

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kadcyla 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Kadcyla 160 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Kadcyla 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție 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 soluție 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 polisorbit 20.

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Trastuzumab emtansine este un conjugat anticorp-medicament ce conține 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 soluție perfuzabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer mamar incipient (CMI)

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

Cancer mamar metastazat (CMM)

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

- Să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau
- Să fi dezvoltat o recurență a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Pacienții tratați cu trastuzumab emtansine trebuie să aibă status tumoral HER2 pozitiv, definit ca scor 3 + prin imunohistochimie (IHC) sau ca raport $\geq 2,0$ prin hibridizare *in situ* (ISH) sau prin hibridizare cu fluorescență *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 și administrat este Kadcyla (trastuzumab emtansine) și 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 inițială trebuie să fie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 de minute. Pacienții trebuie să fie supravegheați în timpul perfuziei și timp de cel puțin 90 de minute după perfuzia inițială, pentru decelarea apariției febrei, frisoanelor sau a altor reacții legate de perfuzie. Locul de administrare a perfuziei trebuie atent monitorizat pentru depistarea apariției unei posibile infiltrații 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 și 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. Pacienții trebuie să fie supravegheați în timpul perfuziei și timp de cel puțin 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 și 4.8). Tratamentul cu trastuzumab emtansine trebuie întrerupt în cazul în care apar reacții legate de perfuzie care pun viața în pericol.

Durata tratamentului

Cancer mamar incipient (CMI)

Tratamentul se va administra pacienților timp de 14 cicluri, în total, cu excepția cazurilor de recurență a bolii sau apariție a toxicităților ce nu pot fi gestionate.

Cancer mamar metastatic (CMM)

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

Modificarea dozei

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

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

Tabelul 1 Schema de reducere a dozei

Schema de reducere a dozei (Doza inițială 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 Instrucțiuni de modificare a dozei

Modificarea dozei pentru pacienții cu CMI		
Reacția adversă	Gradul de severitate	Modificarea tratamentului
Trombocitopenie	Gradul 2-3 în ziua tratamentului programat (25 000 până la < 75 000 trombocite/mm ³)	Nu se va administra trastuzumab emtansine până când numărul trombocitelor nu revine la grad ≤ 1 (număr al trombocitelor $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$), apoi se continuă tratamentul la aceeași 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/mm ³	Nu se va administra trastuzumab emtansine până când numărul trombocitelor nu revine la grad ≤ 1 (număr al trombocitelor $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$), 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 aceeași 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 $\leq 1,0 \times \text{LSN}$ și 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 medicație (LHIM)	Valori ale transaminazelor serice de > 3 ori LSN și valori concomitente ale bilirubinei totale de > 2 ori LSN	Se va întrerupe definitiv administrarea trastuzumab emtansine în absența unei cauze alternative a creșterii enzimelor hepatice și a bilirubinei, de exemplu, metastază hepatică sau medicație 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
Disfuncție 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 $< 50\%$ și scăderea este de $\geq 10\%$ puncte față de valoarea inițială*	Nu se va administra trastuzumab emtansine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă valoarea FEVS se menține $< 50\%$ și nu a revenit la $< 10\%$ puncte față de valoarea inițială, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtansine.
	FEVS 45% până la $< 50\%$ și scăderea este de $< 10\%$ puncte față de valoarea inițială*	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtansine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni.
	FEVS $\geq 50\%$	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtansine
Insuficiență cardiacă	ICC simptomatică, DSVS de grad 3-4 sau insuficiență cardiacă de grad 3-4 sau insuficiență cardiacă de grad 2 însoțită de FEVS $< 45\%$	Se va întrerupe tratamentul cu trastuzumab emtansine
Toxicitate pulmonară	Boală pulmonară interstițială (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 pacienții cu CMM		
Reacția adversă	Gradul de severitate	Modificarea tratamentului
Trombocitopenie	Grad 3 (25 000 până la $< 50\,000$ trombocite/mm ³)	Nu se va administra trastuzumab emtansine până când numărul trombocitelor nu revine la grad ≤ 1 (număr al trombocitelor $\geq 75\,000$ /mm ³), apoi se continuă tratamentul la aceeași doză
	Grad 4 ($< 25\,000$ trombocite/mm ³)	Nu se va administra trastuzumab emtansine până când numărul trombocitelor nu revine la grad ≤ 1 ($\geq 75\,000$ /mm ³), 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 aceeași doză
	Gradul 3	Nu se va administra trastuzumab emtansine până când valorile AST/ALT nu revin la

	(valori de > 5 până la ≤ 20 ori LSN)	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 și apoi se continuă tratamentul la aceeași 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 și 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 medicație (LHIM)	Valori ale transaminazelor serice de > 3 ori LSN și valori concomitente ale bilirubinei totale de > 2 ori LSN	Se va întrerupe definitiv administrarea trastuzumab emtansine în absența unei cauze alternative a creșterii enzimelor hepatice și a bilirubinei, de exemplu metastază hepatică sau medicație concomitentă
Hiperplazie regenerativă nodulară (HRN)	Toate gradele de severitate	Se va întrerupe definitiv administrarea trastuzumab emtansine
Disfuncție 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% și scăderea este de ≥ 10% puncte față de valoarea inițială	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 față de valoarea inițială, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtansine.
	FEVS 40% până la ≤ 45% și scăderea este de < 10% puncte față de valoarea inițială	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 interstițială (BPI) sau pneumonită	Se va întrerupe definitiv tratamentul cu trastuzumab emtansine

ALT = alanin transaminază; AST = aspartat transaminază; ICC = insuficiență cardiacă congestivă; FEVS = fracție de ejeție ventriculară stângă; DSVS = disfuncție sistolică ventriculară stângă, TBILI = bilirubină totală; LSN = limita superioară a valorilor normale.

*Înainte de inițierea tratamentului cu trastuzumab emtansine.

Doze omise sau întârziate

Dacă o doză este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil; fără să așteptați până la următorul ciclu planificat. Schema de administrare trebuie ajustată astfel încât să se mențină 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 pacienții care prezintă neuropatie periferică de grad 3 sau 4 până la revenirea la $\leq$ 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

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani. Nu sunt date suficiente pentru a stabili siguranța și eficacitatea la pacienții 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 populaționale indică faptul că vârsta nu are un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii trastuzumab emtansine (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). O potențială necesitate de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală severă nu poate fi determinată din cauza datelor insuficiente și de aceea, pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Trastuzumab emtansine nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Din cauza hepatotoxicității observate în cazul trastuzumab emtansine, tratamentul pentru pacienții cu insuficiență hepatică trebuie administrat cu precauție (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite deoarece utilizarea nu este relevantă la copii și adolescenți în indicația de cancer mamar.

Mod de administrare

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

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții 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 și administrat este Kadcyla (trastuzumab emtansine) și 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 și a fost cea mai frecventă reacție adversă care a condus la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, incidența și severitatea trombocitopeniei au fost mai mari în rândul pacienților asiatici (vezi pct. 4.8).

Se recomandă ca numărul de trombocite să fie verificat înainte de administrarea fiecărei doze de trastuzumab emtansine. Pacienții cu trombocitopenie ($\leq 100\,000/\text{mm}^3$) și pacienții aflați în tratament anticoagulant (de exemplu, warfarină, heparină, heparine cu greutate moleculară mică) trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu trastuzumab emtansine. Administrarea trastuzumab emtansine nu a fost studiată la pacienții care au avut numărul de trombocite $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ înainte de inițierea tratamentului. În cazul în care numărul de trombocite a scăzut până la gradul 3 sau mai mare ($< 50\,000/\text{mm}^3$), nu se va administra trastuzumab emtansine până când numărul de trombocite revine la gradul 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) (vezi pct. 4.2).

Hemoragie

Au fost raportate cazuri de evenimente hemoragice, inclusiv hemoragie la nivelul sistemului nervos central, aparatului respirator și tractului gastro-intestinal, asociate tratamentului cu trastuzumab emtansine. S-au observat că unele dintre aceste evenimente hemoragice au avut evoluție letală. În unele dintre cazurile observate, pacienții au prezentat trombocitopenie sau li s-a administrat, de asemenea tratament anticoagulant sau terapie antiplachetară; în alte cazuri nu au fost raportați factori de risc suplimentari cunoscuți. A se utiliza cu precauție cu aceste medicamente și 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 creștere asimptomatică a concentrațiilor transaminazelor serice (transaminita de grad 1-4) (vezi pct. 4.8). Creșterea valorilor transaminazelor a fost în general tranzitorie, cu valori maxime în ziua 8 după administrarea tratamentului și revenire ulterioară la gradul 1 sau mai puțin, înainte de ciclul următor. De asemenea, a fost observat un efect cumulativ asupra valorilor transaminazelor (proporția pacienților cu valori anormale ALT/AST grad 1-2 crește odată cu ciclurile succesive de tratament).

