

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kadcyla 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Kadcyla 160 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Kadcyla 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Jedna injekčná liekovka prášku na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 100 mg trastuzumab emtanzinu. Po rekonštitúcii obsahuje jedna liekovka s 5 ml roztoku 20 mg/ml trastuzumab emtanzinu (pozri časť 6.6).

Kadcyla 160 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Jedna injekčná liekovka prášku na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 160 mg trastuzumab emtanzinu. Po rekonštitúcii obsahuje jedna liekovka s 8 ml roztoku 20 mg/ml trastuzumab emtanzinu (pozri časť 6.6).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá 100 mg injekčná liekovka obsahuje 1,38 mg sodíka a 1,1 mg polysorbátu 20.

Každá 160 mg injekčná liekovka obsahuje 2,24 mg sodíka a 1,7 mg polysorbátu 20.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

Trastuzumab emtanzin je konjugát protilátky a liečiva, ktorý obsahuje trastuzumab, humanizovanú monoklonálnu protilátku IgG1 vytvorenú cicavčou (vaječník čínskeho škrečka) kultúrou bunkovej suspenzie, kovalentne viazaný na DM1, inhibítor mikrotubulov, prostredníctvom stabilného tioéterového linkera MCC (4-[N-maleimidometyl] cyklohexán-1-karboxylát).

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok .

Biely až takmer biely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Včasný karcinóm prsníka (EBC)

Kadcyla, v monoterapii, je indikovaná na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s HER2-pozitívnym včasným karcinómom prsníka (early breast cancer, EBC), ktorí majú reziduálne invazívne ochorenie v prsníku a/alebo v lymfatických uzlinách po neoadjuvantnej liečbe na báze taxánu a HER2-cielenej liečbe.

Metastatický karcinóm prsníka (MBC)

Kadcyla, v monoterapii, je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s HER2-pozitívnym, neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka (metastatic breast cancer, MBC), ktorí boli predtým liečení trastuzumabom a taxánom, samostatne alebo v kombinácii:

- pacienti boli predtým liečení na lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie alebo
- u nich došlo k recidíve ochorenia počas adjuvantnej liečby alebo v priebehu šiestich mesiacov po ukončení adjuvantnej liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Kadcylu má predpisovať iba lekár a má sa podávať vo forme intravenózneho infúzie pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka, ktorý má skúsenosti s liečbou onkologických pacientov (t. j. je pripravený zvládnuť alergické/anafylaktické reakcie na infúziu, ktorá sa má podávať v prostredí, kde je okamžite k dispozícii úplné vybavenie na resuscitáciu (pozri časť 4.4)).

Pacienti liečení trastuzumab emtanzinom majú mať HER2-pozitívny stav nádoru, definovaný ako skóre 3 + pomocou imunohistochemie (IHC) alebo pomer $\geq 2,0$ pomocou hybridizácie *in situ* (ISH) alebo pomocou fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH), hodnotené *in vitro* diagnostickou zdravotníckou pomôckou (In Vitro Diagnostic - IVD) označenou značkou CE. Ak IVD označený CE nie je k dispozícii, stav HER2 sa má testovať alternatívnym validovaným testom.

Aby sa predišlo zámene liekov, je dôležité skontrolovať etikety na injekčných liekvočkách, aby sa zabezpečilo, že liek, ktorý sa pripravuje a podáva, je Kadcyla (trastuzumab emtanzin) a nie iný liek obsahujúci trastuzumab (napr. trastuzumab alebo trastuzumab deruxtekan).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka trastuzumab emtanzinu je 3,6 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná ako intravenózna infúzia každé 3 týždne (21-dňový cyklus).

Úvodná dávka sa má podávať vo forme 90-minútovej intravenózneho infúzie. Je potrebné pozorovať pacientov počas infúzie a minimálne počas 90 minút po prvej infúzii, či sa u nich nevyskytnú horúčka, zimnica alebo iné reakcie súvisiace s infúziou. Miesto infúzie sa má starostlivo sledovať počas podávania kvôli novej subkutánnej infiltrácii. V sledovaní po uvedení lieku na trh sa po extravazácii vyskytli prípady neskorého epidermálneho poškodenia alebo nekrózy (pozri časti 4.4 a 4.8).

Ak bola predchádzajúca infúzia dobre tolerovaná, ďalšie dávky trastuzumab emtanzinu sa môžu podávať vo forme 30-minútových infúzií. Je potrebné pozorovať pacientov počas infúzie a minimálne počas 30 minút po infúzii.

Rýchlosť infúzie trastuzumab emtanzinu sa má znížiť alebo podávanie prerušiť, ak sa u pacienta objavia symptómy súvisiace s infúziou (pozri časti 4.4 a 4.8). V prípade život ohrozujúcich infúzijských reakcií sa má trastuzumab emtanzin vysadiť.

Dĺžka trvania liečby

Včasný karcinóm prsníka (EBC)

Pacienti majú dostávať liečbu počas celkovo 14 cyklov, pokiaľ nedôjde k recidíve ochorenia alebo k vzniku nevládnuteľnej toxicity.

Metastatický karcinóm prsníka (MBC)

Pacienti majú dostávať liečbu až do progresie ochorenia alebo do vzniku nevládnuteľnej toxicity.

Úprava dávky

Liečba symptomatických nežiaducich reakcií si môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby, zníženie dávky alebo vysadenie liečby trastuzumab emtanzinom podľa návodu v texte a v tabuľkách 1 a 2.

Dávka trastuzumab emtanzinu sa nemá znovu zvyšovať po znížení dávky.

Tabuľka 1 Schéma zníženia dávky

Schéma zníženia dávky (Úvodná dávka je 3,6 mg/kg)	Dávka, ktorá sa má podať
Prvé zníženie dávky	3 mg/kg
Druhé zníženie dávky	2,4 mg/kg
Potreba ďalšieho zníženia dávky	Liečbu vysaďte

Tabuľka 2 Návod na úpravu dávky

Úprava dávok u pacientov s EBC		
Nežiaduca reakcia	Závažnosť	Úprava liečby
Trombocytopénia	2. - 3. stupeň v deň plánovaného podania lieku (25 000 až < 75 000/mm ³)	Nepodávajte trastuzumab emtanzin, kým sa počet krvných doštičiek neupraví na ≤ 1. stupeň (≥ 75 000/mm ³), a potom ho znovu začnite podávať v dávke rovnakej úrovne. Ak je u pacienta potrebné dvakrát odložiť podanie dávky z dôvodu trombocytopénie, zvážte zníženie dávky o jednu úroveň.
	4. stupeň kedykoľvek < 25 000/mm ³	Nepodávajte trastuzumab emtanzin, kým sa počet krvných doštičiek neupraví na ≤ 1. stupeň (≥ 75 000/mm ³), a potom ho znovu začnite podávať v dávke zníženej o jednu úroveň.
Zvýšená hladina alaníntransaminázy (ALT)	2. - 3. stupeň (> 3,0-násobok až ≤ 20-násobok ULN v deň plánovaného podania lieku)	Nepodávajte trastuzumab emtanzin, kým sa hladina ALT neupraví na ≤ 1. stupeň, a potom ho znovu začnite podávať v dávke zníženej o jednu úroveň.
	4. stupeň (> 20-násobok ULN kedykoľvek)	Vysaďte liečbu trastuzumab emtanzinom.
Zvýšená hladina aspartáttransaminázy (AST)	2. stupeň (> 3,0-násobok až ≤ 5-násobok ULN v deň plánovaného podania lieku)	Nepodávajte trastuzumab emtanzin, kým sa hladina AST neupraví na ≤ 1. stupeň, a potom ho znovu začnite podávať v dávke rovnakej úrovne.
	3. stupeň (> 5-násobok až ≤ 20-násobok ULN v deň plánovaného podania lieku)	Nepodávajte trastuzumab emtanzin, kým sa hladina AST neupraví na ≤ 1. stupeň, a potom ho znovu začnite podávať v dávke zníženej o jednu úroveň.
	4. stupeň > 20-násobok ULN kedykoľvek)	Vysaďte liečbu trastuzumab emtanzinom.
Hyperbilirubinémia	TBILI > 1,0-násobok až ≤ 2,0-násobok ULN v deň plánovaného podania lieku	Nepodávajte trastuzumab emtanzin, kým sa hladina celkového bilirubínu neupraví na ≤ 1,0-násobok ULN, a potom ho znovu začnite podávať v dávke zníženej o jednu úroveň.
	TBILI > 2-násobok ULN kedykoľvek	Vysaďte liečbu trastuzumab emtanzinom.

Úprava dávok u pacientov s EBC		
Nežiaduca reakcia	Závažnosť	Úprava liečby
Liekmi indukované poškodenie pečene (drug induced liver injury, DILI)	Hladiny sérových transamináz > 3-násobok ULN a zároveň hladina celkového bilirubínu > 2-násobok ULN	Natrvalo vysaďte liečbu trastuzumab emtanzinom, ak neexistuje iná pravdepodobná príčina vzostupu hladín pečenej enzýmov a bilirubínu, napr. metastáza v pečeni alebo súbežne podávaný liek.
Nodulárna regeneratívna hyperplázia (NRH)	Všetky stupne	Natrvalo vysaďte liečbu trastuzumab emtanzinom.
Periférna neuropatia	3. - 4. stupeň	Nepodávajte trastuzumab emtanzin, kým nedôjde k úprave stavu na ≤ 2. stupeň.
Dysfunkcia ľavej komory	LVEF < 45 %	Nepodávajte trastuzumab emtanzin. Zopakujte vyšetrenie LVEF v priebehu 3 týždňov. Ak sa potvrdí hodnota LVEF < 45 %, vysaďte liečbu trastuzumab emtanzinom.
	LVEF 45 % až < 50 % a absolútny pokles ≥ 10 % v porovnaní s východiskovou hodnotou*	Nepodávajte trastuzumab emtanzin. Zopakujte vyšetrenie LVEF v priebehu 3 týždňov. Ak hodnota LVEF zostane < 50 % a absolútny pokles sa neupraví na < 10 % v porovnaní s východiskovou hodnotou, vysaďte liečbu trastuzumab emtanzinom.
	LVEF 45 % až < 50 % a absolútny pokles < 10 % v porovnaní s východiskovou hodnotou*	Pokračujte v liečbe trastuzumab emtanzinom. Zopakujte vyšetrenie LVEF v priebehu 3 týždňov.
	LVEF ≥ 50 %	Pokračujte v liečbe trastuzumab emtanzinom.
Srdcové zlyhávanie	Symptomatické CHF, LVSD 3. - 4. stupňa alebo srdcové zlyhávanie 3. - 4. stupňa alebo srdcové zlyhávanie 2. stupňa sprevádzané hodnotou LVEF < 45 %	Vysaďte liečbu trastuzumab emtanzinom.
Pľúcna toxicita	Intersticiálna choroba pľúc (interstitial lung disease, ILD) alebo pneumonitída	Natrvalo vysaďte liečbu trastuzumab emtanzinom.
Radičná pneumonitída	2. stupeň	Vysaďte liečbu trastuzumab emtanzinom, ak príznaky neustúpia po štandardnej liečbe.
	3. - 4. stupeň	Vysaďte liečbu trastuzumab emtanzinom.

Úpravy dávok u pacientov s MBC		
Nežiaduca reakcia	Závažnosť	Úprava liečby
Trombocytopenia	3. stupeň (25 000 až < 50 000/mm ³)	Nepodávajte trastuzumab emtanzin, kým sa počet krvných doštičiek neupraví na ≤ 1. stupeň (≥ 75 000/mm ³), a potom ho znovu začnite podávať v dávke rovnakej úrovne.
	4. stupeň (< 25 000/mm ³)	Nepodávajte trastuzumab emtanzin, kým sa počet krvných doštičiek neupraví na ≤ 1. stupeň (≥ 75 000/mm ³), a potom ho znovu začnite podávať v dávke zníženej o jednu úroveň.
Zvýšené hladiny transamináz (AST/ALT)	2. stupeň (> 2,5-násobok až ≤ 5-násobok ULN)	Pokračujte v liečbe rovnakou dávkou.
	3. stupeň (> 5-násobok až ≤ 20-násobok ULN)	Nepodávajte trastuzumab emtanzin, kým sa hladina AST/ALT neupraví na ≤ 2. stupeň, a potom ho znovu začnite podávať v dávke zníženej o jednu úroveň.
	4. stupeň (> 20-násobok ULN)	Vysaďte liečbu trastuzumab emtanzinom.
Hyperbilirubinemia	2. stupeň (> 1,5-násobok až ≤ 3-násobok ULN)	Nepodávajte trastuzumab emtanzin, kým sa hladina celkového bilirubínu neupraví na ≤ 1. stupeň, a potom ho znovu začnite podávať v dávke rovnakej úrovne.
	3. stupeň (> 3-násobok až ≤ 10-násobok ULN)	Nepodávajte trastuzumab emtanzin, kým sa hladina celkového bilirubínu neupraví na ≤ 1. stupeň, a potom ho znovu začnite podávať v dávke zníženej o jednu úroveň.
	4. stupeň (> 10-násobok ULN)	Vysaďte liečbu trastuzumab emtanzinom.
Liekmi indukované poškodenie pečene (drug induced liver injury, DILI)	Hladiny sérových transamináz > 3-násobok ULN a zároveň hladina celkového bilirubínu > 2-násobok ULN	Natrvalo vysaďte liečbu trastuzumab emtanzinom, ak neexistuje iná pravdepodobná príčina vzostupu hladín pečenej enzýmov a bilirubínu, napr. metastáza v pečeni alebo súbežne podávaný liek.
Nodulárna regeneratívna hyperplázia (NRH)	Všetky stupne	Natrvalo vysaďte liečbu trastuzumab emtanzinom.

