din jurul locului de administrare a perfuziei, se poate dezvolta sensibilitate sau înroşire a pielii sau umflare la locul perfuziei.

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse după ce tratamentul cu Kadcyla a fost întrerupt, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală şi spuneţi-le că aţi fost tratat cu Kadcyla.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect.

De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V.](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Kadcyla**

Kadcyla va fi păstrată de către profesioniştii din domeniul sănătăţii în spitale sau clinici.

• Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

• Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

• A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

• Atunci când este preparată sub formă de soluţie perfuzabilă, Kadcyla este stabilă timp de până la 24 ore la o temperatură de 2 °C până la 8 °C şi apoi trebuie aruncată.

• Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Kadcyla**

• Substanţa activă este trastuzumab emtansine.

• Kadcyla 100 mg: Un flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă conţine trastuzumab emtansine 100 mg. După reconstituire un flacon de soluţie de 5 ml conţine trastuzumab emtansine 20 mg/ml.

• Kadcyla 160 mg: Un flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă conţine trastuzumab emtansine 160 mg. După reconstituire un flacon de soluţie de 8 ml conţine trastuzumab emtansine 20 mg/ml.

• Celelalte componente sunt acid succinic, hidroxid de sodiu (a se vedea punctul 2 “Informaţii importante despre celelalte componente ale Kadcyla”), zaharoză şi polisorbat 20.

**Cum arată Kadcyla şi conţinutul ambalajului**

• Kadcyla este o pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape alb, pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă, prezentată în flacoane din sticlă.

• Kadcyla este disponibil în ambalaje care conţin 1 flacon.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**Fabricantul**

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien,**  **Luxembourg/Luxemburg**  N.V. Roche S.A.  België/Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11 | **Latvija**  Roche Latvija SIA  Tel: +371 - 6 7039831 |
| **България**  Рош България ЕООД  Тел: +359 2 474 5444 | **Lietuva**  UAB “Roche Lietuva”  Tel: +370 5 2546799 |
| **Česká republika**  Roche s. r. o.  Tel: +420 - 2 20382111 | **Magyarország**  Roche (Magyarország) Kft.  Tel: +36 1 279 4500 |
| **Danmark**  Roche Pharmaceuticals A/S  Tlf.: +45 - 36 39 99 99 | **Nederland**  Roche Nederland B.V.  Tel: +31 (0) 348 438050 |
| **Deutschland**  Roche Pharma AG  Tel: +49 (0) 7624 140 | **Norge**  Roche Norge AS  Tlf: +47 - 22 78 90 00 |
| **Eesti**  Roche Eesti OÜ  Tel: + 372 - 6 177 380 | **Österreich**  Roche Austria GmbH  Tel: +43 (0) 1 27739 |
| **Ελλάδα, Kύπρος**  Roche (Hellas) A.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 210 61 66 100 | **Polska**  Roche Polska Sp.z o.o.  Tel: +48 - 22 345 18 88 |
| **España**  Roche Farma S.A.  Tel: +34 - 91 324 81 00 | **Portugal**  Roche Farmacêutica Química, Lda  Tel: +351 - 21 425 70 00 |
| **France**  Roche  Tél: +33 (0)1 47 61 40 00 | **România**  Roche România S.R.L.  Tel: +40 21 206 47 01 |
| **Hrvatska**  Roche d.o.o  Tel: +385 1 4722 333 | **Slovenija**  Roche farmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 - 1 360 26 00 |
| **Ireland, Malta**  Roche Products (Ireland) Ltd.  Ireland/L-Irlanda  Tel: +353 (0) 1 469 0700 | **Slovenská republika**  Roche Slovensko, s.r.o.  Tel: +421 - 2 52638201 |
| **Ísland**  Roche Pharmaceuticals A/S  c/o Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Roche Oy  Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500 |
| **Italia**  Roche S.p.A.  Tel: +39 - 039 2471 | **Sverige**  Roche AB  Tel: +46 (0) 8 726 1200 |
|  |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>**Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:**

În scopul prevenirii erorilor de administrare a medicamentului, este important să se verifice etichetele flacoanelor pentru a fi sigur că medicamentul ce urmează să fie pregătit şi administrat este Kadcyla (trastuzumab emtansine) şi nu alte medicamente care conțin trastuzumab (de exemplu, trastuzumab sau trastuzumab deruxtecan).

Kadcyla trebuie reconstituită şi diluată de către profesioniştii din domeniul sănătăţii şi administrată ca perfuzie intravenoasă. Nu se administrează prin injecţie intravenoasă rapidă sau *bolus*.

Păstraţi întotdeauna acest medicament în frigider, în ambalajul original, la o temperatură de

2 ºC – 8 ºC. Un flacon de Kadcyla reconstituit cu apă pentru preparate injectabile (nefurnizat) este stabil pentru 24 de ore la 2 ºC – 8 ºC după reconstituire şi nu trebuie îngheţat.

Trebuie utilizată o tehnică de asepsie adecvată. Trebuie utilizate proceduri adecvate pentru prepararea medicamentelor chimioterapice.

Soluţia reconstituită de Kadcyla trebuie să fie diluată în pungi de perfuzie din policlorură de vinil (PVC) sau din poliolefină fără PVC fără latex.

Atunci când concentratul pentru perfuzie este diluat cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), este necesară pentru perfuzie utilizarea unui filtru în linie din polietersulfonă (PES) de 0,20 sau 0,22 microni.

*Instrucţiuni pentru reconstituire*

• Kadcyla 100 mg: utilizând o seringă sterilă, se injectează lent 5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile în flaconul de 100 mg trastuzumab emtansine.

• Kadcyla 160 mg: utilizând o seringă sterilă, se injectează lent 8 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile în flaconul de 160 mg trastuzumab emtansine.

• Rotiţi uşor flaconul până la dizolvare completă. Nu agitaţi.

Soluţia reconstituită trebuie examinată vizual înainte de administrare pentru a identifica particule şi modificări de culoare. Soluţia reconstituită trebuie să fie lipsită de particule vizibile, limpede până la uşor opalescentă. Culoarea soluţiei reconstituite trebuie să fie incoloră până la maro pal. Nu utilizaţi soluţia reconstituită dacă aceasta este tulbure sau are o culoare modificată.

Aruncaţi orice cantitate neutilizată.Medicamentul reconstituit nu conţine conservanţi şi este recomandat pentru o administrare unică.

*Instrucţiuni pentru diluare*

Determinarea volumului de soluţie reconstituită necesar, pentru o doză de trastuzumab emtansine de 3,6 mg/kg greutate corporală:

**Volum** (ml) = *Doza totală care trebuie administrată* = (**greutatea corporală** (kg) x **doza** (mg/kg))

**20** (mg/ml, concentraţia soluţiei reconstituite)

Cantitatea necesară de soluţie trebuie extrasă din flacon şi adaugată într-o pungă de perfuzie, care conţine 250 ml soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Nu se utilizează soluţie de glucoză (5%). Soluţia perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) poate fi utilizată fără ajutorul unui filtru în linie de 0,20 sau 0,22 µm din polietersulfonă (PES). Dacă, pentru prepararea perfuziei se utilizează soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), atunci este necesar un filtru în linie de 0,20 sau 0,22 µm din polietersulfonă (PES). Perfuzia trebuie administrată imediat cum este preparată. Nu congelaţi sau agitaţi perfuzia pe perioada de păstrare. Dacă este diluat în condiţii aseptice, poate fi păstrat pentru o perioadă de până la 24 ore la o temperatură de 2 °C – 8 °C.