În majoritatea cazurilor, la pacienții 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 pacienții tratați cu trastuzumab emtansine au fost observate tulburări hepato-biliare grave, inclusiv hiperplazie regenerativă nodulară (HRN) a ficatului, unele cu evoluție letală din cauza afectării hepatice induse de medicament. Aceste cazuri observate pot să fie influențate de comorbidități și /sau de medicamente cu potențial hepatotoxic cunoscut administrate concomitent.

Funcția hepatică trebuie monitorizată înainte de inițierea tratamentului și de administrarea fiecărei doze. Pacienții cu valori inițiale crescute ale ALT (de exemplu cauzate de metastaze hepatice) pot fi predispuși la afecțiuni hepatice cu risc mai mare de apariție a unui eveniment hepatic de grad 3-5 sau la creșterea valorilor testelor funcției hepatice. Reducerile dozei sau întreruperea tratamentului pentru valorile crescute ale transaminazelor plasmaticice și bilirubinei totale sunt specificate la pct. 4.2.

La pacienții tratați cu trastuzumab emtansine au fost identificate prin biopsie hepatică cazuri de hiperplazie regenerativă nodulară (HRN) a ficatului. HRN este o afecțiune 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 toți pacienții cu simptome clinice de hipertensiune portală și/sau cu aspect de ciroză la tomografia computerizată (TC) a ficatului, dar cu valori normale ale transaminazelor și fără alte manifestări de ciroză. După diagnosticarea HRN, tratamentul cu trastuzumab emtansine trebuie întrerupt definitiv.

Trastuzumab emtansine nu a fost studiat la pacienții cu valori serice ale transaminazelor $> 2,5 \times \text{LSN}$ sau ale bilirubinei totale $> 1,5 \times \text{LSN}$ înainte de începerea tratamentului. La pacienții cu valori serice concomitente ale transaminazelor $> 3 \times \text{LSN}$ și ale bilirubinei totale $> 2 \times \text{LSN}$, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Tratamentul pentru pacienții cu insuficiență hepatică trebuie administrat cu precauție (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Neurotoxicitate

În studiile clinice cu trastuzumab emtansine a fost raportată neuropatia periferică, în principal de gradul 1 și predominant senzorială. Pacienții având CMM, cu neuropatie periferică de grad ≥ 3 și pacienții având CMI cu neuropatie periferică de grad ≥ 2 , la momentul inițial au fost excluși din studiile clinice. Tratamentul cu trastuzumab emtansine trebuie întrerupt temporar la pacienții care prezintă neuropatie periferică gradul 3 sau 4 până la dispariția simptomelor sau ameliorare la $\leq$ gradul 2. Pacienții trebuie monitorizați clinic în permanență pentru depistarea semnelor /simptomelor de neurotoxicitate.

Disfuncție ventriculară stângă

Pacienții tratați cu trastuzumab emtansine prezintă risc crescut de dezvoltare a disfuncției ventriculare stângi. La pacienții tratați cu trastuzumab emtansine au fost observate valori ale fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) $< 40\%$ și prin urmare, există un risc potențial de insuficiență cardiacă congestivă simptomatică (ICC) (vezi pct. 4.8). Factorii generali de risc pentru un eveniment cardiac și cei identificați în studiile clinice cu trastuzumab în cancerul mamar în terapia adjuvantă includ vârsta înaintată (> 50 ani), valorile FEVS inițiale 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 și IMC mare ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

Testarea standard a funcției cardiace (ecocardiogramă sau angiografie cu radionuclizi (MUGA)) trebuie să fie efectuată înainte de inițierea tratamentului și de asemenea, la intervale regulate în timpul tratamentului (de exemplu, la fiecare trei luni). În cazurile de disfuncție ventriculară stângă, administrarea dozei trebuie amânată sau tratamentul întrerupt, în funcție de caz (vezi pct. 4.2). În studiile clinice, pacienții au avut o FEVS $\geq 50\%$ la momentul inițierii tratamentului. Pacienții cu antecedente de insuficiență 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 prezența dispneei de repaus cauzată de afecțiunea malignă avansată, au fost excluși din studiile clinice. Într-un studiu observațional (BO39807), efectuat la pacienții 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 pacienților cu CMM având o scădere a FEVS, trebuie luată numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc și funcția cardiacă trebuie monitorizată îndeaproape la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

Toxicitate pulmonară

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

Se recomandă ca tratamentul cu trastuzumab emtansine să fie întrerupt definitiv la pacienții care sunt diagnosticați cu BPI sau pneumonită, cu excepția pneumonitei de iradiere în context adjuvant, situație 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).

Pacienții cu dispnee de repaus, cauzată de complicațiile malignității avansate, de comorbidități și la care se administrează concomitent radioterapie la nivel pulmonar pot prezenta risc crescut pentru apariția evenimentelor pulmonare.

Reacții adverse legate de perfuzie

Tratamentul cu trastuzumab emtansine nu a fost studiat la pacienții la care a fost întreruptă definitiv administrarea trastuzumab din cauza apariției reacțiilor adverse legate de perfuzie (IRR); tratamentul nu este recomandat pentru acești pacienți. Pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru decelarea reacțiilor legate de perfuzie, în special în timpul administrării primei perfuzii.

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

Reacții de hipersensibilitate

Tratamentul cu trastuzumab emtansine nu a fost studiat la pacienții la care tratamentul cu trastuzumab a fost întrerupt definitiv din cauza apariției reacțiilor de hipersensibilitate; tratamentul cu trastuzumab emtansine nu este recomandat la acești pacienți.

Pacienții trebuie să fie atent monitorizați pentru decelarea reacțiilor alergice/de hipersensibilitate, care pot avea aceeași prezentare clinică ca o IRR. În studiile clinice cu trastuzumab emtansine au fost observate reacții anafilactice grave. Trebuie să fie disponibile pentru utilizare imediată, medicamente și echipamente de urgență destinate tratamentului acestui tip de reacții. În cazul apariției unei reacții de hipersensibilitate reale (în care severitatea reacției crește 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 țesutului 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.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține 1,1 mg polisorbitat 20 în fiecare flacon de 100 mg și 1,7 mg polisorbitat 20 în fiecare flacon de 160 mg. Polisorbitații pot determina reacții alergice.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile.

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 și, 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 și voriconazol) din cauza potențialului pentru creșterea expunerii la DM1 și toxicitate. Luați în considerare un medicament alternativ, fără sau cu potențial 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 eliminați din circulație (aproximativ 3 timpi de înjumătățire plasmatică prin eliminarea inhibitorilor). În cazul în care se administrează concomitent un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4 și tratamentul cu trastuzumab emtansine nu poate fi amânat, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea reacțiilor adverse.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu trastuzumab emtansine și o perioadă de 7 luni după ultima doză de trastuzumab emtansine. Pacienții de sex masculin sau partenerii 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 piață, 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 aceeași clasă maytansinoid ca DM1, sugerează că DM1, componenta din trastuzumab emtansine cu acțiune citotoxică prin inhibarea microtubulilor, este teratogenă și potențial 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 atenție de către o echipă multidisciplinară.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă trastuzumab emtansine se excretează în laptele uman. Deoarece multe medicamente se excretează în laptele uman și din cauza potențialului de apariție a reacțiilor adverse grave la copiii care sunt alăptați, 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 funcției de reproducere și a dezvoltării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Trastuzumab emtansine are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Semnificația reacțiilor adverse raportate, cum sunt oboseala, durerile de cap, amețelile și vederea încețoșată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje nu este cunoscută. Pacienții care prezintă reacții legate de perfuzie (înroșirea feței, frisoane, pirexie, dispnee, hipotensiune arterială, wheezing, bronhospasm și tahicardie) trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Siguranța trastuzumab emtansine a fost evaluată pe un număr de 2611 de pacienți cu cancer mamar incluși în studiile clinice. În această populație de pacienți:

- cele mai frecvente reacții adverse (RA) grave ($> 0,5\%$ dintre pacienți) au fost hemoragie, febră, trombocitopenie, dispnee, durere abdominală, durere musculo-scheletică și vărsături.
- cele mai frecvente RA ($\geq 25\%$) asociate cu trastuzumab emtansine au fost greață, fatigabilitate, durere musculo-scheletică, hemoragie, cefalee, valori crescute ale transaminazelor și 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 Național al Cancerului (NCI-CTCAE), au fost trombocitopenie, valori crescute ale transaminazelor, anemie, neutropenie, fatigabilitate și hipokaliemie.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

În Tabelul 3 sunt prezentate RA raportate la cei 2611 de pacienți tratați cu trastuzumab emtansine. RA sunt enumerate mai jos în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și categoriile de frecvență. Categoriile în funcție de frecvență sunt: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență și clasă (ASO), reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. RA au fost raportate utilizând NCI-CTCAE pentru evaluarea toxicității.