Úpravy dávok u pacientov s MBC		
Nežiaduca reakcia	Závažnosť	Úprava liečby
Dysfunkcia ľavej komory	Symptomatické CHF	Vysaďte liečbu trastuzumab emtanzinom.
	LVEF < 40 %	Nepodávajte trastuzumab emtanzin. Zopakujte vyšetrenie LVEF v priebehu 3 týždňov. Ak sa potvrdí hodnota LVEF < 40 %, vysaďte liečbu trastuzumab emtanzinom.
	LVEF 40 % až ≤ 45 % a absolútny pokles o ≥ 10 % v porovnaní s východiskovou hodnotou	Nepodávajte trastuzumab emtanzin. Zopakujte vyšetrenie LVEF v priebehu 3 týždňov. Ak sa absolútny pokles hodnoty LVEF neupraví na < 10 % v porovnaní s východiskovou hodnotou, vysaďte liečbu trastuzumab emtanzinom.
	LVEF 40 % až ≤ 45 % a absolútny pokles o < 10 % v porovnaní s východiskovou hodnotou	Pokračujte v liečbe trastuzumab emtanzinom. Zopakujte vyšetrenie LVEF v priebehu 3 týždňov.
	LVEF > 45 %	Pokračujte v liečbe trastuzumab emtanzinom.
Periférna neuropatia	3. - 4. stupeň	Nepodávajte trastuzumab emtanzin, kým nedôjde k úprave stavu na ≤ 2. stupeň.
Pľúcna toxicita	Intersticiálna choroba pľúc (interstitial lung disease, ILD) alebo pneumonitída	Natrvalo vysaďte liečbu trastuzumab emtanzinom.

ALT = alaníntransamináza; AST = aspartátaminotransferáza, CHF = kongestívne srdcové zlyhávanie (congestive heart failure), LVEF = ejekčná frakcia ľavej komory (left ventricular ejection fraction), LVSD = systolická dysfunkcia ľavej komory (left ventricular systolic dysfunction), TBILI = celkový bilirubín (total bilirubin), ULN = horná hranica referenčného rozpätia (upper limit of normal)

* Pred začiatkom liečby trastuzumab emtanzinom.

Oneskorenie alebo vynechanie dávky

Ak sa vynechá plánovaná dávka, má sa podať čo najskôr; bez čakania do ďalšieho plánovaného cyklu. Schéma podávania sa má upraviť, aby sa medzi dávkami udržal 3-týždňový interval. Ďalšia dávka sa má podať podľa odporúčaní pre dávkovanie uvedených vyššie.

Periférna neuropatia

Trastuzumab emtanzin sa má dočasne vysadiť u pacientov s periférnou neuropatiou 3. alebo 4. stupňa až do úpravy na ≤ 2. stupeň. Pri opakovanom nasadení liečby sa má zvážiť zníženie dávky podľa schémy pre zníženie dávky (pozri tabuľku 1).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky. Na stanovenie bezpečnosti a účinnosti u pacientov vo veku ≥ 75 rokov neexistujú dostatočné údaje z dôvodu obmedzených údajov v tejto podskupine. U pacientov vo veku ≥ 65 rokov však analýza podskupiny 345 pacientov zo štúdie MO28231 preukázala tendenciu vyššej incidencie nežiaducich udalostí 3., 4. a 5. stupňa, závažných nežiaducich udalostí a nežiaducich udalostí vedúcich k ukončeniu/prerušeniu liečby, ale s podobnou incidenciou nežiaducich udalostí 3. stupňa a vyššie, klasifikovaných ako súvisiace s liečbou.

Populačná farmakokinetická analýza naznačuje, že vek nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku trastuzumab emtanzinu (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebné upraviť úvodnú dávku (pozri časť 5.2). Potenciálnu potrebu úpravy dávky u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nie je možné stanoviť z dôvodu nedostatočných údajov a preto sa pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek majú starostlivo sledovať.

Porucha funkcie pečene

Úprava začiatkovej dávky u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná. Trastuzumab emtanzin nebol skúšaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. Liečba pacientov s poruchou funkcie pečene sa má pozorne sledovať z dôvodu známej hepatotoxicity pozorovanej pri trastuzumab emtanzine (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené, pretože použitie sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu karcinóm prsníka.

Spôsob podávania

Kadcyla je určená na intravenózne podanie. Trastuzumab emtanzin musí rozpustiť, riediť a podávať vo forme intravenóznej infúzie zdravotnícky pracovník. Liek sa nesmie podávať vo forme intravenóznej injekcie alebo bolusovej injekcie.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Aby sa predišlo zámene liekov, je dôležité skontrolovať etikety na injekčných liekovičkách, aby sa zabezpečilo, že liek, ktorý sa pripravuje a podáva, je Kadcyla (trastuzumab emtanzin) a nie iný liek obsahujúci trastuzumab (napr. trastuzumab alebo trastuzumab deruxtekan).

Trombocytopénia

Trombocytopénia alebo znížený počet krvných doštičiek bol často hlásený v súvislosti s liečbou trastuzumab emtanzinom a bola to najčastejšia nežiaduca reakcia vedúca k vysadeniu liečby, k zníženiu dávky a k prerušeniu podávania dávky (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách bola incidencia a závažnosť trombocytopénie vyššia u ázijských pacientov (pozri časť 4.8).

Odporúča sa sledovanie počtu krvných doštičiek, a to pred každou dávkou trastuzumab emtanzinu. Pacientov s trombocytopéniou ($\leq 100\,000/\text{mm}^3$) a pacientov na antikoagulačnej liečbe (napr. warfarín, heparín, nízkomolekulárne heparíny) je potrebné starostlivo sledovať počas liečby trastuzumab emtanzinom. Trastuzumab emtanzin sa neskúmal u pacientov s počtom krvných doštičiek $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ pred začatím liečby. V prípade zníženého počtu krvných doštičiek na 3. alebo vyšší stupeň ($< 50\,000/\text{mm}^3$) nepodávajte trastuzumab emtanzin, kým sa počet krvných doštičiek neupraví na 1. stupeň ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) (pozri časť 4.2).

Krvácanie

V súvislosti s liečbou trastuzumab emtanzinom boli hlásené prípady krvácania vrátane hemorágie centrálneho nervového systému, respiračnej a gastrointestinálnej hemorágie. Niektoré z týchto prípadov krvácania mali fatálne následky. V niektorých pozorovaných prípadoch mali pacienti trombocytopéniu, alebo užívali aj antikoagulačnú alebo antiagregačnú liečbu; v iných prípadoch neboli známe ďalšie rizikové faktory. Je potrebné byť opatrní a zväziť dodatočné sledovanie v prípade, ak je konkomitantná liečba z lekárskeho hľadiska nevyhnutná.

Hepatotoxicita

Hepatotoxicita, hlavne vo forme asymptomatických nárastov koncentrácií sérových transamináz (transaminitída 1. - 4. stupňa), sa pozorovala počas liečby trastuzumab emtanzinom v klinických štúdiách (pozri časť 4.8). Zvýšenie hladiny transamináz bolo zvyčajne prechodné s najväčším zvýšením 8. deň po podaní liečby a následnou úpravou na 1. alebo nižší stupeň pred ďalším cyklom. Bol pozorovaný aj kumulatívny účinok na transaminázy (podiel pacientov s abnormalitami ALT/AST 1. - 2. stupňa sa zvyšuje v nasledujúcich cykloch).

U pacientov so zvýšenými hladinami transamináz klesli hladiny vo väčšine prípadov na 1. stupeň alebo na normálnu hodnotu v priebehu 30 dní od poslednej dávky trastuzumab emtanzinu (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených trastuzumab emtanzinom sa pozorovali závažné hepatobiliárne poruchy vrátane nodulárnej regeneratívnej hyperplázie (NRH) pečene, pričom niektoré mali fatálny následok z dôvodu poškodenia pečene spôsobeného liekom. Diagnostika pozorovaných prípadov mohla byť skomplikovaná súbežnými ochoreniami a/alebo súbežne podávanými liekmi so známym hepatotoxickým potenciálom.

Pred začiatkom liečby a pred každou dávkou má byť sledovaná funkcia pečene. Pacienti s východiskovým zvýšením ALT (napr. z dôvodu pečenej metastázy) môžu byť náchylní na poškodenie pečene s vyšším rizikom pečenej udalosti 3. - 5. stupňa alebo na zvýšenie hodnôt testu pečenej funkcie. Zníženia dávky alebo vysadenie z dôvodu zvýšených sérových transamináz a celkového bilirubínu sú uvedené v časti 4.2.

U pacientov liečených trastuzumab emtanzinom boli z biopsií pečene identifikované prípady nodulárnej regeneratívnej hyperplázie (NRH) pečene. NRH je zriedkavé ochorenie pečene charakterizované rozšírenou benígnou transformáciou pečenej parenchýmy na malé regeneratívne noduly; NRH môže viesť k ne-cirhotickej portálnej hypertenzii. Diagnózu NRH možno potvrdiť len histopatologicky. NRH sa má vziať do úvahy u všetkých pacientov s klinickými príznakmi portálnej hypertenzie a/alebo s ochorením podobným cirhóze pozorovanom na snímke počítačovej tomografie (computed tomography, CT) pečene, ale s normálnymi hodnotami transamináz a bez iných prejavov cirhózy. Po diagnostike NRH sa musí liečba trastuzumab emtanzinom natrvalo vysadiť.

Trastuzumab emtanzin sa neskúmal u pacientov s hladinami sérových transamináz > 2,5-násobok ULN alebo s hladinou celkového bilirubínu > 1,5-násobok ULN pred začatím liečby. Liečba pacientov s hladinami sérových transamináz > 3-násobok ULN a zároveň s hladinou celkového bilirubínu > 2-násobok ULN sa má natrvalo vysadiť. Pri liečbe pacientov s poruchou funkcie pečene je nutná opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2).

Neurotoxicita

V klinických štúdiách s trastuzumab emtanzinom sa zaznamenala periférna neuropatia, predovšetkým 1. stupňa a prevažne zmyslová. Z klinických štúdií boli vylúčení pacienti s MBC \geq 3. stupňom a pacienti s EBC \geq 2. stupňom periférnej neuropatie pri vstupe do štúdie. Liečba trastuzumab emtanzinom sa má dočasne prerušiť u pacientov s periférnou neuropatiou 3. alebo 4. stupňa až do ústupu symptómov alebo zlepšenia na \leq 2. stupeň. Pacienti sa majú priebežne klinicky sledovať kvôli príznakom/prejavom neurotoxicity.

Dysfunkcia ľavej komory

U pacientov liečených trastuzumab emtanzinom je zvýšené riziko rozvoja dysfunkcie ľavej komory. U pacientov liečených trastuzumab emtanzinom sa pozorovala ejekčná frakcia ľavej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF) < 40 %, a preto je potenciálnym rizikom symptomatické kongestívne zlyhávanie srdca (congestive heart failure, CHF) (pozri časť 4.8). Medzi všeobecné rizikové faktory pre srdcové udalosti a faktory identifikované v adjuvantných štúdiách s karcinómom prsníka liečeným trastuzumabom patrí pokročilý vek (> 50 rokov), nízke východiskové hodnoty LVEF (< 55 %), nízke hladiny LVEF pred alebo po použití paklitaxelu ako adjuvantnej liečby, predchádzajúce alebo súbežné podávanie antihypertenzív, predchádzajúca liečba antracyklínom a vysoké BMI (> 25 kg/m²).

Štandardné vyšetrenie funkcie srdca (echokardiogram alebo rádionuklidová ventrikulografia MUGA (*multigated acquisition*)) sa má vykonať pred začatím liečby a tiež počas liečby v pravidelných intervaloch (napr. každé tri mesiace). Dávka sa má odložiť alebo liečba sa má podľa potreby vysadiť v prípadoch dysfunkcie ľavej komory (pozri časť 4.2). V klinických štúdiách mali pacienti východiskovú LVEF \geq 50 %. Pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhávania srdca (CHF), závažnej srdcovej arytmie vyžadujúcej liečbu, s anamnézou infarktu myokardu alebo nestabilnej angíny pectoris v priebehu 6 mesiacov od randomizácie alebo súčasnou pokojovou dýchavičnosťou z dôvodu pokročilej malignity, boli vylúčení z klinických štúdií. V observačnej štúdii (BO39807) u pacientov s MBC s východiskovou LVEF 40 - 49 % z bežnej klinickej praxe boli pozorované prípady poklesu LVEF o > 10 % oproti východiskovým hodnotám a/alebo CHF. Rozhodnutie podať trastuzumab emtanzin pacientom s MBC s nízkou LVEF sa musí urobiť len po starostlivom vyhodnotení rizika a prínosu a u týchto pacientov sa musí starostlivo sledovať funkcia srdca (pozri časť 4.8).

Plúcna toxicita

V klinických štúdiách s trastuzumab emtanzinom sa zaznamenali prípady intersticiálnej choroby pľúc (interstitial lung disease, ILD) vrátane pneumonitídy, ktoré niekedy vedli k syndrómu akútnej respiračnej tiesne alebo k fatálnemu následku (pozri časť 4.8). Medzi prejavy a príznaky patrí dýchavičnosť, kašeľ, vyčerpanosť a pľúcne infiltráty.