Tabelul 3 Lista tabelară a RA la pacienții tratați cu trastuzumab emtansine în studii clinice

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecție la nivelul tractului urinar
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Trombocitopenie, anemie
	Frecvente	Neutropenie, leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate la medicament
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hipokaliemie
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Neuropatie periferică, cefalee
	Frecvente	Amețeli, disgeuzie, tulburări de memorie
Tulburări oculare	Frecvente	Xeroftalmie, conjunctivită, vedere încetșată, creșterea secreției lacrimale
Tulburări cardiace	Frecvente	Disfuncție ventriculară stângă
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hemoragie
	Frecvente	Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Epistaxis, tuse, dispnee
	Mai puțin frecvente	Pneumonită (BPI)
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Stomatită, diaree, vărsături, greață, constipație, xerostomie, durere abdominală
	Frecvente	Dispepsie, sângerare gingivală

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Valori crescute ale transaminazelor
	Frecvente	Valori crescute ale fosfatazei alcaline sanguine, valori crescute ale bilirubinei sanguine
	Mai puțin frecvente	Hepatotoxicitate, hiperplazie regenerativă nodulară, hipertensiune portală
	Rare	Insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, prurit, alopecie, afecțiuni ale unghiilor, eritrodisestezie palmo-plantară, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice, artralgie, mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate, febră, astenie
	Frecvente	Edem periferic, frisoane
	Mai puțin frecvente	Extravazare la locul injectării
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Reacții legate de perfuzie
	Mai puțin 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) și în studiul KATHERINE (N=740, număr median de 14 cicluri de tratament).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Trombocitopenie

Trombocitopenia sau scăderea numărului de trombocite a fost raportată la 24,9% dintre pacienții cu CMM, înrolați în studiile clinice cu trastuzumab emtansine și a fost cea mai frecventă reacție adversă care a determinat întreruperea tratamentului (2,6%). Trombocitopenia a fost raportată la 28,6% dintre pacienții cu CMI, înrolați 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 pacienților au avut evenimente de gradul 1 sau 2 ($\geq 50\ 000/\text{mm}^3$), cu un maxim în ziua 8 și ameliorare, în general, la gradul 0 sau 1 ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$) înainte de următoarea doză programată. În studiile clinice, incidența și severitatea trombocitopeniei au fost mai mari la pacienții asiatici. Incidența evenimentelor de gradul 3 sau 4 ($< 50\ 000/\text{mm}^3$) a fost de 8,7% la pacienții cu CMM tratați cu trastuzumab emtansine, indiferent de rasă și de 5,7% la pacienții cu CMI. Pentru ajustarea dozelor în cazul trombocitopeniei, vezi pct. 4.2 și 4.4.

Hemoragie

Evenimentele hemoragice au fost raportate la 34,8% dintre pacienții cu CMM, înrolați în studiile clinice cu trastuzumab emtansine și incidența 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 și incidența evenimentelor hemoragice grave (grad ≥ 3) a fost 0,4%, inclusiv un eveniment de gradul 5. În unele dintre cazurile observate, pacienții au prezentat trombocitopenie sau li s-a administrat, de asemenea tratament anticoagulant sau terapie antiplachetară; în alte cazuri nu au fost raportați factori de risc suplimentari cunoscuți. S-au observat cazuri de evenimente hemoragice cu evoluție 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 creșterea valorilor transaminazelor serice (grad 1-4) (vezi pct. 4.4). În general, creșterile valorilor transaminazelor au fost tranzitorii. A fost observat un efect cumulativ al trastuzumab emtansine asupra transaminazelor și, 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 pacienții înrolați. Creșteri de grad 3 sau 4 ale AST și ALT au fost raportate la 4,2% și, respectiv 2,7% dintre pacienții cu CMM și au apărut de obicei în primele cicluri de tratament (1-6). Creșterile transaminazelor au fost raportate la 32,6% dintre pacienții cu CMI. Creșterile de grad 3 și 4 ale transaminazelor au fost raportate la 1,6% dintre pacienții 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 tendința de a arata o îmbunătățire, permițând pacientului să rămână în studiu și să continue tratamentul de studiu la aceeași doză sau la doză redusă. Nu s-a observat o relație între expunerea la trastuzumab emtansine (ASC), concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a trastuzumab emtansine, expunerea totală la trastuzumab (ASC), sau C_{max} a DM1 și creșterea transaminazelor. Pentru ajustarea dozelor în cazul valorilor crescute ale transaminazelor, vezi pct. 4.2 și 4.4.

Disfuncție ventriculară stângă

Disfuncția ventriculară stângă a fost raportată la 2,2% dintre pacienții cu CMM înrolați 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 pacienții cu CMM. Într-un studiu observațional (BO39807), la aproximativ 22% dintre pacienții cu CMM (7 din cei 32) la care se inițiază 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 mulți dintre acești pacienți au prezentat alți 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 și 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 .

Reacții legate de perfuzie

Reacțiile legate de perfuzie sunt caracterizate de unul sau mai multe dintre următoarele simptome: înroșirea feței, frisoane, febră, dispnee, hipotensiune arterială, wheezing, bronhospasm și tahicardie. Reacțiile legate de perfuzie au fost raportate la 4,0% dintre pacienții cu CMM, înrolați în studiile clinice cu trastuzumab emtansine, cu șase evenimente de gradul 3 și nici unul de gradul 4. Reacțiile legate de perfuzie au fost raportate la 1,6% dintre pacienții cu CMI, nefiind înregistrat niciun eveniment de gradul 3 sau 4. Reacțiile 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 relație de cauzalitate dependentă de doză. Pentru ajustarea dozelor în caz de reacții legate de perfuzie, vezi pct. 4.2 și 4.4.

Reacții de hipersensibilitate

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

Imunogenitate

Similar tuturor proteinelor terapeutice, există potențialul apariției unui răspuns imun la trastuzumab emtansine. Un total de 1243 de pacienți din șapte studii clinice au fost testați la mai multe momente pentru depistarea anticorpilor anti-medicament (*anti-drug antibodies*, ADA) față de trastuzumab

emtansine. În urma administrării trastuzumab emtansine, 5,1% (64/1234) dintre pacienți 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 și II, 6,4% (24/376) dintre pacienți au avut rezultate pozitive la testarea pentru anticorpi anti-trastuzumab. În studiul EMILIA (TDM4370g/BO21977), 5,2% (24/466) dintre pacienți au avut rezultate pozitive la testarea pentru anticorpi anti-trastuzumab emtansine, 13 dintre aceștia fiind, de asemenea, pozitivi și la testul pentru anticorpi neutralizanți. În studiul KATHERINE (BO27938), 4,0% (16/401) dintre pacienți au avut rezultate pozitive la testarea pentru anticorpi anti-trastuzumab emtansine, 5 dintre aceștia prezentând și anticorpi neutralizanți.

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 reacții adverse cauzate de extravazare. Aceste reacții au fost, de obicei, ușoare sau moderate și au constat în eritem, sensibilitate, iritare a pielii, durere sau umflare la locul perfuziei. Aceste reacții 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 urmări ale 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 și 5 sunt prezentate rezultatele anormale ale testelor de laborator observate la pacienții tratați cu trastuzumab emtansine în studiile clinice TDM4370g/BO21977/EMILIA și BO27938/KATHERINE.

Tabelul 4 Rezultate anormale ale testelor de laborator observate la pacienții tratați 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 pacienții tratați 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 reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Kadcyla, trastuzumab emtansine, este un conjugat anticorp-medicament specific pentru HER2, care conține anticorpus 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 și ulterior degradare lizozomală, rezultând eliberarea cataboliților citotoxici care conțin DM1 (în principal DM1-MCC-lizină).