U pacientov, u ktorých bola diagnostikovaná ILD alebo pneumonitída, sa odporúča natrvalo vysadiť trastuzumab emtanzin. Výnimkou je radiačná pneumonitída objavujúca sa počas adjuvantnej liečby, kedy sa má trastuzumab emtanzin natrvalo vysadiť, ak ide o radiačnú pneumonitídu \geq 3. stupňa alebo radiačnú pneumonitídu 2. stupňa, ktorá nereaguje na štandardnú liečbu (pozri časť 4.2).

Pacienti s dýchavičnosťou v pokoji v dôsledku komplikácií pokročilého nádorového ochorenia či pridružených ochorení a ktorí súbežne podstupujú ožarovanie pľúc, môžu mať zvýšené riziko pľúcnych udalostí.

Reakcie súvisiace s infúziou

Liečba trastuzumab emtanzinom sa neskúmala u pacientov, u ktorých bola liečba trastuzumabom natrvalo vysadená z dôvodu reakcií súvisiacich s infúziou (infusion-related reactions, IRR); u týchto pacientov sa liečba neodporúča. Pacienti sa majú starostlivo sledovať kvôli reakciám súvisiacim s infúziou, a to najmä počas prvej infúzie.

Zaznamenali sa reakcie súvisiace s infúziou (z dôvodu uvoľnenia cytokínov), ktoré sú charakterizované jedným alebo viacerými z nasledujúcich príznakov: sčervenanie, zimnica, pyrexia, dýchavičnosť, hypotenzia, sipot, bronchospazmus a tachykardia. Vo všeobecnosti tieto príznaky nie sú závažné (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov tieto reakcie ustúpili v priebehu niekoľkých hodín až jedného dňa po ukončení infúzie. Liečba sa má prerušiť u pacientov so závažnými IRR až do ústupu prejavov a symptómov. Pri zvažovaní opakovanej liečby treba vychádzať z klinického posúdenia závažnosti reakcie. Liečba sa musí natrvalo vysadiť v prípade život ohrozujúcej reakcie súvisiacej s infúziou (pozri časť 4.2).

Hypersenzitívne reakcie

Liečba trastuzumab emtanzinom sa neskúmala u pacientov, u ktorých bola liečba trastuzumabom natrvalo vysadená z dôvodu hypersenzitivity; liečba trastuzumab emtanzinom sa u týchto pacientov neodporúča.

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať kvôli hypersenzitívnym/alergickým reakciám, ktoré môžu mať rovnaké klinické prejavy ako IRR. V klinických štúdiách s trastuzumab emtanzinom sa pozorovali závažné anafylaktické reakcie. Lieky na liečbu takýchto reakcií, rovnako ako záchranné vybavenie, musí byť k dispozícii na okamžité použitie. V prípade skutočnej hypersenzitívnej reakcie (pri ktorej závažnosť reakcie sa zvyšuje s nasledujúcimi infúziami) sa má liečba trastuzumab emtanzinom natrvalo vysadiť.

Reakcie v mieste podania injekcie

Extravazácia trastuzumab emtanzinu počas intravenózneho podania môže spôsobiť lokálnu bolesť. Výnimočne sa môžu vyskytnúť prípady závažných lézií tkaniva a epidermálna nekróza. Ak sa objaví extravazácia, má sa okamžite ukončiť infúzia a pacient sa má pravidelne vyšetřovať, pretože v priebehu dní alebo týždňov po infúzii sa môže objaviť nekróza.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 1,1 mg polysorbátu 20 v každej 100 mg injekčnej liekovke a 1,7 mg polysorbátu 20 v každej 160 mg injekčnej liekovke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne oficiálne interakčné štúdie.

In vitro štúdie metabolizmu v mikrozómoch ľudskej pečene ukazujú, že DM1, zložka trastuzumab emtanzinu, sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom CYP3A4 a v menšej miere aj CYP3A5. Súčasnému používaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. ketokonazolu, itrakonazolu, klaritromycínu, atazanaviru, indinaviru, nefazodónu, nelfinaviru, ritonaviru, sachinaviru, telitromycínu a vorikonazolu) s trastuzumab emtanzinom sa treba vyhýbať z dôvodu možnosti zvýšenia expozície a toxicity DM1. Zvážte alternatívny liek so žiadnym alebo minimálnym potenciálom inhibície CYP3A4. Ak je súčasné používanie silných inhibítorov CYP3A4 nevyhnutné a ak je to možné, zvážte odloženie liečby trastuzumab emtanzinom, kým sa silné inhibítory CYP3A4 nevytlúčia z krvného obehu (približne 3 polčasy eliminácie inhibítorov). Ak sa silný inhibítory CYP3A4 podáva súbežne a liečbu trastuzumab emtanzinom nie je možné odložiť, pacienti majú byť starostlivo sledovaní z dôvodu nežiaducich reakcií.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby trastuzumab emtanzinom a ešte 7 mesiacov po poslednej dávke trastuzumab emtanzinu. Mužskí pacienti alebo ich partnerky majú tiež používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití trastuzumab emtanzinu u gravidných žien. Trastuzumab, zložka trastuzumab emtanzinu, môže spôsobiť poškodenie alebo úmrtie plodu, ak sa podáva gravidnej žene. V sledovaní po uvedení lieku na trh sa u gravidných žien užívajúcich trastuzumab zaznamenali prípady oligohydramniónu, v niektorých prípadoch spojené s fatálnou hypopláziou pľúc. Štúdie na zvieratách s maytansínom, príbuznou chemickou zlúčeninou rovnakej maytansinoidovej triedy ako DM1, naznačujú, že DM1, cytotoxická zložka trastuzumab emtanzinu inhibujúca mikrotubuly, je pravdepodobne teratogénny a potenciálne embryotoxický (pozri časť 5.3).

Podávanie trastuzumab emtanzinu gravidným ženám sa neodporúča a ženy majú byť informované o možnosti poškodenia plodu predtým, ako otehotnejú. Ženy, ktoré otehotnejú, musia okamžite kontaktovať svojho lekára. Ak je liečená trastuzumab emtanzinom tehotná žena, odporúča sa starostlivé sledovanie multidisciplinárnou skupinou lekárov.

Dojčenie

Nie je známe, či sa trastuzumab emtanzin vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na to, že mnoho liekov sa vylučuje do ľudského mlieka a vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich reakcií u dojčených dojčiat, pred začatím liečby trastuzumab emtanzinom majú dojčiace ženy prerušiť dojčenie. Ženy môžu začať dojčenie 7 mesiacov po skončení liečby.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne reprodukčné a vývojové toxikologické štúdie s trastuzumab emtanzinom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Trastuzumab emtanzin má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Význam hlásených nežiaducich reakcií, ako sú únava, bolesti hlavy, závrat a rozmazané videnie na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje nie je známy. Pacientom, u ktorých sa vyskytli reakcie súvisiace s infúziou (sčervenanie, zimnica, pyrexia, dýchavičnosť, hypotenzia, sipot, bronchospazmus a tachykardia), sa má odporučiť, aby nevedli vozidlá ani obsluhovali stroje, kým príznaky neustúpia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť trastuzumab emtanzinu sa hodnotila u 2 611 pacientov s karcinómom prsníka v klinických štúdiách. U tejto populácie pacientov:

- najčastejšie závažné nežiaduce liekové reakcie (*adverse drug reaction*, ADR) (u > 0,5 % pacientov) boli hemorágia, pyrexia, trombocytopenia, dyspnoe, bolesť brucha, muskuloskeletálna bolesť a vracanie.
- najčastejšie ADR (≥ 25 %) pri trastuzumab emtanzine boli nauzea, únava, muskuloskeletálna bolesť, hemorágia, bolesť hlavy, zvýšené hladiny transamináz, trombocytopenia a periférna neuropatia. Väčšina ADR bola hlásená ako 1. alebo 2. stupňa závažnosti.
- najčastejšie ADR viac ako 3. stupňa podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce účinky Národného onkologického ústavu (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for adverse events - NCI-CTCAE) (> 2 %) boli trombocytopenia, zvýšené hladiny transamináz, anémia, neutropénia, únava a hypokaliémia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

ADR pozorované u 2 611 pacientov liečených trastuzumab emtanzinom sú uvedené v tabuľke 3. ADR sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov MedDRA (TOS) a kategórií frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované ako veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000

až < 1/100), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií a TOS sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. ADR boli hlásené použitím NCI-CTCAE pre hodnotenie toxicity.

Tabuľka 3 Tabuľkový zoznam ADR u pacientov liečených trastuzumab emtanzinom v klinických štúdiách

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcia močových ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Trombocytopénia, anémia
	Časté	Neutropénia, leukopénia
Poruchy imunitného systému	Časté	Precitlivenosť na liek
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Hypokaliémia
Psychické poruchy	Veľmi časté	Insomnia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Periférna neuropatia, bolesť hlavy
	Časté	Závrat, dysgeúzia, porucha pamäti
Poruchy oka	Časté	Suché oko, konjunktivitída, rozmazané videnie, zvýšená lakrimácia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Dysfunkcia ľavej komory
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hemorágia
	Časté	Hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Epistaxa, kašeľ, dýchavičnosť
	Menej časté	Pneumonitída (ILD)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Stomatitída, hnačka, vracanie, nauzea, zápcha, sucho v ústach, bolesť brucha
	Časté	Dyspepsia, krvácanie z ďasien
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Zvýšené hladiny transamináz
	Časté	Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšená hladina bilirubínu v krvi
	Menej časté	Hepatotoxicita, nodulárna regeneratívna hyperplázia, portálna hypertenzia
	Zriedkavé	Zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka, pruritus, alopecia, porucha nechťov, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Muskuloskeletálna bolesť, artralgia, myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava, pyrexia, asténia
	Časté	Periférny edém, zimnica
	Menej časté	Extravazácia v mieste injekcie
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Reakcie súvisiace s infúziou
	Menej časté	Radiačná pneumonitída

V tabuľke 3 sú zobrazené súhrnné údaje z celkového obdobia liečby v štúdiách zameraných na MBC (N = 1 871; medián počtu cyklov liečby trastuzumab emtanzinom bol 10) a v štúdiu KATHERINE (N = 740; medián počtu cyklov bol 14).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Trombocytopenia

Trombocytopenia alebo znížený počet krvných doštičiek bol hlásený u 24,9 % pacientov v klinických štúdiách s trastuzumab emtanzinom zameraných na MBC a bola to najčastejšia nežiaduca reakcia vedúca k ukončeniu liečby (2,6 %). Trombocytopenia bola hlásená u 28,6 % pacientov v klinických štúdiách s trastuzumab emtanzinom zameraných na EBC a bola to najčastejšia nežiaduca reakcia z hľadiska všetkých stupňov a ≥ 3 . stupňa, rovnako ako aj najčastejšia nežiaduca reakcia vedúca k ukončeniu liečby (4,2 %), k prerušeniam podávania dávky a k zníženiam dávky. Väčšina pacientov mala udalosti 1. alebo 2. stupňa ($\geq 50\ 000/\text{mm}^3$), pričom najnižšia hodnota sa vyskytovala do 8. dňa a zvyčajne sa do nasledujúcej plánovanej dávky upravili na 0. alebo 1. stupeň ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$). V klinických štúdiách bola incidencia a závažnosť trombocytopenie vyššia u ázijských pacientov. Nezávisle od rasy bola incidencia udalostí 3. alebo 4. stupňa ($< 50\ 000/\text{mm}^3$) 8,7 % u pacientov s MBC liečených trastuzumab emtanzinom a 5,7 % u pacientov s EBC. Pre úpravy dávok v prípade trombocytopenie, pozri časti 4.2 a 4.4.

Krvácanie

Hemoragické udalosti boli hlásené u 34,8 % pacientov v klinických štúdiách s trastuzumab emtanzinom zameraných na MBC a výskyt závažných hemoragických udalostí (≥ 3 . stupeň) bol 2,2 %. Hemoragické udalosti boli hlásené u 29,2 % pacientov s EBC a výskyt závažných hemoragických udalostí (≥ 3 . stupeň) bol 0,4 % vrátane jednej udalosti 5. stupňa. V niektorých pozorovaných prípadoch mali pacienti trombocytopeniu, alebo užívali aj antikoagulačnú alebo antiagregačnú liečbu; v iných prípadoch neboli známe ďalšie rizikové faktory. Pozorovali sa prípady hemoragických udalostí s fatálnym následkom u pacientov s MBC aj u pacientov s EBC.

Zvýšené transaminázy (AST/ALT)

Zvýšenie sérových transamináz (1. - 4. stupňa) sa pozorovalo počas liečby trastuzumab emtanzinom v klinických štúdiách (pozri časť 4.4). Zvýšenie aminotransferáz bolo zvyčajne prechodné. Pozoroval sa kumulatívny účinok trastuzumab emtanzinu na transaminázy, ktorý zvyčajne ustúpil po skončení liečby. Zvýšenie transamináz sa v klinických štúdiách zameraných na MBC zaznamenalo u 24,2 % pacientov. U 4,2 % a 2,7 % pacientov s MBC sa zaznamenali zvýšené hladiny AST a ALT 3. alebo 4. stupňa a zvyčajne sa vyskytovali počas úvodných liečebných cyklov (1. - 6.). Zvýšené hladiny transamináz boli hlásené u 32,6 % pacientov s EBC. Zvýšené hladiny transamináz 3. a 4. stupňa boli hlásené u 1,6 % pacientov s EBC. Vo všeobecnosti hepatálne udalosti ≥ 3 . stupňa nesúviseli so zlým klinickým výsledkom; následne sledované hodnoty mali tendenciu zlepšenia do rozsahu, ktoré umožňovalo pacientovi zostať v štúdiu a naďalej dostávať skúmanú liečbu v rovnakej alebo nižšej dávke. Medzi expozíciou trastuzumab emtanzinu (AUC), maximálnou sérovou koncentráciou trastuzumab emtanzinu (C_{max}), celkovou expozíciou trastuzumabu (AUC) alebo C_{max} DM1 a zvýšením transamináz sa nepozoroval žiadny vzťah. Úpravy dávok v prípade zvýšenia transamináz, pozri časti 4.2 a 4.4.