Trastuzumab emtansine deține mecanismele de acțiune atât ale trastuzumab și cât și ale DM1:

- Trastuzumab emtansine, la fel ca și trastuzumab, se leagă de domeniul IV al porțiunii extracelulare a HER2 (ECD), precum și de receptorii Fcγ și complementul C1q. În plus, trastuzumab emtansine, la fel ca și trastuzumab, inhibă desprinderea HER2 ECD, inhibă semnalizarea pe calea fosfatidilinozitol 3-kinaza (PI3-K) și 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 DM1 cât și 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 și vinca alcaloizii.
- Agentul de legătură MCC este conceput pentru a limita eliberarea sistemică și a crește eliberarea țintită a DM1, după cum s-a demonstrat prin detectarea de concentrații 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 pacienți cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv, cu tumoră invazivă reziduală (pacienți care nu obținuseră răspuns patologic complet [RpC]) la nivel mamar și/sau al ganglionilor limfatici axilari după finalizarea terapiei sistemice preoperatorii care a inclus chimioterapie și terapie țintită anti-HER2. Pacienții puteau să fi primit mai multe terapii țintite anti-HER2. Pacienții au fost tratați cu radioterapie și/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 $\geq 2,0$ determinat de un laborator central. Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a primi trastuzumab sau trastuzumab emtansine. Randomizarea a fost stratificată în funcție de stadiul clinic la prezentare (operabil versus inoperabil), statusul receptorilor hormoni, terapia țintită HER2 administrată preoperator (trastuzumab, trastuzumab în asociere cu un alt agent/alți agenți cu acțiune țintită asupra HER2) și 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. Pacienții au fost tratați cu trastuzumab emtansine sau cu trastuzumab până la 14 cicluri, în total, cu excepția cazurilor de recurență a bolii, revocare a consimțământului sau apariție a toxicităților inacceptabile, oricare dintre acestea ar fi survenit prima. Pacienții care au întrerupt tratamentul cu trastuzumab emtansine au putut finaliza perioada de tratament de studiu planificată continuând până la 14 cicluri terapia țintită anti-HER2 cu trastuzumab, după cum s-a considerat adecvat, în funcție de toxicități și decizia investigatorului.

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

Caracteristicile demografice ale pacienților și ale tumorilor acestora la momentul inițial au fost echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de aproximativ 49 de ani (interval 23-80 ani), 72,8% dintre pacienți erau de rasă caucaziană, 8,7% de rasă asiatică și 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 proporție de 22,5% dintre pacienți au fost înrolați în America de Nord, 54,2% în Europa și 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%) și 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 brațele de studiu.

Majoritatea pacienților (76,9%) urmaseră un regim neoadjuvant de chimioterapie care conținea antraciclină. O proporție de 19,5% dintre pacienți au primit și un alt agent cu acțiune țintită anti-HER2 pe lângă trastuzumab, în cadrul schemei de terapie neoadjuvantă; 93,8% dintre acești pacienți au primit pertuzumab. Toți pacienții au primit taxani, ca parte a tratamentului neoadjuvant de chimioterapie.

La momentul efectuării analizei primare, la pacienții cărora li s-a administrat trastuzumab emtansine s-a observat o îmbunătățire statistic semnificativă a SFBI, comparativ cu pacienții 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; ÎI 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 îmbunătățire statistic semnificativă a SG la pacienții tratați cu trastuzumab emtansine, comparativ cu pacienții tratați cu trastuzumab (RR nestratificat = 0,66, ÎI 95%: 0,51 – 0,87, p = 0,0027). Vezi Tabelul 6 și Figura 2.

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

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

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

1. Date din analiza primară

2. Rata pacienților fără evenimente la 3 ani și rata supraviețuirii la 7 ani sunt derivate din estimările Kaplan-Meier
3. Pentru SFBI și SG s-a aplicat testarea ierarhică
4. Date dintr-o analiză intermediară secundară a SG
5. Aceste obiective secundare nu au fost ajustate pentru multiplicitate

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

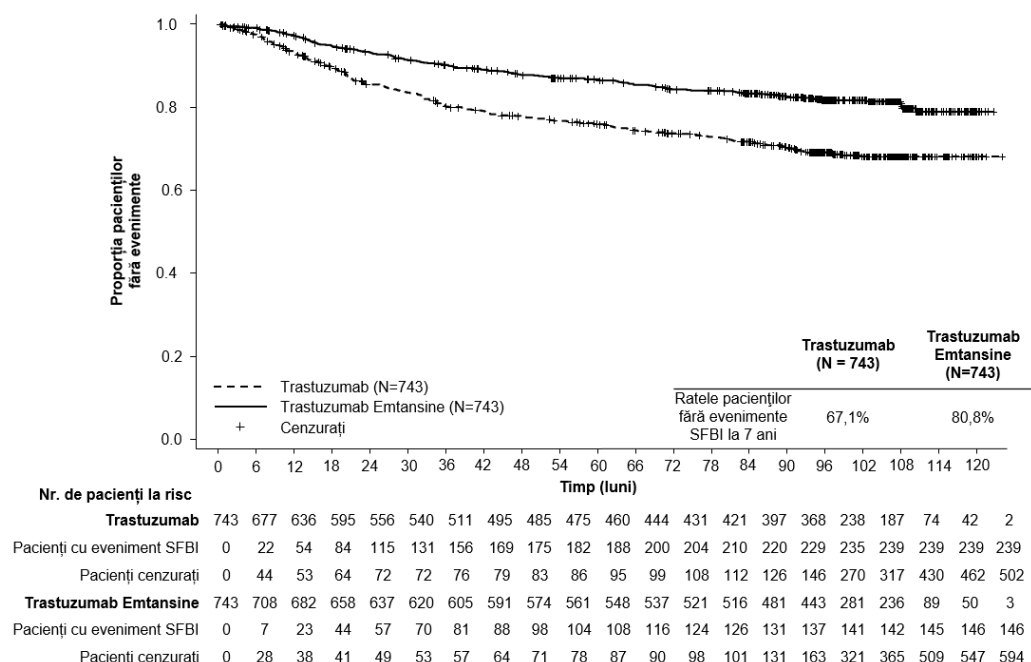
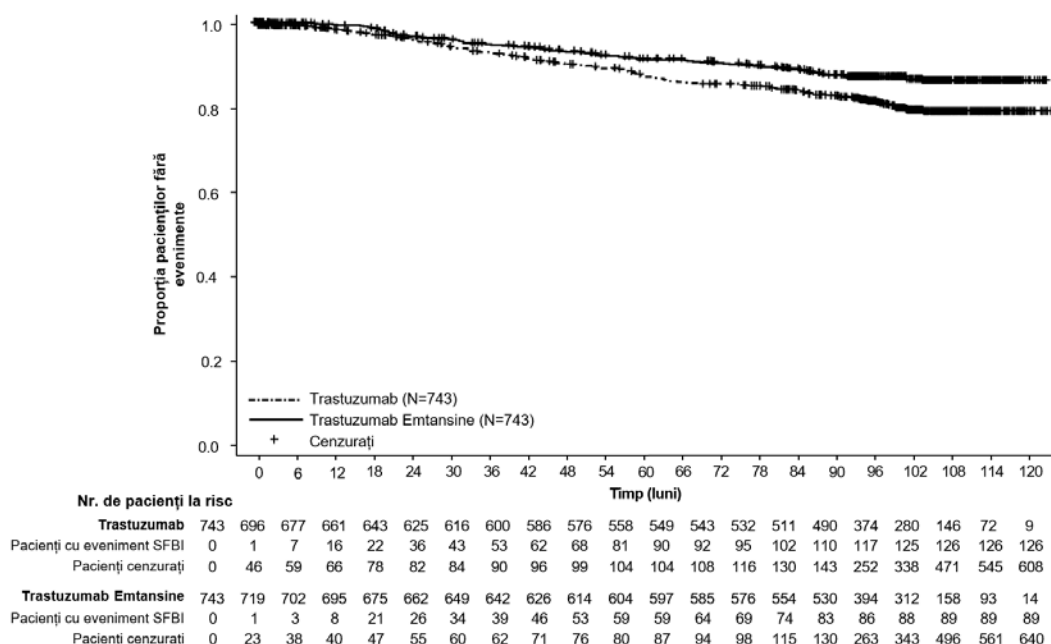


Figura 2 Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală în studiul KATHERINE (analiză actualizată)



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, internațional, a fost efectuat la pacienții cu cancer mamar HER2 pozitiv avansat, local inoperabil (NMLAI) sau CMM, cărora li s-a administrat anterior tratament cu taxani și trastuzumab, inclusiv pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament cu trastuzumab și un taxan ca tratament adjuvant și care au recidivat în timpul tratamentului sau în termen de șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant. Au fost eligibili numai pacienții cu scor de performanță 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 pacienților și ale tumorii la înrolarea în studiu au fost bine echilibrate între grupurile de tratament. Pacienții cu metastaze cerebrale tratate au fost eligibili pentru înrolare, dacă aceștia nu necesitau tratament pentru controlul simptomelor. Pentru pacienții randomizați 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 și/sau progesteron. Studiul a comparat trastuzumab emtansine cu lapatinib plus capecitabină în termeni de siguranță și eficacitate. Au fost randomizați un total de 991 de pacienți 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 studiului au fost: supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP) evaluată de un comitet independent de evaluare (CIE) și supraviețuirea generală (SG) (a se vedea Tabelul 7 și Figurile 3 și 4).

De asemenea, studiul clinic a evaluat timpul până la progresia simptomelor, definit prin scăderea cu 5 puncte a scorului obținut 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. Kadcyła a întârziat timpul până la progresia simptomelor raportat de pacienți pentru 7,1 luni în comparație cu 4,6 luni în grupul de control (risc relativ 0,796 (0,667; 0,951); valoarea p 0,0121). Datele provin de la un studiu deschis și nu pot fi trase concluzii ferme.

Tabelul 7 Rezumatul eficacității din studiul TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

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

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

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

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

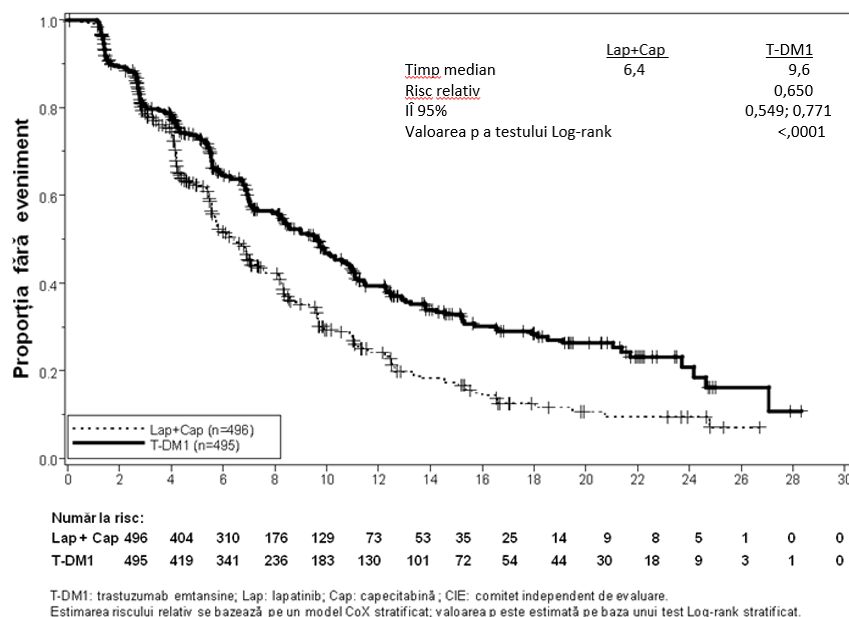
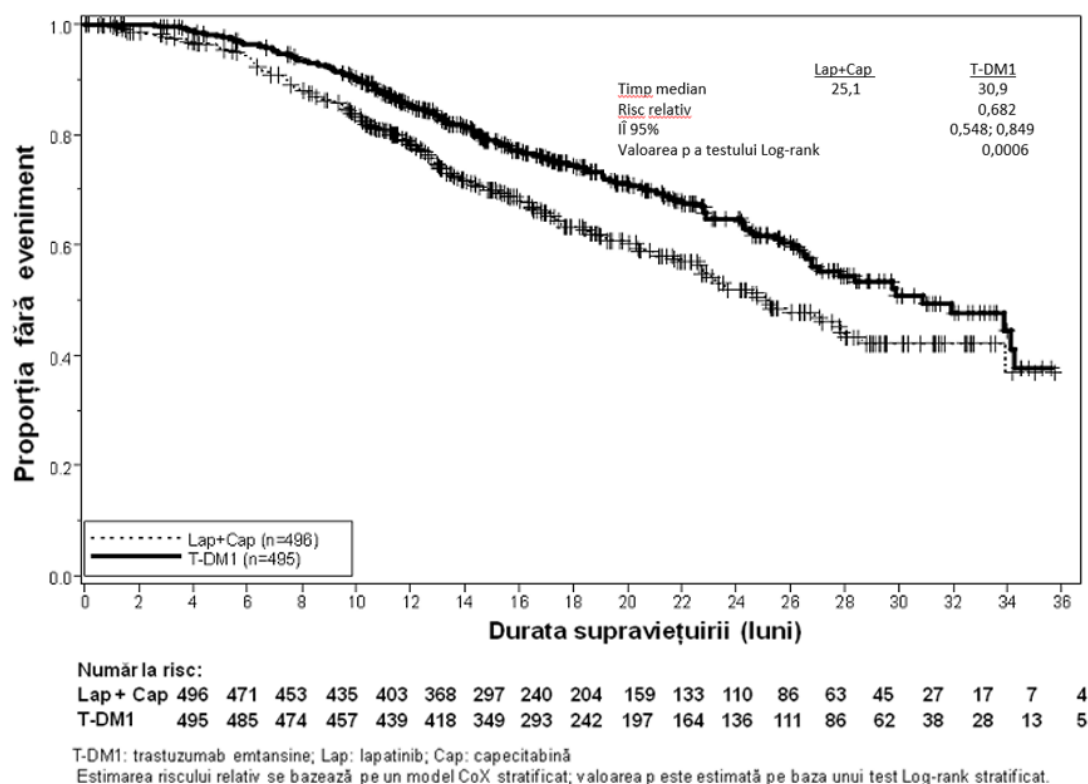


Figura 4 Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii generale



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

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

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

TDM4450g

Un studiu clinic de fază II, deschis, multicentric, randomizat a evaluat efectul trastuzumab emtansine versus cu trastuzumab plus docetaxel la pacienții cu CMM HER2 pozitiv cărora nu li s-a administrat anterior tratament chimioterapic pentru boala metastatică. Pacienții au fost randomizați 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 supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de investigator. Valoarea mediană a SFP a fost de 9,2 luni în grupul tratat cu trastuzumab plus docetaxel și 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 și 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-braț a evaluat efectul tratamentului cu trastuzumab emtansine la pacienții cu CMM sau NMLAI HER2-pozitiv incurabil. Toți pacienții au fost tratați anterior cu tratamente specifice anti- HER2 (trastuzumab și lapatinib) și chimioterapie (antraciclină, taxani și capecitabină) în tratamentul neoadjuvant, adjuvant, local avansat sau metastatic. Numărul mediu de agenți anti-neoplazici administrați anterior pacienților în tratamentul NMI a fost de 8,5 (interval 5-19), iar în tratamentul CMM a fost de 7,0 (interval 3-17), incluzând toți agenții destinați pentru tratarea cancerului mamar.

Pacienților (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 și durata răspunsului obiectiv. RRO a fost de 32,7% (Î 95%: 24,1; 42,1), n=36 respondenți, evaluat atât de CIA cât și de investigator. Valoarea mediană a duratei răspunsului, evaluată de CIA nu a fost atinsă (Î 95%, 4,6 luni nu au fost estimabile).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat derogare de la obligația de a depune rezultatele studiilor efectuate cu trastuzumab emtansine la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Analiza farmacocinetică la nivelul populației nu a indicat existența vreunei diferențe în ceea ce privește expunerea la trastuzumab emtansine pe baza statusului bolii (context adjuvant vs metastatic).

Absorție

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

Distribuție

Pacienții din studiul clinic TDM4370g/BO21977 și 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 concentrației serice maxime (C_{max}) de trastuzumab emtansine în ciclul 1, de 83,4 ($\pm 16,5$) $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv, de 72,6 ($\pm 24,3$) $\mu\text{g/ml}$. Pe baza analizelor PK populaționale, după administrare intravenoasă, volumul central de distribuției al trastuzumab emtansine a fost de 3,13 l și aproximativ cât cel al volumului plasmatic.

Metabolizare (trastuzumab emtansine și DM1)

Este de așteptat ca trastuzumab emtansine să fie supus deconjugării și 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 și în mai mică măsură, de către CYP3A5. *In vitro*, DM1 nu a inhibat principalele enzime CYP450. În plasma umană au fost detectați cataboliții trastuzumab emtansine, DM1-MCC, DM1-MCC-lizină și DM1 în concentrații scăzute. *In vitro*, DM1 a fost un substrat pentru glicoproteina-P (gp-P).

Eliminare

Pe baza analizelor farmacocinetice (PK) populaționale, după administrare intravenoasă de trastuzumab emtansine la pacienții cu cancer mamar metastatic HER2-pozitiv, clearance-ul trastuzumab emtansine a fost de 0,68 l/zi și timpul de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) 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 populaționale au fost identificate greutatea corporală, albumina, suma celor mai lungi diametre ale leziunilor țintă conform Criteriilor de Evaluarea a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST), domeniul extracelular desprins al HER2 (ECD), concentrațiile inițiale de trastuzumab și 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 puțin 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 funcția renală, rasa și vârsta) asupra farmacocineticii trastuzumabului total și a DM1 au fost limitate și irelevante din punct de vedere clinic. În studiile nonclinice, cataboliții trastuzumab emtansine incluzând DM1, DM1-MCC-lizină și DM1-MCC sunt excretați 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; pacienții cărora li s-au administrat doze mai mici sau egale cu 1,2 mg/kg au avut un clearance mai rapid.