Dysfunkcia ľavej komory

Dysfunkcia ľavej komory sa zaznamenala u 2,2 % pacientov v klinických štúdiách s trastuzumab emtanzinom zameraných na MBC. Väčšinu udalostí tvorilo asymptomatické zníženie LVEF 1. alebo 2. stupňa. Udalosti 3. alebo 4. stupňa sa zaznamenali u 0,4 % pacientov s MBC. V observačnej štúdiu (BO39807) približne 22 % (7 z 32) pacientov s MBC, ktorí začali liečbu trastuzumab emtanzinom s východiskovými hodnotami LVEF 40 - 49 %, zaznamenalo pokles LVEF o > 10 % oproti východiskovým hodnotám a/alebo CHF; väčšina z týchto pacientov mala ďalšie kardiovaskulárne rizikové faktory. Dysfunkcia ľavej komory sa zaznamenala u 3,0 % pacientov s EBC, 3. stupňa sa zaznamenala u 0,5 % pacientov a nezaznamenali sa žiadne udalosti vyššieho stupňa. Informácie o úprave dávky v prípade poklesu LVEF, pozri tabuľku 2 v časti 4.2 a časť 4.4.

Periférna neuropatia

V klinických štúdiách s trastuzumab emtanzinom bola hlásená periférna neuropatia, predovšetkým 1. stupňa a prevažne senzorická. U pacientov s MBC bol celkový výskyt periférnej neuropatie 29,0 % a výskyt periférnej neuropatie \geq 2. stupňa bol 8,6 %. U pacientov s EBC bol celkový výskyt periférnej neuropatie 32,0 % a výskyt periférnej neuropatie \geq 2. stupňa bol 10,1 %.

Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcie súvisiace s infúziou sú charakterizované jedným alebo viacerými z nasledujúcich symptómov: sčervenanie, zimnica, pyrexia, dýchavičnosť, hypotenzia, sipot, bronchospazmus a tachykardia. Reakcie súvisiace s infúziou boli hlásené u 4,0 % pacientov v klinických štúdiách s trastuzumab emtanzinom zameraných na MBC, pričom šesť udalostí bolo 3. stupňa a neboli hlásené žiadne udalosti 4. stupňa. Reakcie súvisiace s infúziou boli hlásené u 1,6 % pacientov s EBC a neboli hlásené žiadne udalosti 3. alebo 4. stupňa. Reakcie súvisiace s infúziou ustúpili v priebehu niekoľkých hodín až jedného dňa po ukončení infúzie. V klinických štúdiách sa nepozoroval žiadny vzťah s dávkou. Úpravy dávok v prípade reakcií súvisiacich s infúziou, pozri časti 4.2 a 4.4.

Hypersenzitívne reakcie

Hypersenzitivita sa zaznamenala u 2,6 % pacientov v klinických štúdiách s trastuzumab emtanzinom zameraných na MBC, pričom bola hlásená jedna udalosť 3. stupňa a jedna 4. stupňa. Hypersenzitivita sa zaznamenala u 2,7 % pacientov s EBC, 3. stupňa bola hlásená u 0,4 % pacientov a neboli hlásené žiadne udalosti vyššieho stupňa. Celkovo bola väčšina hypersenzitívnych reakcií miernej alebo strednej závažnosti a po liečbe ustúpila. Úpravy dávok v prípade hypersenzitívnych reakcií, pozri časti 4.2 a 4.4.

Imunogenicita

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, existuje možnosť vzniku imunitnej reakcie na trastuzumab emtanzin. Celkovo 1 243 pacientov zo siedmich klinických štúdií bolo v rôznych časových bodoch testovaných na prítomnosť protilátok proti trastuzumab emtanzinu (t. j. protilátok proti liečivu (*anti-drug antibody*, ADA)). Po podaní trastuzumab emtanzinu sa u 5,1 % (64/1 243) pacientov zistila pozitívita protilátok proti trastuzumab emtanzinu v jednom alebo vo viacerých časových bodoch po podaní dávky. V štúdiách fázy I a fázy II sa u 6,4 % (24/376) pacientov zistila pozitívita protilátok proti trastuzumab emtanzinu. V štúdiu EMILIA (TDM4370g/BO21977) sa u 5,2 % (24/466) pacientov zistila pozitívita protilátok proti trastuzumab emtanzinu, pričom u 13 z nich sa tiež zistila prítomnosť neutralizujúcich protilátok. V štúdiu KATHERINE (BO27938) sa u 4,0 % (16/401) pacientov zistila pozitívita protilátok proti trastuzumab emtanzinu, pričom u 5 z nich sa tiež zistila prítomnosť neutralizujúcich protilátok. Vzhľadom na nízky výskyt protilátok proti liečivu nie je známy vplyv týchto protilátok na farmakokinetiku, farmakodynamiku, bezpečnosť a/alebo účinnosť trastuzumab emtanzinu.

Extravazácia

V klinických štúdiách s trastuzumab emtanzinom sa pozorovali sekundárne reakcie po extravazácii. Tieto reakcie boli mierne alebo stredne závažné a pozostávali z erytému, citlivosti, podráždenia kože, bolesti alebo opuchu v mieste infúzie. Tieto reakcie sa pozorovali častejšie v priebehu 24 hodín po infúzii. V sledovaní po uvedení lieku na trh sa po extravazácii v priebehu niekoľkých dní až týždňov po infúzii vyskytli prípady epidermálneho poškodenia alebo nekrózy. Špecifická liečba extravazácie trastuzumab emtanzinu nie je v súčasnosti známa (pozri časť 4.4).

Laboratórne abnormality

V tabuľkách 4 a 5 sú uvedené laboratórne abnormality pozorované u pacientov liečených trastuzumab emtanzinom v klinickej štúdiu TDM4370g/BO21977/EMILIA a v štúdiu BO27938/KATHERINE.

Tabuľka 4 Laboratórne abnormality pozorované u pacientov liečených trastuzumab emtanzinom v štúdiu TDM4370g/BO21977/EMILIA

Parameter	Trastuzumab emtanzin (N = 490)		
	Všetky stupne (%)	3. stupeň (%)	4. stupeň (%)
Hepatálne			
Zvýšená hladina bilirubínu	21	< 1	0
Zvýšená hladina AST	98	8	< 1
Zvýšená hladina ALT	82	5	< 1
Hematologické			
Znížený počet trombocytov	85	14	3
Znížená hladina hemoglobínu	63	5	1
Znížený počet neutrofilov	41	4	< 1
Draslík			
Znížená hladina draslíka	35	3	< 1

Tabuľka 5 Laboratórne abnormality pozorované u pacientov liečených trastuzumab emtanzinom v štúdiu BO27938/KATHERINE

Parameter	Trastuzumab emtanzin (N = 740)		
	Všetky stupne (%)	3. stupeň (%)	4. stupeň (%)
Hepatálne			
Zvýšená hladina bilirubínu	11	0	0
Zvýšená hladina AST	79	< 1	0
Zvýšená hladina ALT	55	< 1	0
Hematologické			
Znížený počet trombocytov	51	4	2
Znížená hladina hemoglobínu	31	1	0
Znížený počet neutrofilov	24	1	0
Draslík			
Znížená hladina draslíka	26	2	< 1

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadne známe antidotum pri predávkovaní trastuzumab emtanzinom. V prípade predávkovania sa má pacient starostlivo sledovať kvôli prejavom alebo príznakom nežiaducich reakcií a zahájeniu vhodnej symptomatickej liečby. V súvislosti s liečbou trastuzumab emtanzinom sa zaznamenali prípady predávkovania, pričom väčšina súvisela s trombocytopéniou a zaznamenalo sa jedno úmrtie. Vo fatálnom prípade bol pacientovi podaný trastuzumab emtanzin 6 mg/kg nesprávne a pacient zomrel približne tri týždne po predávkovaní; kauzálny vzťah s trastuzumab emtanzinom sa nestanovil.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká a imunomodulátory; cytostatiká; monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, inhibítory HER2, ATC kód: L01FD03

Mechanizmus účinku

Kadcyla, trastuzumab emtanzin, je konjugát HER2-cielenej protilátky a liečiva, ktorý obsahuje humanizovaný anti-HER2 IgG1, trastuzumab, kovalentne naviazaný na inhibítora mikrotubulov DM1 (derivát maytansínu) prostredníctvom stabilného tioéterového linkera MCC (4-[N-maleimidometyl]cyklohexán-1-karboxylát). Emtanzin sa vzťahuje na MCC-DM1 komplex. Na každú molekulu trastuzumabu je konjugovaných priemerne 3,5 molekúl DM1.

Konjugácia DM1 na trastuzumab spôsobuje selektivitu cytostatika pre nádorové bunky s nadmernou expresiou HER2, a tým zvyšuje intracelulárne dodanie DM1 priamo do malígnych buniek. Po naviazaní na HER2 trastuzumab emtanzin podstupuje receptorom sprostredkovanú internalizáciu a následnú lyzozomálnu degradáciu, čo má za následok uvoľňovanie cytotoxických katabolitov obsahujúcich DM1 (predovšetkým lyzín-MCC-DM1).

Trastuzumab emtanzin má mechanizmus účinku oboch trastuzumabu aj DM1:

- Trastuzumab emtanzin, tak ako aj trastuzumab, sa viaže na doménu IV HER2 extracelulárnej domény (extracellular domain - ECD), ako aj na Fcγ receptory a komplement C1q. Okrem toho trastuzumab emtanzin, tak ako trastuzumab, inhibuje odštiepenie HER2 ECD, inhibuje signalizáciu prostredníctvom fosfatidylinozitol 3-kinázovej (PI3-K) dráhy a sprostredkováva od protilátky závislú bunkami sprostredkovanú cytotoxicitu (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* - ADCC) v ľudských bunkách karcinómu prsníka s nadmernou expresiou HER2.
- DM1, cytotoxická zložka trastuzumab emtanzinu, sa viaže na tubulín. Inhibíciou polymerizácie tubulínu, DM1 aj trastuzumab emtanzin spôsobuje zastavenie buniek v G2/M fáze bunkového cyklu, čo nakoniec vedie k apoptotickej bunkovej smrti. Výsledky cytotoxických testov *in vitro* ukazujú, že DM1 je 20- až 200-krát silnejší ako taxány a vinka alkaloidy.
- MCC linker je určený na obmedzenie systémového uvoľňovania a zvýšenie cielenej dodávky DM1, o čom svedčí detekcia veľmi nízkych hladín voľného DM1 v plazme.

Klinická účinnosť

Včasný karcinóm prsníka

BO27938 (KATHERINE)

BO27938 (KATHERINE) bolo randomizované, multicentrické, otvorené klinické skúšanie uskutočnené u 1 486 pacientov s HER2-pozitívnym včasným karcinómom prsníka s reziduálnym invazívnym nádorom (pacienti, ktorí nedosiahli kompletnú patologickú odpoveď (*pathological complete response*, pCR)) v prsníku a/alebo v axilárnych lymfatických uzlinách po absolvovaní predoperačnej systémovej liečby, ktorá zahŕňala chemoterapiu a HER2-cielenú liečbu. Pacienti mohli dostať viac ako jednu HER2-cielenú liečbu. Pacienti dostávali rádioterapiu a/alebo hormonálnu liečbu súbežne so skúšanou liečbou v súlade s lokálnymi odporúčaniami. Požadované boli vzorky nádoru prsníka, aby sa preukázala nadmerná expresia HER2 definovaná ako skóre 3+ pomocou IHC alebo pomer amplifikácie $\geq 2,0$ pomocou ISH, čo sa stanovilo v centrálnom laboratóriu. Pacienti boli randomizovaní (1:1) na podávanie trastuzumabu, alebo trastuzumab emtanzinu. Randomizácia bola stratifikovaná podľa klinického štádia pri prvom vyšetrení (operabilný vs inoperabilný), stavu hormonálnych receptorov, predoperačnej HER2-cielenej liečby (trastuzumab, trastuzumab plus ďalšia(-ie) HER2-cielená(-é) látka(-y)) a patologického nodálneho statusu zhodnoteného po predoperačnej liečbe.