Pacienții vârstnici

Analizele PK populaționale au arătat că vârsta pacienților nu afectează PK trastuzumab emtansine. Nu s-a observat o diferență semnificativă în PK trastuzumab emtansine între pacienții cu vârsta < 65 ani (n=577), pacienții cu vârsta cuprinsă între 65-75 de ani (n=78) și pacienții cu vârsta > 75 de ani (n=16).

Insuficiență renală

Nu s-a efectuat un studiu specific de PK la pacienții cu insuficiență renală. Analizele PK populaționale au arătat că PK trastuzumab emtansine nu este afectată de clearance-ul creatininei. Farmacocinetica trastuzumab emtansine la pacienții cu insuficiență renală ușoară (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 pacienților cu funcție renală normală (Clcr ≥ 90 ml/min, n = 361). Pentru pacienții cu insuficiență 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.

Insuficiență hepatică

Ficatul este organul principal pentru eliminarea DM1 și a cataboliților care conțin DM1.

Farmacocinetica trastuzumab emtansine și a cataboliților care conțin DM1 a fost evaluată după administrarea unei doze de 3,6 mg/kg trastuzumab emtansine la pacientele cu cancer mamar HER2+, cu funcție hepatică normală (n = 10), cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform scorului Child-Pugh; n = 10) și moderată (clasa B conform scorului Child-Pugh; n = 8).

- Concentrațiile plasmatice pentru DM1 și cataboliții care conțin DM1 (DM1-MCC-lizină și DM1-MCC) au fost mici și comparabile între pacienții cu și fără insuficiență hepatică.

- Expunerile sistemice (ASC) la trastuzumab emtansine în Ciclul 1 la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată au fost de aproximativ cu 38% și, respectiv 67% mai mici decât la pacienții cu funcție hepatică normală. Expunerea la trastuzumab emtansine (ASC) în Ciclul 3, după administrarea repetată de doze la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, a fost în intervalul observat la pacienții cu funcție hepatică normală.

Nu a fost derulat niciun studiu de farmacocinetică oficial și nu au fost colectate date PK populaționale de la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C).

Alte grupe speciale

Analizele PK populaționale au arătat că rasa nu pare să influențeze PK trastuzumab emtansine. Deoarece cei mai mulți dintre pacienții din studiile clinice cu trastuzumab emtansine au fost femei, nu s-a evaluat specific efectul pe care îl are sexul pacienților asupra PK trastuzumab emtansine.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicologie și/sau farmacologie animală

Administrarea trastuzumab emtansine a fost bine tolerată la șobolani și maimuțe la doze de până la 20 și 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 pacienți. În studiile de toxicitate GLP au fost identificate la ambele specii de animale toxicități dependente de doză reversibile parțial sau total, cu excepția toxicității axonale periferice ireversibile (observată numai la maimuțe la doze ≥ 10 mg/kg) și a toxicității la nivelul sistemului de reproducere (observată doar la șobolani la doze de 60 mg/kg). În principal, toxicitățile la șobolani și respectiv la maimuțe au inclus ficatul (creșteri ale enzimelor hepatice) la doze ≥ 20 mg/kg și ≥ 10 mg/kg, măduva osoasă (număr redus de trombocite și de celule albe în sânge)/sistemul hematologic la doze ≥ 20 mg/kg și ≥ 10 mg/kg și organele limfoide la doze ≥ 20 mg/kg și ≥ 3 mg/kg.

Mutagenitate

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

Afectarea fertilității și teratogenitatea

Nu s-au efectuat studii de fertilitate la animal pentru evaluarea efectului trastuzumab emtansine. Cu toate acestea, pot fi de așteptat efecte adverse asupra fertilității, ținând 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, deși 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 acțiune de inhibare a microtubulilor a trastuzumab emtansine, va fi în mod similar teratogenă și potențial embriotoxică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid succinic
Hidroxid de sodiu
Zaharoză
Polisorbat 20

6.2 Incompatibilități

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

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

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis

4 ani.

Soluția reconstituită

Stabilitatea fizică și chimică a soluției 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 soluția reconstituită poate fi păstrat timp de până la 24 de ore la 2 °C – 8 °C, cu condiția ca reconstituirea acesteia să fi fost realizată în condiții aseptice controlate și validate; după acest interval de timp trebuie aruncată.

Soluția diluată

Soluția reconstituită de Kadcyła, diluată în pungi pentru perfuzie care conțin soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție 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 condiția ca pregătirea acesteia să se fi făcut în condiții aseptice controlate și validate. Dacă soluția este diluată în clorură de sodiu 0,9% (vezi pct.6.6) pot fi observate particule de depozitare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Kadcyła 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Kadcyła 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 și sigilat cu un sigiliu din aluminiu cu un capac flip-off din plastic de culoare albă.

Cutie cu 1 flacon.

Kadcyła 160 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Kadcyła 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 și sigilat cu un sigiliu din aluminiu cu un capac flip-off din plastic de culoare violet.

Cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

Soluția reconstituită de Kadcyła 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 soluție 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 și administrat este Kadcyła (trastuzumab emtansine) și nu medicamente care conțin trastuzumab (de exemplu, trastuzumab sau trastuzumab deruxtecan).

Instrucțiuni 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.
- Rotiți ușor flaconul până la dizolvare completă. Nu agitați.

Soluția reconstituită trebuie examinată vizual înainte de administrare pentru a identifica particule și modificări de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă și să nu conțină particule vizibile. Culoarea soluției reconstituite trebuie să fie incoloră până la maro pal. Nu utilizați soluția reconstituită dacă aceasta conține particule vizibile, este tulbure sau are o culoare modificată.

Instrucțiuni pentru diluare

Determinarea volumului de soluție reconstituită necesar pentru doza trastuzumab emtansine de 3,6 mg/kg greutate corporală (vezi pct. 4.2):

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Doza totală care trebuie administrată (greutatea corporală (kg) \times \text{doza (mg/kg)})}{20 \text{ (mg/ml, concentrația soluției reconstituite)}}$$

Cantitatea necesară de soluție trebuie extrasă din flacon și adăugată într-o pungă de perfuzie, care conține 250 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Nu se utilizează soluție de glucoză (5%) (vezi pct. 6.2). Soluția 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 soluție 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 congelați sau agitați perfuzia pe perioada de păstrare.

Eliminarea reziduurilor

Medicamentul reconstituit nu conține conservanți și este destinat pentru administrarea unică. Aruncați orice cantitate neutilizată.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 Noiembrie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 Septembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Elveția

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP va agreea conținutul și formatul materialelor educaționale ale Kadcyly (trastuzumab emtansine) și un plan de comunicare cu autoritatea națională competentă din statul membru, înainte să fie lansat Kadcyly (trastuzumab emtansine) în fiecare stat membru.

DAPP trebuie să se asigure că în paralel cu lansarea Kadcyly (trastuzumab emtansine), toți profesioniștii din domeniul sănătății care pot prescrie, distribui sau administra Kadcyly (trastuzumab emtansine) și/sau Herceptin (trastuzumab) vor primi un pachet educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății (PDS). Acest pachet educațional PDS va conține următoarele:

- RCP pentru Kadcyly (trastuzumab emtansine)
- Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Informațiile PDS trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

1. Kadcyly (trastuzumab emtansine) este diferit față de alte medicamente care conțin trastuzumab, cum ar fi, Herceptin (trastuzumab) sau Enhertu (trastuzumab deruxtecan), cu substanțe active diferite, niciodată să nu fie utilizate alternativ.
2. Kadcyly (trastuzumab emtansine) NU este un medicament generic al medicamentului Herceptin (trastuzumab) și are proprietăți, indicații și doză diferite.
3. Kadcyly (trastuzumab emtansine) este un conjugat anticorp - medicament care conține trastuzumab – un anticorp umanizat IgG1 anti - HER2 și DM1 - un derivat maytansinoid inhibitor de microtubuli.
4. A nu se înlocui sau combina Kadcyly (trastuzumab emtansine) cu alte medicamente care conțin trastuzumab, cum ar fi Herceptin (trastuzumab) sau Enhertu (trastuzumab deruxtecan).
5. A nu se administra Kadcyly (trastuzumab emtansine) în asociere cu chimioterapie
6. A nu se administra Kadcyly (trastuzumab emtansine) la doze mai mari de 3,6 mg/kg, o dată la 3 săptămâni
7. Dacă este scrisă electronic o rețetă pentru Kadcyly (trastuzumab emtansine), este important să se asigure faptul că medicația prescrisă este trastuzumab emtansine și nu alte medicamente care conțin trastuzumab, cum ar fi Herceptin (trastuzumab) sau Enhertu (trastuzumab deruxtecan).
8. Atunci când se prescrie, se pregătește și se administrează soluția perfuzabilă Kadcyly (trastuzumab emtansine) la pacienți, trebuie să fie utilizate și verificate atât numele inventat Kadcyly cât și 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 și să se verifice etichetele de pe cutie și de pe flacon pentru a asigura faptul că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Kadcyly (trastuzumab emtansine) și nu alte medicamente care conțin trastuzumab, cum ar fi Herceptin (trastuzumab) sau Enhertu (trastuzumab deruxtecan).
10. O descriere a diferențelor esențiale dintre produsele Roche, Kadcyly (trastuzumab emtansine) Herceptin și Herceptin SC (trastuzumab) cu privire la indicație, doză, administrare și diferențele de ambalare.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kadcyla 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
trastuzumab emtansine

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(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 EXCIPIENȚILOR

Excipienți:
Acid succinic, hidroxid de sodiu, zaharoză, polisorbit 20.
A se citi prospectul înainte de utilizare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon a 100 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(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. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/885/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informațiilor 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 INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

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

Kadcyla 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
trastuzumab emtansine
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kadcyla 160 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
trastuzumab emtansine

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(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 EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

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

A se citi prospectul înainte de utilizare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon a 160 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(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. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/885/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informațiilor 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 INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

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

Kadcyla 160 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
trastuzumab emtansine
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

160 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Kadcyla 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă Kadcyla 160 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trastuzumab emtansine

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Kadcyla și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Kadcyla
3. Cum vi se administrează Kadcyla
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kadcyla
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kadcyla și pentru ce se utilizează

Ce este Kadcyla

Kadcyla conține substanța 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 țintă) numit receptorul 2 al factorului de creștere epidermal uman (HER2). HER2 se găsește în cantități mari pe suprafața anumitor celule canceroase, stimulând creșterea acestora. Atunci când trastuzumab se leagă de HER2 acesta poate opri dezvoltarea celulelor canceroase și să le determine să moară.
- DM1 – o substanță împotriva cancerului care devine activă atunci când Kadcyla intră în celulele canceroase.

Pentru ce se utilizează Kadcyla

Kadcyla se utilizează pentru tratarea pacienților adulți cu cancer de sân atunci când:

- celulele canceroase au pe suprafața lor multe proteine HER2 – medicul dumneavoastră va analiza celulele cancerului dumneavoastră pentru a identifica acest lucru.
- ați urmat deja un tratament cu medicamentul trastuzumab și cu un medicament cunoscut sub numele de taxan.
- cancerul s-a extins la suprafețele din jurul sânului sau la alte părți ale corpului dumneavoastră (a metastazat)
- cancerul nu s-a extins la alte părți ale corpului și urmează să vi se administreze tratament după intervenția chirurgicală (tratamentul după intervenția chirurgicală este denumit terapie adjuvantă).

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

Nu trebuie să vi se administreze Kadcyla

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

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

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte să vi se administreze Kadcyła dacă:

- ați avut vreodată o reacție gravă legată de perfuzie atunci când ați utilizat trastuzumab caracterizată prin simptome cum sunt înroșire a feței, frisoane, febră, scurtare a respirației, dificultăți de respirație, bătăi rapide ale inimii sau o scădere a tensiunii arteriale.
- urmați tratament cu medicamente care subțiază sângele (de exemplu warfarină, heparină).
- aveți antecedente de afecțiuni ale ficatului. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste de sânge înaintea tratamentului și în mod regulat, în timpul tratamentului pentru a verifica funcția ficatului.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să utilizați Kadcyła.

Urmărirea efectelor adverse

Tratamentul cu Kadcyła poate duce la agravarea unor afecțiuni sau la apariția reacțiilor adverse. Vezi punctul 4 pentru mai multe detalii despre ce reacții adverse pot apărea.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave în timp ce vi se administrează Kadcyła:

- **Probleme de respirație:** Kadcyła poate provoca probleme de respirație grave cum sunt dificultăți de respirație (fie la repaus, fie în timp ce efectuați orice fel de activitate) și tuse. Acestea pot fi semnele unor inflamații la nivelul plămânilor dumneavoastră, care pot fi grave și chiar fatale. Dacă veți dezvolta boli pulmonare medicul dumneavoastră vă poate opri tratamentul cu acest medicament.
- **Probleme la nivelul ficatului:** Kadcyła poate provoca inflamația sau deteriorarea celulelor ficatului care pot opri ficatul să funcționeze normal. Celulele ficatului inflamate sau afectate pot permite trecerea în circulația sângelui a unor anumite substanțe chimice (enzime hepatice), în cantități mai mari decât cele normale, rezultând valori crescute ale enzimelor hepatice la analizele de sânge. În cele mai multe cazuri nu veți avea simptome. Unele simptome pot fi îngălbenirea pielii și a albului ochilor (icter). Medicul dumneavoastră va face analize ale sângelui pentru a testa funcția ficatului înaintea tratamentului și în mod regulat în timpul tratamentului.
- Altă afecțiune rară care poate apărea la nivelul ficatului este o boală cunoscută sub numele de hiperplazie regenerativă nodulară (HRN). Această afecțiune produce schimbări în structura ficatului și poate schimba modul în care funcționează ficatul. În timp, acest lucru poate duce la apariția simptomelor cum sunt senzația 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:** Kadcyła poate slăbi mușchiul inimii. Atunci când mușchiul inimii este slab, pacienții pot dezvolta simptome cum sunt dificultăți de respirație la repaus sau în timpul somnului, dureri în piept, umflare a picioarelor sau brațelor și senzație de bătăi rapide sau neregulate ale inimii. Medicul dumneavoastră va verifica funcțiile inimii dumneavoastră înaintea tratamentului și în mod regulat în timpul tratamentului. Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre simptomele de mai sus.
- **Reacțiile legate de perfuzie sau reacții alergice:** Kadcyła poate provoca înroșire a feței, convulsii febrile, febră, probleme de respirație, tensiune arterială scăzută, bătăi rapide ale inimii, umflare bruscă a feței, a limbii sau dificultăți de înghițire, în timpul perfuziei sau după perfuzie în prima zi de tratament. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va verifica să vadă dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse. Dacă veți dezvolta o reacție, vă vor încetini sau opri

perfuzia și vă pot da un tratament pentru a reduce efectele secundare. Perfuzia poate fi reluată după ameliorarea simptomelor.

- **Sângerări:** Kadcyła poate să scadă numărul de trombocite din sânge. Trombocitele ajută la coagularea sângelui, astfel că pot apărea vânătăi sau sângerări neașteptate (cum sunt sângerări din nas, sângerări ale gingiilor). Medicul dumneavoastră vă va face regulat analize ale sângelui în cazul trombocitelor scăzute. Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice vânătăi sau sângerări neașteptate.
- **Probleme neurologice:** Kadcyła poate produce leziuni ale nervilor. Puteți simți senzație de tremurare, durere, amorțeală, senzație de mâncărime, diverse senzații la nivelul pielii, înțepături și furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru depistarea semnelor și simptomelor de apariție 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 Kadcyła s-a scurs în afara vasului de sânge. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Dacă Kadcyła 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).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus.

Copii și adolescenți

Kadcyła nu se recomandă la nicio persoană cu vârsta sub 18 ani. Aceasta deoarece nu există informații cu privire la modul în care acționează la această categorie de vârstă.

Kadcyła împreună cu alte medicamente

Spuneți-i medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați:

- orice medicamente pentru subțierea sângelui cum este warfarina sau cele care reduc formarea de cheaguri de sânge, de exemplu aspirina
- medicamente numite ketoconazol, itraconazol sau voriconazol pentru infecții fungice
- antibiotice numite claritromicină sau telitromicină pentru infecții
- 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 sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a vi se administra Kadcyła.

Sarcina

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

- Informați-vă medicul înainte de a utiliza Kadcyła dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil.
- Utilizați metode contraceptive eficiente pentru a evita să rămâneți gravidă în timp ce urmați tratament cu Kadcyła. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cele mai bune metode contraceptive potrivite pentru dumneavoastră.
- Trebuie să continuați să utilizați metode contraceptive timp de cel puțin 7 luni după ultima doză de Kadcyła. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe metodele dumneavoastră de contracepție.
- Pacienții de sex masculin sau partenerile de sex feminin ale acestora trebuie, de asemenea, să utilizeze metode contraceptive eficiente.

- Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Kadcyła, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Kadcyła. De asemenea, nu trebuie să alăptați timp de 7 luni după ultima perfuzie de Kadcyła. Nu se cunoaște dacă substanțele din Kadcyła trec în laptele matern. Discutați cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se așteaptă ca tratamentul cu Kadcyła să vă afecteze capacitatea de a conduce, de a merge cu bicicleta sau de a folosi instrumente sau utilaje. Dacă manifestați înroșire a feței, tremurături, febră, probleme de respirație, tensiune arterială scăzută sau bătăi rapide ale inimii (reacții legate de perfuzie), vedere încețoșată, oboseală, dureri de cap sau amețeli, nu conduceți, nu mergeți cu bicicleta, nu folosiți instrumente sau utilaje până când acestea dispar.