Trastuzumab emtanzin bol podaný intravenózne v dávke 3,6 mg/kg v 1. deň 21-dňového cyklu. Trastuzumab bol podaný intravenózne v dávke 6 mg/kg v 1. deň 21-dňového cyklu. Pacienti boli liečení trastuzumab emtanzinom alebo trastuzumabom počas celkovo 14 cyklov, pokiaľ nedošlo k recidíve ochorenia, odvolaniu súhlasu s účasťou na štúdiu, alebo k vzniku neprijateľnej toxicity, podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé. Pacienti, u ktorých bolo podávanie trastuzumab emtanzinu predčasne ukončené, mohli dokončiť celú plánovanú skúšanú liečbu, t. j. HER2-cielenú liečbu podávanú počas až 14 cyklov, tak, že prešli na trastuzumab, ak skúšajúci lekár usúdil, že je to vhodné, berúc do úvahy toxicitu liečby.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti štúdie bolo prežívanie bez invazívneho ochorenia (*invasive disease-free survival*, IDFS). IDFS bolo definované ako čas od dátumu randomizácie do prvého výskytu ipsilaterálnej (na rovnakej strane) recidívy invazívneho karcinómu prsníka, ipsilaterálnej lokálnej alebo regionálnej recidívy invazívneho karcinómu prsníka, vzdialenej recidívy, kontralaterálneho invazívneho karcinómu prsníka alebo do smrti z akejkoľvek príčiny. Ďalšie koncové ukazovatele zahŕňali IDFS vrátane druhého primárneho karcinómu iného ako karcinóm prsníka, prežívanie bez príznakov ochorenia (*disease-free survival*, DFS), celkové prežívanie (*overall survival*, OS) a interval bez vzdialenej recidívy (*distant recurrence-free interval*, DRFI).

Demografické charakteristiky pacientov a charakteristiky nádoru na začiatku štúdie boli medzi liečebnými skupinami vyvážené. Medián veku bol približne 49 rokov (rozmedzie 23 - 80 rokov), 72,8 % bolo belochov, 8,7 % bolo Ázijcov a 2,7 % bolo černochovo alebo Afroameričanov. Všetci pacienti okrem 5 boli ženského pohlavia. 3 muži boli v skupine s trastuzumabom a 2 v skupine s trastuzumab emtanzinom. Do štúdie bolo zaradených 22,5 % pacientov v Severnej Amerike, 54,2 % v Európe a 23,3 % v regiónoch zvyšku sveta. Prognostické charakteristiky nádoru, ktoré zahŕňali stav hormonálnych receptorov (pozitívny: 72,3 %, negatívny: 27,7 %), klinické štádium pri prvom vyšetrení (inoperabilný: 25,3 %, operabilný: 74,8 %) a patologický nodálny status po predoperačnej liečbe (pozitívne uzliny: 46,4 %, negatívne alebo nehodnotené uzliny: 53,6 %), boli medzi liečebnými skupinami podobné.

Väčšina pacientov (76,9 %) dostala neoadjuvantný chemoterapeutický režim obsahujúci antracyklíny. 19,5 % pacientov dostalo ďalšiu HER2-cielenú látku navyše k trastuzumabu ako súčasť neoadjuvantnej liečby. 93,8 % z týchto pacientov dostalo pertuzumab. Všetci pacienti dostali taxány ako súčasť neoadjuvantnej liečby.

V čase primárnej analýzy bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie IDFS bolo pozorované u pacientov, ktorí dostávali trastuzumab emtanzin, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali trastuzumab, pozri tabuľku 6.

Konečná deskriptívna analýza IDFS sa uskutočnila, keď bolo pozorovaných 385 IDFS udalostí a ukázala výsledky, ktoré sú konzistentné s primárnou analýzou (HR = 0,54, 95 % IS: 0,44 - 0,66), pozri graf 1. Druhá priebežná analýza OS sa uskutočnila po mediáne sledovania 101 mesiacov a preukázala štatisticky významné zlepšenie OS u pacientov, ktorí dostávali trastuzumab emtanzin, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali trastuzumab (nestratifikovaný HR = 0,66, 95 % IS: 0,51 - 0,87, p = 0,0027). Pozri tabuľku 6 a graf 2.

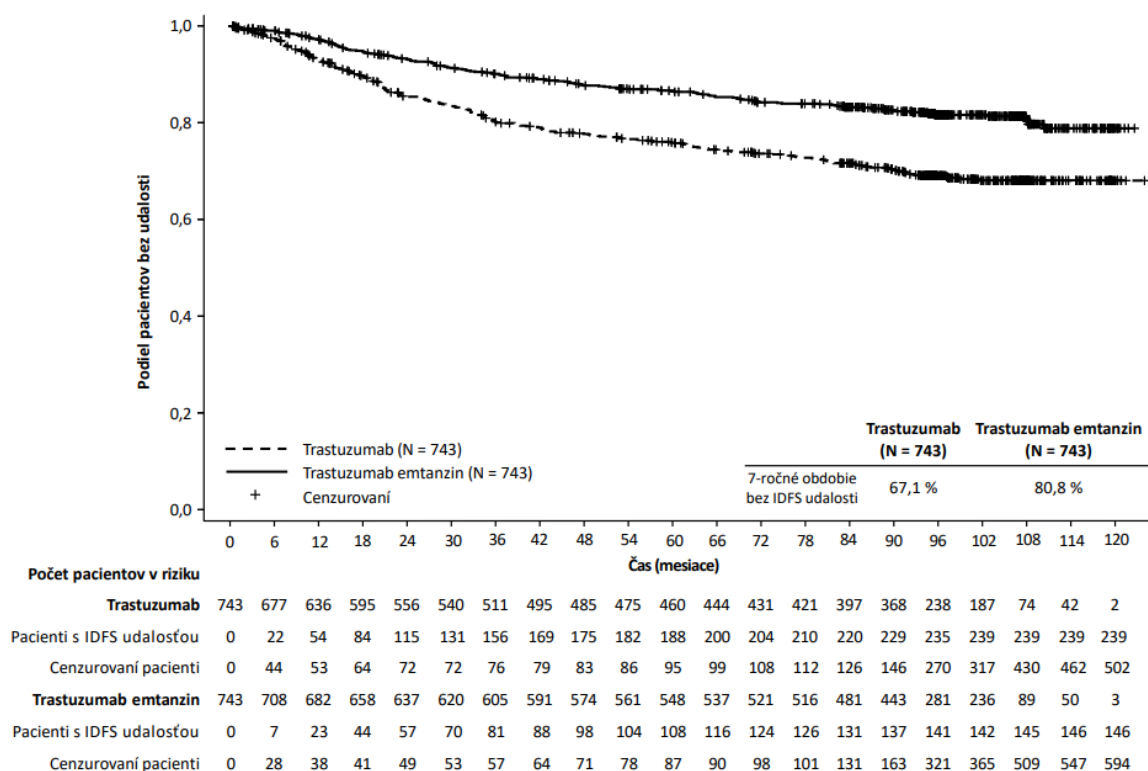
Tabuľka 6 Súhrn účinnosti zo štúdie BO27938 (KATHERINE)

	Trastuzumab N = 743	Trastuzumab emtanzin N = 743
Primárny koncový ukazovateľ		
Prežívanie bez invazívneho ochorenia (IDFS)^{1,3}		
Počet (%) pacientov s udalosťou	165 (22,2 %)	91 (12,2 %)
HR [95 % IS]	0,50 [0,39; 0,64]	
p-hodnota (Log-Rank test, nestratifikovaný)	< 0,0001	
3-ročné obdobie bez udalosti ² , % [95 % IS]	77,02 [73,78; 80,26]	88,27 [85,81; 90,72]
Sekundárne koncové ukazovatele³		
Celkové prežívanie (OS)⁴		
Počet (%) pacientov s udalosťou	126 (17,0 %)	89 (12,0 %)
HR [95 % IS]	0,66 [0,51; 0,87]	
p-hodnota (Log-Rank test, nestratifikovaný)	0,0027	
7-ročné prežívanie ² , % [95 % IS]	84,4 [81,58; 87,16]	89,1 [86,71; 91,42]
IDFS vrátane druhého primárneho karcinómu iného ako karcinóm prsníka^{1,5}		
Počet (%) pacientov s udalosťou	167 (22,5 %)	95 (12,8 %)
HR [95 % IS]	0,51 [0,40; 0,66]	
p-hodnota (Log-Rank test, nestratifikovaný)	< 0,0001	
3-ročné obdobie bez udalosti ² , % [95 % IS]	76,9 [73,65; 80,14]	87,7 [85,18; 90,18]
Prežívanie bez príznakov ochorenia (DFS)^{1,5}		
Počet (%) pacientov s udalosťou	167 (22,5 %)	98 (13,2 %)
HR [95 % IS]	0,53 [0,41; 0,68]	
p-hodnota (Log-Rank test, nestratifikovaný)	< 0,0001	
3-ročné obdobie bez udalosti ² , % [95 % IS]	76,9 [73,65; 80,14]	87,41 [84,88; 89,93]
Interval bez vzdialenej recidívy (DRFD)^{1,5}		
Počet (%) pacientov s udalosťou	121 (16,3 %)	78 (10,5 %)
HR [95 % IS]	0,60 [0,45; 0,79]	
p-hodnota (Log-Rank test, nestratifikovaný)	0,0003	
3-ročné obdobie bez udalosti ² , % [95 % IS]	83,0 [80,10; 85,92]	89,7 [87,37; 92,01]

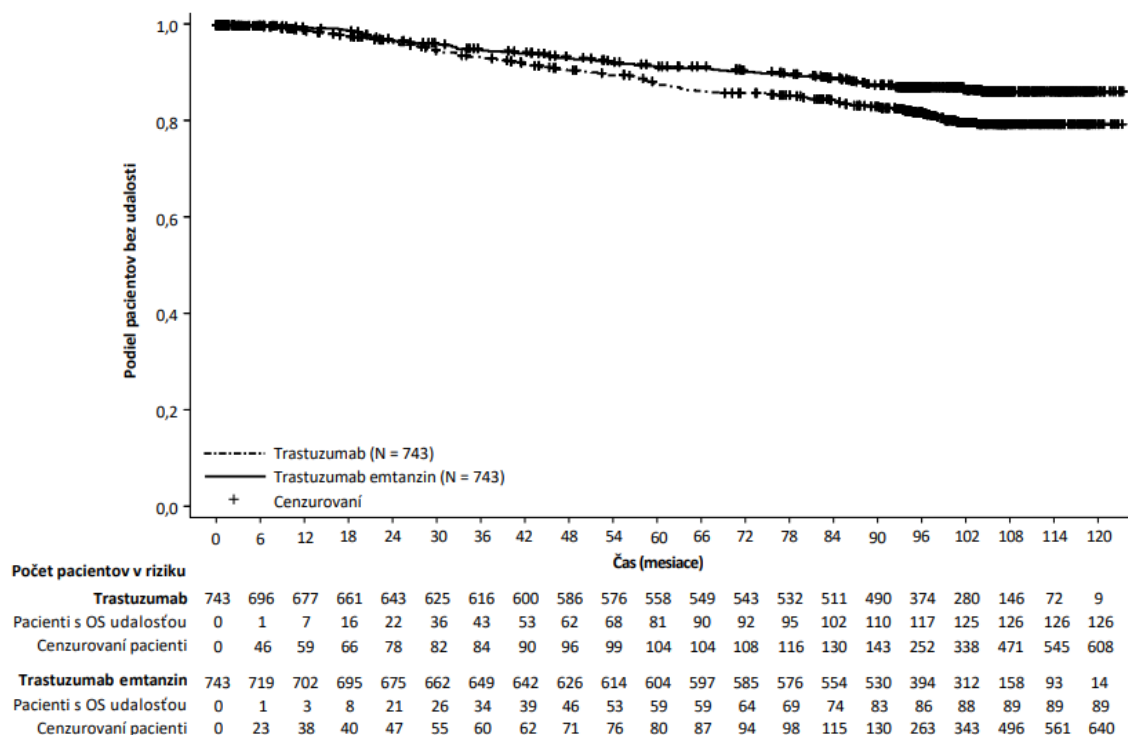
Vysvetlivky k skratkám (tabuľka 6): HR: pomer rizík (hazard ratio); IS: interval spoľahlivosti,

1. Údaje z primárnej analýzy
2. 3-ročné obdobie bez udalosti a 7-ročné prežívanie sú odvodené z odhadov podľa Kaplan-Meiera
3. Pri IDFS a OS sa uplatnilo hierarchické testovanie
4. Údaje z druhej priebežnej analýzy OS
5. Tieto sekundárne koncové ukazovatele neboli upravené na multiplicitu

Graf 1 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez invazívneho ochorenia v KATHERINE (aktualizovaná analýza)



Graf 2 Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania v KATHERINE (aktualizovaná analýza)



V štúdií KATHERINE bol konzistentný prínos liečby trastuzumab emtanzinom z hľadiska IDFS pozorovaný vo všetkých hodnotených vopred špecifikovaných podskupinách, čo podporuje spoľahlivosť celkového výsledku.