Informații importante despre celelalte componente ale Kadcyła

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

Kadcyła 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

Kadcyła 160 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament conține 1,7 mg de polisorbit 20 în fiecare flacon, echivalentul a 0,21 mg/ml.

Polisorbații pot cauza reacții alergice. Spuneți medicului dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum vi se administrează Kadcyła

Kadcyła 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 Kadcyła 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. Veți fi supravegheat de către un medic sau o asistentă medicală în timpul administrării perfuziei și cel puțin 90 de minute după administrarea primei doze, pentru depistarea oricărei reacții adverse.
- Dacă prima perfuzie este bine tolerată, perfuzia de la următoarea vizită poate fi administrată pe o durată de 30 de minute. Veți fi supravegheat de către un medic sau o asistentă medicală în timpul administrării perfuziei și cel puțin 30 minute după administrarea dozei, pentru depistarea oricărei reacții adverse.
- Numărul total de perfuzii care vi se va administra depinde de modul în care răspundeți la tratament și de indicația terapeutică pentru care sunteți tratat.
- Dacă prezentați reacții adverse, medicul dumneavoastră poate decide să continue tratamentul dar la o doză mai redusă, să amâne următoarea doză sau să întrerupă tratamentul.

Dacă uitați să utilizați Kadcyła

Dacă uitați sau pierdeți programarea pentru administrarea Kadcyła, faceți o altă programare cât mai curând posibil. Nu așteptați până la următoarea vizită planificată.

Dacă încetați să utilizați Kadcyła

Nu întrerupeți tratamentul cu acest medicament fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

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

4. Reacții adverse posibile

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

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale imediat, dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave.

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

- Kadcyła poate provoca inflamația 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 Kadcyła, valorile enzimelor hepatice sunt crescute ușor și temporar, nu produc simptome și nu afectează funcția ficatului.
- Vânătași sau sângerări neașteptate (cum sunt sângerări din nas).
- Senzație de tremurături, durere, amorțeală, senzație de mâncărime, diverse senzații la nivelul pielii, înțepături și furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor. Aceste simptome pot indica leziuni ale nervilor.

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

- Înroșire a feței, convulsii febrile, probleme de respirație, tensiune arterială scăzută sau bătăi rapide ale inimii în timpul administrării perfuziei sau în primele 24 de ore după perfuzie - acestea sunt numite reacții legate de perfuzie.
- Pot apărea probleme ale inimii. Cei mai mulți pacienți nu vor avea simptome de la problemele inimii. În cazul în care apar simptome, acestea pot fi observate ca tuse, scurtare a respirației în repaus sau în timpul somnului în poziție întinsă, durere în piept și umflare a gleznelor sau brațelor, o senzație de bătăi neregulate sau rapide ale inimii.

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

- Inflamația la nivelul plămânilor poate provoca probleme de respirație, cum sunt scurtare a respirației (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 inflamație a țesutului pulmonar.
- Pot apărea reacții alergice și cei mai mulți pacienți vor avea simptome ușoare, cum sunt mâncărimi sau senzație de apăsare în piept. În cazurile mai severe pot apărea umflare a feței sau limbii, dificultăți de înghițire sau dificultăți de respirație.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

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

Cu frecvență necunoscută:

- Dacă soluția perfuzabilă de Kadcyła 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.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave de mai sus.

Alte reacții adverse includ

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

- scădere a numărului de celule roșii din sânge (evidențiată în testele de sânge)
- stare de rău (vărsături)
- diaree
- gură uscată
- infecții la nivelul tractului urinar
- constipație
- durere de stomac
- tuse

- scurtare a respirației
- inflamație a mucoasei bucale
- tulburări ale somnului
- dureri musculare sau articulare
- febră
- dureri de cap
- senzație de oboseală
- slăbiciune

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- frisoane sau simptome asemănătoare gripei
- scădere a concentrației de potasiu (evidențiată în testele de sânge)
- erupții pe piele
- scădere a numărului de celule albe din sânge (evidențiată în testele de sânge)
- ochi uscați, lăcrimare a ochilor sau vedere încețoșată
- infectare sau înroșire a ochilor
- indigestie
- umflare a picioarelor și/sau mâinilor
- sângerări ale gingiilor
- creștere a tensiunii arteriale
- senzație de amețală
- modificări ale gustului
- mâncărime
- tulburări de memorie
- cădere a părului
- reacție mână-picior la nivelul pielii (sindrom eritrodiestezic palmo-plantar)
- afecțiuni ale unghiilor

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

- O altă afecțiune care poate fi cauzată de Kadcyła este o boală cunoscută sub numele de hiperplazie regenerativă nodulară a ficatului. Această afecțiune produce schimbări în structura ficatului. În ficatul pacienților se dezvoltă mai mulți noduli care pot schimba modul în care funcționează ficatul. În timp, acest lucru poate duce la apariția simptomelor cum sunt senzație 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 soluția perfuzabilă Kadcyła se scurge în zona din jurul locului de administrare a perfuziei, se poate dezvolta sensibilitate sau înroșire a pielii sau umflare la locul perfuziei.

Dacă manifestați orice reacții adverse după ce tratamentul cu Kadcyła a fost întrerupt, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală și spuneți-le că ați fost tratat cu Kadcyła.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Kadcyła

Kadcyła va fi păstrată de către profesioniștii din domeniul sănătății în spitale sau clinici.

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați 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 soluție perfuzabilă, Kadcyła este stabilă timp de până la 24 ore la o temperatură de 2 °C până la 8 °C și apoi trebuie aruncată.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kadcyła

- Substanța activă este trastuzumab emtansine.
- Kadcyła 100 mg: 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.
- Kadcyła 160 mg: 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.
- Celelalte componente sunt acid succinic, hidroxid de sodiu (a se vedea punctul 2 “Informații importante despre celelalte componente ale Kadcyła”), zaharoză și polisorbit 20.

Cum arată Kadcyła și conținutul ambalajului

- Kadcyła este o pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape alb, pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, prezentată în flacoane din sticlă.
- Kadcyła este disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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 informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

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 și administrat este Kadcyła (trastuzumab emtansine) și nu alte medicamente care conțin trastuzumab (de exemplu, trastuzumab sau trastuzumab deruxtecan).

Kadcyła trebuie reconstituită și diluată de către profesioniștii din domeniul sănătății și administrată ca perfuzie intravenoasă. Nu se administrează prin injecție intravenoasă rapidă sau *bolus*.

Păstrați întotdeauna acest medicament în frigider, în ambalajul original, la o temperatură de 2 °C – 8 °C. Un flacon de Kadcyła reconstituit cu apă pentru preparate injectabile (nefurnizat) este stabil pentru 24 de ore la 2 °C – 8 °C după reconstituire și nu trebuie înghețat.

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

Soluția reconstituită de Kadcyła 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 soluție 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.

Instrucțiuni pentru reconstituire

- **Kadcyła 100 mg:** utilizând o seringă sterilă, se injectează lent 5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile în flaconul de 100 mg trastuzumab emtansine.
- **Kadcyła 160 mg:** utilizând o seringă sterilă, se injectează lent 8 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile în flaconul de 160 mg trastuzumab emtansine.
- Rotiți ușor flaconul până la dizolvare completă. Nu agitați.

Soluția reconstituită trebuie examinată vizual înainte de administrare pentru a identifica particule și modificări de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie lipsită de particule vizibile, limpede până la ușor opalescentă. Culoarea soluției reconstituite trebuie să fie incoloră până la maro pal. Nu utilizați soluția reconstituită dacă aceasta este tulbură sau are o culoare modificată.

Aruncați orice cantitate neutilizată. Medicamentul reconstituit nu conține conservanți și este recomandat pentru o administrare unică.

Instrucțiuni pentru diluare

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

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Doza totală care trebuie administrată} = (\text{greutatea corporală (kg)} \times \text{doza (mg/kg)})}{20 \text{ (mg/ml, concentrația soluției reconstituite)}}$$

Cantitatea necesară de soluție trebuie extrasă din flacon și adăugată într-o pungă de perfuzie, care conține 250 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Nu se utilizează soluție de glucoză (5%). Soluția 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 soluție 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 congelați sau agitați perfuzia pe perioada de păstrare. Dacă este diluat în condiții aseptice, poate fi păstrat pentru o perioadă de până la 24 ore la o temperatură de 2 °C – 8 °C.