Metastatický karcinóm prsníka

TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

Randomizovaná, multicentrická, medzinárodná, nezaslepená klinická štúdia fázy III sa uskutočnila u pacientov s HER2-pozitívnym neoperovateľným lokálne pokročilým karcinómom prsníka (locally advanced breast cancer - LABC) alebo MBC, ktorí boli predtým liečení taxánmi a trastuzumabom, vrátane pacientov, ktorí boli predtým liečení trastuzumabom a taxánom v adjuvantnej liečbe a u ktorých sa vyskytol relaps v priebehu adjuvantnej liečby alebo do šiestich mesiacov po ukončení adjuvantnej liečby. Vhodní boli iba pacienti s výkonnostným stavom Východnej spolupracujúcej onkologickej skupiny (Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG) 0 alebo 1. Pred zaradením do štúdie museli mať vzorky nádoru centrálné potvrdený pozitívny HER2 stav definovaný ako skóre 3 + pomocou IHC alebo amplifikácie génu pomocou ISH. Východiskové charakteristiky pacientov a nádoru boli dobre vyvážené medzi liečebnými skupinami. Pacienti s liečenými mozgovými metastázami boli spôsobilí na zaradenie do štúdie, pokiaľ nepotrebovali liečbu na kontrolu príznakov. U pacientov randomizovaných na trastuzumab emtanzin bol medián veku 53 rokov, pričom väčšina pacientov boli ženy (99,8 %), väčšina boli belosi (72 %) a 57 % pacientov malo ochorenie s pozitívnou estrogénových receptorov a/alebo progesterónových receptorov. Štúdia porovnávala bezpečnosť a účinnosť trastuzumabu emtanzinu s bezpečnosťou a účinnosťou lapatinibu v kombinácii s kapecitabínom. Celkovo bolo randomizovaných 991 pacientov na trastuzumab emtanzin alebo lapatinib v kombinácii s kapecitabínom a to nasledovne:

- Skupina s trastuzumab emtanzinom: trastuzumab emtanzin 3,6 mg/kg intravenózne po dobu 30 – 90 minút v 1. deň 21-dňového cyklu
- Kontrolná skupina (lapatinib v kombinácii s kapecitabínom): lapatinib 1 250 mg/denne perorálne jedenkrát denne v priebehu 21-dňového cyklu v kombinácii s kapecitabínom 1 000 mg/m² perorálne dvakrát denne 1. - 14. deň 21-dňového cyklu

Ko-primárne ciele účinnosti štúdie boli prežívanie bez progresie (progression-free survival - PFS) podľa posúdenia nezávislou hodnotiacou komisiou (IRC) a celkové prežívanie (overall survival - OS) (pozri tabuľku 7 a grafy 3 až 4).

Počas klinickej štúdie bol tiež hodnotený čas do progresie symptómov, definovaný poklesom skóre o 5 bodov odvodeným z podškály indexu výsledkov klinických štúdií s karcinómom prsníka (Trials Outcome Index-Breast - TOI-B) funkčného hodnotenia dotazníka kvality života pri liečbe karcinómu prsníka (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life - FACT-B QoL) . Zmena TOI-B o 5 bodov sa považuje za klinicky významnú. Kadcyla predĺžila čas do progresie symptómov hlásených pacientom na 7,1 mesiaca v porovnaní s 4,6 mesiaca u kontrolnej skupiny (pomer rizika 0,796 (0,667; 0,951); p-hodnota 0,0121). Údaje pochádzajú z nezaslepanej štúdie a nie je možné vyvodit' žiadne jednoznačné závery.

Tabuľka 7 Súhrn účinnosti zo štúdie TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + Kapecitabín n = 496	Trastuzumab emtanzin n = 495
Primárne ciele		
Prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené IRC		
Počet (%) pacientov s udalosťou	304 (61,3 %)	265 (53,5 %)
Medián trvania PFS (mesiace)	6,4	9,6
Pomer rizika (stratifikovaný*)	0,650	
95 % IS pre pomer rizika	(0,549; 0,771)	
p-hodnota (Log-rank test, stratifikovaný*)	< 0,0001	
Celkové prežívanie (OS)**		
Počet (%) pacientov, ktorí zomreli	182 (36,7 %)	149 (30,1 %)
Medián trvania prežívania (mesiace)	25,1	30,9
Pomer rizika (stratifikovaný*)	0,682	
95 % IS pre pomer rizika	(0,548; 0,849)	
p-hodnota (Log-rank test*)	0,0006	
Kľúčové sekundárne ciele		
PFS hodnotené skúšajúcim		
Počet (%) pacientov s udalosťou	335 (67,5 %)	287 (58,0 %)
Medián trvania PFS (mesiace)	5,8	9,4
Pomer rizika (95 % IS)	0,658 (0,560; 0,774)	
p-hodnota (Log-rank test*)	< 0,0001	
Miera objektívnej odpovede (ORR)		
Pacienti s merateľným ochorením	389	397
Počet pacientov s OR (%)	120 (30,8 %)	173 (43,6 %)
Rozdiel (95 % IS)	12,7 % (6,0; 19,4)	
p-hodnota (Mantel-Haenszelov chí-kvadrát test*)	0,0002	
Trvanie objektívnej odpovede (mesiace)		
Počet pacientov s OR	120	173
Medián 95 % IS	6,5 (5,5; 7,2)	12,6 (8,4; 20,8)

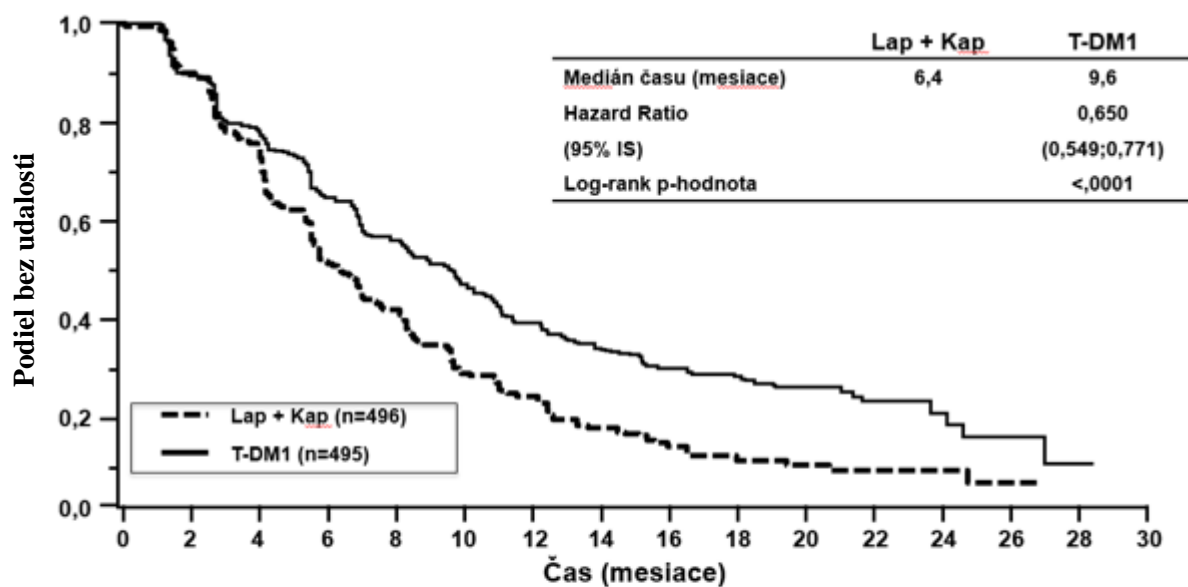
OS (overall survival): celkové prežívanie; PFS (progression-free survival): prežívanie bez progresie; ORR (objective response rate): miera objektívnej odpovede; OR (objective response): objektívna odpoveď; IRC (independent review committee): nezávislá hodnotiacia komisia; HR (hazard ratio): pomer rizika; IS: interval spoľahlivosti

* Stratifikované: celosvetovo (USA, západná Európa, iné), počet predchádzajúcich chemoterapeutických režimov pre lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie (0 - 1 *oproti* > 1) a viscerálne *oproti* neviscerálnemu ochoreniu.

** Predbežná analýza OS sa uskutočnila, keď sa pozorovalo 331 udalostí. Vzhľadom na to, že hranica účinnosti bola prekročená v tejto analýze, táto analýza sa považuje za konečnú.

Liečebný prínos sa pozoroval v podskupine pacientov, u ktorých došlo k relapsu v priebehu 6 mesiacov od ukončenia adjuvantnej liečby, a ktorí neboli predtým liečení systémovou protinádorovou liečbou metastatického ochorenia (n = 118); pomer rizika pre PFS a OS bol 0,51 (95 % IS: 0,30; 0,85) a 0,61 (95 % IS: 0,32; 1,16) v uvedenom poradí. Medián PFS pre skupinu s trastuzumab emtanzinom bol 10,8 mesiaca a medián OS sa nedosiahol, v porovnaní s 5,7 mesiaca a 27,9 mesiaca, v uvedenom poradí, pre skupinu s lapatinibom v kombinácii s kapecitabínom.

Graf 3 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie hodnoteného IRC



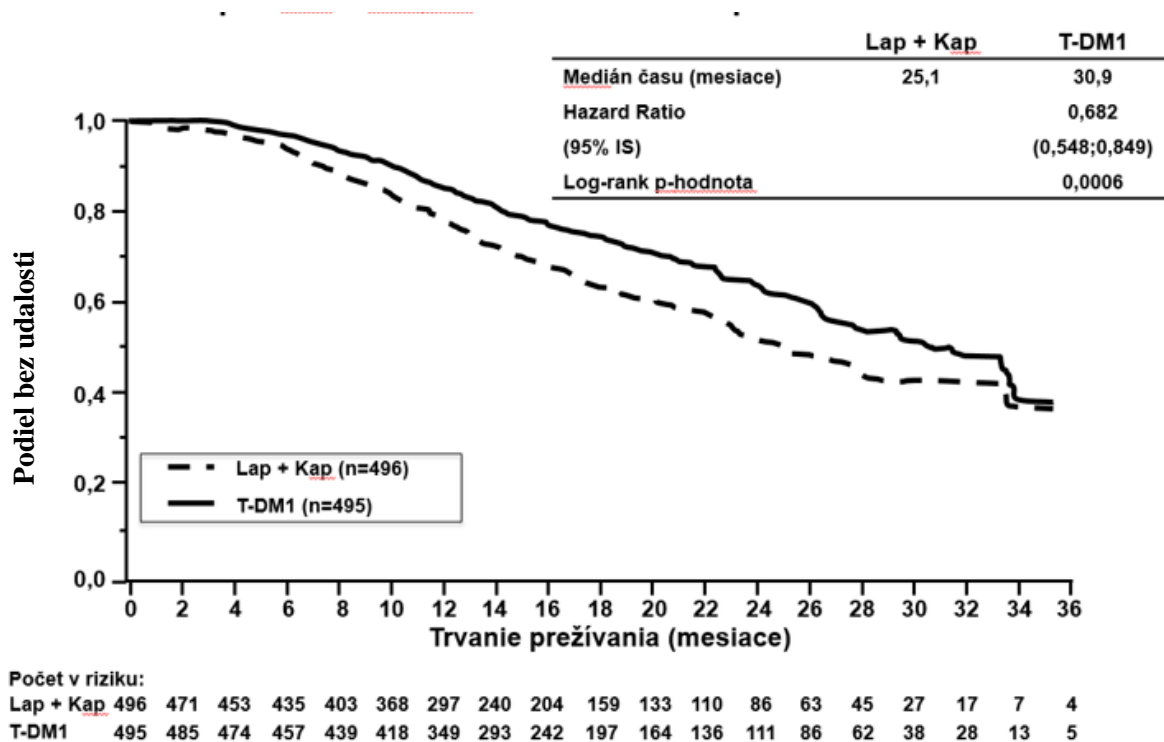
Počet v riziku:

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

T-DM1: trastuzumab emtanzín; Lap: lapatinib; Kap: kapecitabín; IRC: nezávislá hodnotiaci komisia.

Hazard ratio je odhadnutý na základe stratifikovaného Coxovho modelu; p-hodnota je odhadnutá na základe stratifikovaného log-rank testu.

Graf 4 Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania



T-DM1: trastuzumab emtanzin; Lap: lapatinib; Kap: kapecitabín

Hazard ratio je odhadnutý na základe stratifikovaného Coxovho modelu; p-hodnota je odhadnutá na základe stratifikovaného log-rank testu.

V štúdií TDM4370g/BO21977 sa pozoroval pretrvávajúci prínos liečby trastuzumab emtanzinom vo väčšine vopred špecifikovaných hodnotených podskupín, čo podporuje robustnosť celkového výsledku. V podskupine pacientov s ochorením s negatívnymi hormonálnymi receptormi (n = 426) bol pomer rizika pre PFS 0,56 (95 % IS: 0,44; 0,72) a pre OS 0,75 (95 % IS: 0,54; 1,03). V podskupine pacientov s ochorením s pozitívnymi hormonálnymi receptormi (n = 545) bol pomer rizika pre PFS 0,72 (95 % IS: 0,58; 0,91) a pre OS 0,62 (95 % IS: 0,46; 0,85).

V podskupine pacientov s nemerateľným ochorením (n = 205) bol pomer rizika, na základe hodnotenia IRC, pre PFS 0,91 (95 % IS: 0,59; 1,42) a pre OS 0,96 (95 % IS: 0,54; 1,68). U pacientov vo veku ≥ 65 rokov (n = 138 v oboch liečebných skupinách) bol pomer rizika pre prežívanie bez progresie (PFS) 1,06 (95 % IS: 0,68; 1,66) a pre celkové prežívanie (OS) 1,05 (95% IS: 0,58; 1,91). U pacientov vo veku 65 až 74 rokov (n = 113) bol pomer rizika, na základe hodnotenia IRC, pre PFS 0,88 (95 % IS: 0,53; 1,45) a pre OS 0,74 (95 % IS: 0,37; 1,47). U pacientov vo veku 75 rokov alebo starších bol pomer rizika, na základe hodnotenia IRC, pre PFS 3,51 (95 % IS: 1,22; 10,13) a pre OS 3,45 (95 % IS: 0,94; 12,65). Podskupina pacientov vo veku 75 rokov alebo starších nepreukázala prínos pre PFS ani OS, bola však príliš malá (n = 25) na vyvodenie definitívnych záverov.

V deskriptívnych následných analýzach (follow-up) celkového prežívania bol pomer rizika 0,75 (95 % IS: 0,64; 0,88). Medián celkového prežívania bol v ramene s trastuzumab emtanzinom 29,9 mesiaca, v porovnaní s 25,9 mesiaca v ramene lapatinib plus kapecitabín. V čase vykonania deskriptívnej následnej (follow-up) analýzy celkového prežívania prešlo celkovo 27,4 % pacientov z ramena s lapatinibom plus kapecitabínom do ramena s trastuzumab emtanzinom. V analýzach citlivosti vylučujúcich pacientov v čase prechodu bol pomer rizika 0,69 (95 % IS: 0,59; 0,82). Výsledky tejto deskriptívnej následnej (follow-up) analýzy sú konzistentné s potvrdzujúcou analýzou OS.

TDM4450g

Randomizovaná, multicentrická, nezaslepená štúdia fázy II hodnotila účinok trastuzumab emtanzinu oproti trastuzumabu v kombinácii s docetaxelom u pacientov s HER2-pozitívnym MBC, ktorí neboli predtým liečení chemoterapiou pre metastatické ochorenie. Pacienti boli randomizovaní na liečbu 3,6 mg/kg trastuzumab emtanzinu intravenózne každé 3 týždne (n = 67) alebo trastuzumabom v nárazovej dávke 8 mg/kg, po ktorej nasleduje dávka 6 mg/kg intravenózne každé 3 týždne v kombinácii s docetaxelom v dávke 75 - 100 mg/m² intravenózne každé 3 týždne (n = 70).

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) hodnotené skúšajúcim. Medián PFS bol 9,2 mesiaca v skupine s trastuzumabom v kombinácii s docetaxelom a 14,2 mesiaca v skupine s trastuzumab emtanzinom (pomer rizika 0,59; p = 0,035) s mediánom sledovania približne 14 mesiacov v oboch skupinách. Miera objektívnej odpovede (ORR) bola 58,0 % pre trastuzumab v kombinácii s docetaxelom a 64,2 % pre trastuzumab emtanzin. Medián trvania odpovede sa nedosiahol pre trastuzumab emtanzin *oproti* 9,5 mesiaca v kontrolnej skupine.

TDM4374g

Nezaslepená štúdia fázy II s jedným ramenom hodnotila účinok trastuzumab emtanzinu u pacientov s HER2-pozitívnym, nevyliciteľným LABC alebo MBC. Všetci pacienti boli predtým liečení HER2-cieľenými liečbami (trastuzumab a lapatinib) a chemoterapiou (antracyklín, taxán a kapecitabín) v neoadjuvantnej, adjuvantnej liečbe lokálne pokročilého alebo metastatického ochorenia. Medián počtu protinádorových liekov, ktoré pacienti dostávali v ktoromkoľvek štádiu bol 8,5 (rozmedzie 5 - 19) a pre metastatické ochorenie bol 7,0 (rozmedzie 3 - 17), vrátane všetkých liekov určených na liečbu karcinómu prsníka.

Pacienti (n = 110) dostávali 3,6 mg/kg trastuzumab emtanzinu intravenózne každé 3 týždne až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity.

Kľúčové analýzy účinnosti boli ORR založená na nezávislej rádiologickej kontrole a trvanie objektívnej odpovede. ORR bola 32,7 % (95 % IS: 24,1; 42,1), n = 36 pacientov odpovedalo na liečbu pri posudzovaní IRC aj skúšajúcim. Medián trvania odpovede hodnotený IRC sa nedosiahol (95 % IS, 4,6 mesiaca až neodhadnuteľný).

Pediatická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s trastuzumab emtanzinom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie s karcinómom prsníka (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Populačná farmakokinetická analýza naznačila, že nie je žiadny rozdiel v expozícii trastuzumab emtanzinu na základe stavu ochorenia (adjuvantná liečba vs liečba metastatického ochorenia).

Absorpcia

Trastuzumab emtanzin sa podáva intravenózne. Neuskutočnili sa žiadne štúdie s inými spôsobmi podávania.

Distribúcia

Pacienti v štúdiu TDM4370g/BO21977 a v štúdiu BO29738, ktorí dostávali 3,6 mg/kg trastuzumab emtanzinu intravenózne každé 3 týždne, mali v 1. cykle priemernú maximálnu sérovú koncentráciu (C_{max}) trastuzumab emtanzinu 83,4 (± 16,5) µg/ml a 72,6 (± 24,3) µg/ml v uvedenom poradí. Na základe populačnej FK analýzy po intravenóznom podaní bol centrálny distribučný objem trastuzumab emtanzinu (3,13 l) a približoval sa plazmatickému objemu.

Biotransformácia (trastuzumab emtanzin a DM1)

Predpokladá sa, že trastuzumab emtanzin podstupuje dekonjugáciu a katabolizmus prostredníctvom proteolýzy v bunkových lyzozómoch.

In vitro štúdie metabolizmu s ľudskými pečevnými mikrozómami naznačujú, že DM1, zložka trastuzumab emtanzinu s malou molekulou, je metabolizovaný predovšetkým prostredníctvom CYP3A4 a v menšej miere CYP3A5. DM1 neinhibuje hlavné enzýmy CYP450 *in vitro*. V ľudskej plazme boli katabolity trastuzumab emtanzinu MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 a DM1 zistené v nízkych koncentráciách. *In vitro* bol DM1 substrátom P-glykoproteínu (P-gp).

Eliminácia

Na základe populačnej farmakokinetickej (FK) analýzy po intravenóznom podaní trastuzumab emtanzinu u pacientov s HER2-pozitívnym metastatickým karcinómom prsníka bol klírens trastuzumab emtanzinu 0,68 l/deň a eliminačný polčas ($t_{1/2}$) približne 4 dni. Po opakovanom podávaní intravenózne infúzie každé 3 týždne sa nepozorovala kumulácia trastuzumab emtanzinu.

Na základe populačnej FK analýzy boli telesná hmotnosť, albumín, súčet najdlhšieho priemeru cieľových lézií podľa kritérií pre hodnotenie odpovede u solídnych nádorov (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* - RECIST), HER2 extracelulárna doména (ECD), východiskové koncentrácie trastuzumabu a aspartátaminotransferáza (AST) boli identifikované ako štatisticky významné kovariáty pre FK parametre trastuzumab emtanzinu. Rozsah účinku týchto kovariátov na expozíciu trastuzumab emtanzinu však naznačuje, že je nepravdepodobné, že tieto kovariáty majú klinicky významný vplyv na expozície trastuzumab emtanzinu. Okrem toho exploračná analýza ukázala, že vplyv kovariátov (t. j. renálna funkcia, rasa a vek) na farmakokinetiku celkového trastuzumabu a DM1 bol obmedzený a nebol klinicky významný. V predklinických štúdiách sa katabolity trastuzumab emtanzinu vrátane DM1, Lys-MCC-DM1 a MCC-DM1 vylučujú hlavne žľou s minimálnym vylučovaním do moču.

Linearita/nelinearita

Trastuzumab emtanzin, ak je podávaný intravenózne každé 3 týždne, vykazuje lineárnu FK v rozmedzí dávok 2,4 až 4,8 mg/kg; pacienti, ktorí dostávali dávky menšie alebo rovnajúce sa 1,2 mg/kg, mali rýchlejší klírens.

Starší pacienti

Populačná FK analýza ukázala, že vek neovplyvňuje FK trastuzumab emtanzinu. Žiadny významný rozdiel sa nepozoroval v FK trastuzumab emtanzinu u pacientov vo veku < 65 rokov (n = 577), u pacientov vo veku 65 - 75 rokov (n = 78) a u pacientov vo veku > 75 rokov (n = 16).

Porucha funkcie obličiek

Žiadne oficiálne FK štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili. Populačná FK analýza preukázala, že klírens kreatinínu neovplyvňuje FK trastuzumab emtanzinu. Farmakokinetika trastuzumab emtanzinu u pacientov s miernou (klírens kreatinínu CLcr 60 až 89 ml/min, n = 254) alebo stredne závažnou (CLcr 30 až 59 ml/min, n = 53) poruchou funkcie obličiek bola podobná ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek (CLcr \geq 90 ml/min, n = 361). Farmakokinetické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr 15 až 29 ml/min) sú obmedzené (n = 1), preto nie je možné stanoviť odporúčania pre dávkovanie.

Porucha funkcie pečene

Pečeň je primárny orgán, ktorý eliminuje DM1 a katabolity obsahujúce DM1. Farmakokinetika trastuzumab emtanzinu a katabolitov obsahujúcich DM1 bola hodnotená po podaní 3,6 mg/kg trastuzumab emtanzinu pacientom s HER2-pozitívnym karcinómom prsníka s normálnou funkciou pečene (n = 10); miernou (Child-Pugh A; n = 10) až stredne závažnou (Child-Pugh B; n = 8) poruchou funkcie pečene.

- Plazmatické koncentrácie DM1 a katabolitov obsahujúcich DM1 (Lys-MCC-DM1 a MCC-DM1) boli nízke a boli porovnateľné u pacientov s poruchou funkcie pečene, a bez nej.

- Systémová expozícia (AUC) trastuzumab emtanzinu v Cykle 1 bola u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nižšia približne o 38 % a u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene nižšia približne o 67 % ako u pacientov s normálnou funkciou pečene. Expozícia trastuzumab emtanzinu (AUC) v Cykle 3 po opakovaných dávkach u pacientov s miernou až stredne závažnou dysfunkciou pečene bola v rozsahu, ktorý sa pozoroval u pacientov s normálnou hepatálnou funkciou.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) sa neuskutočnila žiadna formálna farmakokinetická štúdia a neboli zaznamenané žiadne údaje z populačnej farmakokinetickej (FK) analýzy.

Ďalšie osobitné populácie

Populačná FK analýza preukázala, že rasa pravdepodobne neovplyvňuje FK trastuzumab emtanzinu. Pretože väčšina pacientov v klinických štúdiách s trastuzumab emtanzinom boli ženy, vplyv pohlavia na FK trastuzumab emtanzinu nebol oficiálne hodnotený.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikológia a/alebo farmakológia u zvierat

Podávanie trastuzumab emtanzinu bolo dobre tolerované u potkanov a opíc pri dávkach až do 20 a 10 mg/kg, čo zodpovedá 2 040 $\mu\text{g DM1/m}^2$ u obidvoch druhov, čo je približne ekvivalentné klinickej dávke trastuzumab emtanzinu u pacientov. V SLP toxikologických štúdiách, s výnimkou ireverzibilnej periférnej axonálnej toxicity (pozorovanej len u opíc pri dávke ≥ 10 mg/kg) a reprodukčnej orgánovej toxicity (pozorovanej len u potkanov pri dávke 60 mg/kg), boli identifikované čiastočne alebo úplne reverzibilné od dávky závislé toxicity u oboch zvieracích modelov. Hlavné toxicity zahŕňali pečeň (zvýšenie pečeňových enzýmov) pri dávke ≥ 20 mg/kg a ≥ 10 mg/kg, kostnú dreň (zníženie počtu krvných doštičiek a bielych krviniek)/hematologické toxicity pri dávke ≥ 20 mg/kg a ≥ 10 mg/kg a lymfoidné orgány pri dávke ≥ 20 mg/kg a ≥ 3 mg/kg u potkanov a opíc, v uvedenom poradí.

Mutagenita

DM1 bol aneugénny alebo klastogénny v *in vivo* mikronukleárnom teste kostnej drene u potkanov s jednorazovou dávkou pri expozíciách, ktoré boli porovnateľné s priemernými maximálnymi koncentraciami DM1 nameranými u človeka, ktorý dostával trastuzumab emtanzin. DM1 nebol mutagénny v *in vitro* (Amesovom) teste bakteriálnej reverznej mutácie.

Porucha fertility a teratogenita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility na zvieratách hodnotiace vplyv trastuzumab emtanzinu. Avšak, na základe výsledkov zo všeobecných toxikologických štúdií na zvieratách je možné očakávať negatívne účinky na fertilitu.

Špecializované štúdie embryu-fetálneho vývoja u zvierat s trastuzumab emtanzinom sa neuskutočnili. Vývojová toxicita trastuzumabu bola identifikovaná v klinických štúdiách, hoci v predklinických štúdiách sa nepredpokladala. Okrem toho bola identifikovaná vývojová toxicita maytansínu v predklinických štúdiách, čo naznačuje, že DM1, cytotoxická maytansinoidová zložka trastuzumab emtanzinu inhibujúca mikrotubuly, bude podobne teratogénny a potenciálne embryotoxický.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina sukcinová
Hydroxid sodný
Sacharóza
Polysorbát 20

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať ani riediť s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Roztok glukózy (5 %) sa nemá používať na rekonštitúciu ani riedenie, pretože to môže spôsobiť agregáciu proteínu.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená liekovka

4 roky.

Rekonštituovaný roztok

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní rekonštituovaného roztoku sa stanovila na 120 hodín (5 dní) pri 2 °C až 8 °C pri rekonštitúcii so sterilnou vodou na injekcie alebo chloridom sodným 4,5 mg/ml (0,45 %). Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia neuskutočnila za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Zriedený roztok

Rekonštituovaný roztok Kadcyly rozriedený v infúzných vakoch, obsahujúci infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzny roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %), je stabilný 24 hodín pri 2 °C až 8 °C za podmienky, že bol pripravený za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Počas uchovávanía sa môžu pozorovať častice pri nariadení v roztoku chloridu sodného 0,9 % (pozri časť 6.6).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2°C – 8°C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kadcyly 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Kadcyly je dostupná v 15 ml (100 mg) injekčných liekvočkách zo skla typu 1 uzatvorených sivou butylovou gumovou zátkou potiahnutou fluoro-živicovým laminátom a zapečatených hliníkovým tesnením s bielym odklápacím viečkom z plastickej hmoty.

Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

Kadcyla 160 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Kadcyla je dostupná v 20 ml (160 mg) injekčných liekovkách zo skla typu 1 uzatvorených sivou butylovou gumovou zátkou potiahnutou fluoro-živicovým laminátom a zapečatených hliníkovým tesnením s červenofialovým odklápacím viečkom z plastickej hmoty.

Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Je potrebné používať vhodný aseptický postup. Je potrebné používať vhodné postupy pre prípravu cytostatík.

Rekonštituovaný roztok Kadcyla sa má riediť v polyvinylchloridových (PVC) alebo polyolefínových infúzných vakoch bez latexu a bez PVC.

Ak je infúzny koncentrát zriedený infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), na infúziu sa má použiť in-line polyétersulfónový (PES) filter 0,20 alebo 0,22 mikrónu.

Aby sa predišlo zámene liekov, je dôležité skontrolovať etikety na injekčných liekovkách, aby sa zabezpečilo, že liek, ktorý sa pripravuje a podáva, je Kadcyla (trastuzumab emtanzin) a nie iný liek obsahujúci trastuzumab (napr. trastuzumab alebo trastuzumab deruxtekan).

Pokyny na rekonštitúciu

- injekčná liekovka so 100 mg trastuzumab emtanzinu: Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstreknite 5 ml sterilnej vody na injekcie alebo chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) do injekčnej liekovky.
- injekčná liekovka so 160 mg trastuzumab emtanzinu: Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstreknite 8 ml sterilnej vody na injekcie alebo chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) do injekčnej liekovky.
- Jemne premiešajte, kým sa prášok úplne nerozpustí. Netrepte.

Rekonštituovaný roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice alebo či nezmenil farbu. Rekonštituovaný roztok nemá obsahovať viditeľné častice, má byť číry až slabo opalizujúci. Farba rekonštituovaného roztoku má byť bezfarebná až svetlo hnedá. Nepoužívajte ho, ak rekonštituovaný roztok obsahuje viditeľné častice alebo ak je zakalený alebo inak sfarbený.

Pokyny na riedenie

Určite objem potrebného rekonštituovaného roztoku na základe dávky 3,6 mg trastuzumab emtanzinu/kg telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2):

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{Celková dávka, ktorá sa má podať (telesná hmotnosť (kg) x dávka (mg/kg))}{20 \text{ (mg/ml, koncentrácia rekonštituovaného roztoku)}}$$

Príslušné množstvo roztoku sa má odobrať z injekčnej liekovky a pridať do infúzneho vaku obsahujúceho 250 ml infúzneho roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Roztok glukózy (5 %) sa nemá používať (pozri časť 6.2). Infúzny roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) sa môže použiť bez polyétersulfónového (PES) 0,20 alebo 0,22 µm in-line filtra. Ak sa na infúziu používa infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), je potrebný polyétersulfónový (PES) 0,20 alebo 0,22 µm in-line filter. Po príprave infúzie sa má roztok podať okamžite. Počas uchovávania infúziu neuchovávajte v mrazničke ani netrepte.

Likvidácia

Rekonštituovaný liek neobsahuje žiadne konzervačné látky a je určený len na jednorazové použitie. Nespotrebovaný roztok zlikvidujte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. novembra 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. septembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Švajčiarsko

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whyllen
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii si má dohodnúť obsah a formát edukačného materiálu a komunikačného plánu pre Kadcyly (trastuzumab emtanzin) s národnou kompetentnou autoritou v členskom štáte predtým, ako Kadcyly (trastuzumab emtanzin) uvedie na trh členského štátu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zabezpečiť, aby súběžne s uvedením Kadcyly (trastuzumab emtanzin) na trh mali všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí môžu predpisovať, vydávať alebo podávať Kadcyly (trastuzumab emtanzin) a/alebo Herceptin (trastuzumab), k dispozícii edukačný balíček pre zdravotníckeho pracovníka. Tento edukačný balíček pre zdravotníckeho pracovníka má obsahovať nasledujúce položky:

- SPC Kadcyly (trastuzumab emtanzin)
- Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov majú obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

1. Kadcyly (trastuzumab emtanzin) sa líši od iných liekov obsahujúcich trastuzumab ako sú Herceptin (trastuzumab) alebo Enhertu (trastuzumab deruxtekan) s odlišnými liečivami, ktoré sa nikdy nemajú medzi sebou zamieňať.
2. Kadcyly (trastuzumab emtanzin) NIE JE generikum Herceptinu (trastuzumab) a má odlišné vlastnosti, indikácie a dávku.
3. Kadcyly (trastuzumab emtanzin) je konjugát protilátky a liečiva, ktorý obsahuje humanizovanú protilátku anti-HER2 IgG1 trastuzumab a DM1, maytansinoid inhibujúci mikrotubuly.
4. Nenahrádzajte ani nekombinujte Kadcyly (trastuzumab emtanzin) s inými liekmi obsahujúcimi trastuzumab ako sú Herceptin (trastuzumab) alebo Enhertu (trastuzumab deruxtekan).
5. Nepodávajte Kadcyly (trastuzumab emtanzin) v kombinácii s chemoterapiou.
6. Nepodávajte Kadcyly (trastuzumab emtanzin) v dávkach vyšších ako 3,6 mg/kg jedenkrát každé 3 týždne.
7. Ak sa Kadcyly (trastuzumab emtanzin) predpisuje elektronicky, je dôležité zabezpečiť, že predpísaný liek je trastuzumab emtanzin a nie iný liek obsahujúci trastuzumab ako je Herceptin (trastuzumab) alebo Enhertu (trastuzumab deruxtekan).
8. Pri predpisovaní, príprave infúzneho roztoku a podávaní Kadcyly (trastuzumab emtanzin) pacientom sa majú používať a potvrdiť obidva názvy Kadcyly, obchodný názov aj jeho úplný generický názov (trastuzumab emtanzin). Je potrebné overiť si, že nechránený názov je trastuzumab emtanzin.
9. Aby sa predišlo zámene liekov, je dôležité prečítať si Súhrn charakteristických vlastností lieku a skontrolovať vonkajší obal a etikety na injekčných liekovkách, aby sa zabezpečilo, že liek, ktorý sa pripravuje a podáva, je Kadcyly (trastuzumab emtanzin) a nie iný liek obsahujúci trastuzumab ako je Herceptin (trastuzumab) alebo Enhertu (trastuzumab deruxtekan).
10. Popis hlavných rozdielov medzi liekmi spoločnosti Roche Kadcyly (trastuzumab emtanzin), Herceptin a Herceptin s.c. (trastuzumab) čo sa týka indikácie, dávky, podávania a rozdielov v balení.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Kadcyla 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
trastuzumab emtanzin

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka prášku na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 100 mg trastuzumab emtanzinu. Po rekonštitúcii obsahuje jedna liekovka s 5 ml roztoku 20 mg/ml trastuzumab emtanzinu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Kyselina sukcinová, hydroxid sodný, sacharóza, polysorbát 20.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka so 100 mg

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický

Príprava a podanie lieku musí byť vykonané pod dohľadom lekára so skúsenosťami s cytotoxickými látkami

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/885/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kadcyla 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
trastuzumab emtanzin
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

100 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Kadcyla 160 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
trastuzumab emtanzin

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s práškom na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 160 mg trastuzumab emtanzinu. Po rekonštitúcii obsahuje jedna liekovka s 8 ml roztoku 20 mg/ml trastuzumab emtanzinu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Kyselina sukcinová, hydroxid sodný, sacharóza, polysorbát 20.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka so 160 mg

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajújte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický

Príprava a podanie lieku musí byť vykonané pod dohľadom lekára so skúsenosťami s cytotoxickými látkami

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/885/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kadcyla 160 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
trastuzumab emtanzin
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

160 mg

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Kadcyla 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok Kadcyla 160 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok trastuzumab emtanzin

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete dostávať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Kadcyla a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Kadcylu
3. Ako budete dostávať Kadcylu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kadcylu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kadcyla a na čo sa používa

Čo je Kadcyla

Kadcyla obsahuje liečivo trastuzumab emtanzin, ktoré sa skladá z dvoch častí, ktoré sú navzájom prepojené:

- trastuzumab - monoklonálna protilátka, ktorá sa selektívne viaže na antigén (cieľovú bielkovinu) nazývaný receptor pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER2). HER2 sa nachádza vo veľkých množstvách na povrchu niektorých nádorových buniek, kde stimuluje ich rast. Keď sa trastuzumab naviaže na HER2, môže zastaviť rast nádorových buniek a spôsobiť ich odumretie.
- DM1 - protinádorová látka, ktorá sa aktivuje po preniknutí Kadcylu do nádorovej bunky.

Na čo sa Kadcyla používa

Kadcyla sa používa na liečbu karcinómu (nádoru) prsníka u dospelých pacientov:

- keď nádorové bunky majú na sebe veľa HER2 bielkovín - váš lekár bude kvôli tomu testovať vaše rakovinové bunky.
- keď ste už dostávali liek trastuzumab a liek nazývaný taxán.
- keď sa nádor rozšírila do oblastí v blízkosti prsníka alebo do iných častí tela (metastázovala).
- keď sa nádor nerozšírila do iných častí tela a pristupuje sa k liečbe podávanej po operácii (liečba po operácii sa nazýva adjuvantná liečba).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Kadcylu

Nesmiete dostať Kadcylu

- ak ste alergický na trastuzumab emtanzin alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Nesmiete dostať Kadcylu, ak sa vás týka vyššie uvedené. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú Kadcylu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako dostanete Kadcyly, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste niekedy mali závažné reakcie súvisiace s infúziou po použití trastuzumabu, ktoré sa vyznačujú príznakmi ako sčervenanie, zimnica, horúčka, dýchavičnosť, ťažkosti s dýchaním, rýchly tlkot srdca alebo pokles krvného tlaku.
- ste liečený liekmi na riedenie krvi (napr. warfarín, heparín).
- ste už niekedy mali problémy s pečeňou. Váš lekár vám skontroluje funkciu pečene krvným testom pred začatím liečby a pravidelne počas liečby.

Ak sa vás týka niektorý z vyššie uvedených bodov (alebo si nie ste istý), poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako vám podajú Kadcyly.

Dávajte pozor na vedľajšie účinky

Kadcyly môže zhoršovať niektoré ochorenia alebo môže vyvolať vedľajšie účinky. Pre viac informácií o tom, na ktoré vedľajšie účinky treba dávať pozor, pozri časť 4.

Informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov počas podávania Kadcyly:

- **Ťažkosti s dýchaním:** Kadcyly môže spôsobiť vážne ťažkosti s dýchaním, ako je dýchavičnosť (buď v pokoji alebo pri vykonávaní akéhokoľvek typu činnosti) a kašeľ. Môžu to byť príznaky zápalu pľúc, ktorý môže byť závažný, a dokonca aj smrteľný. Ak sa u vás objaví ochorenie pľúc, váš lekár môže ukončiť liečbu týmto liekom.
- **Problémy s pečeňou:** Kadcyly môže spôsobiť zápal alebo poškodenie buniek v pečeni, ktoré môžu zabrániť normálnej funkcii pečene. Zapálené alebo poranené pečeňové bunky môžu uvoľňovať väčšie množstvo určitých látok (pečeňových enzýmov) ako je normálne do krvného obehu, čo vedie k zvýšeniu hladín pečeňových enzýmov v krvných testoch. Vo väčšine prípadov nebudete mať žiadne príznaky. Niektoré príznaky môžu byť zožltnutie kože a očných bielok (žltacka). Pred liečbou a počas liečby vám váš lekár bude pravidelne kontrolovať funkciu pečene.
- Ďalšou zriedkavou abnormalitou, ktorá sa môže vyskytovať v pečeni, je ochorenie známe ako nodulárna regeneratívna hyperplázia (NRH). Táto abnormalita spôsobí zmenu štruktúry pečene a môže zmeniť funkciu pečene. Časom to môže viesť k príznakom ako je pocit nafúknutia alebo opuch brucha z dôvodu nahromadenia tekutiny alebo krvácania z abnormálnych krvných ciev v pažeráku alebo konečníku.
- **Problémy so srdcom:** Kadcyly môže oslabiť srdcový sval. Keď je srdcový sval slabý, u pacientov sa môžu vyvinúť príznaky ako je dýchavičnosť v pokoji alebo v spánku, bolesť na hrudi, opuch nôh alebo rúk a pocit rýchleho alebo nepravidelného srdcového rytmu. Pred liečbou a pravidelne počas liečby vám váš lekár bude kontrolovať funkciu srdca. Ak spozorujete niektorý z vyššie uvedených príznakov, okamžite informujte svojho lekára.
- **Reakcie súvisiace s infúziou alebo alergické reakcie:** Kadcyly môže spôsobiť sčervenanie, záchvaty zimnice, horúčku, ťažkosti s dýchaním, nízky krvný tlak, rýchly srdcový pulz, náhly opuch tváre, jazyka alebo ťažkosti s prehĺtaním počas infúzie alebo po infúzii počas prvého dňa liečby. Váš lekár alebo zdravotná sestra skontroluje, či máte niektorý z týchto vedľajších účinkov. Ak sa u vás vyvinie reakcia, spomalí alebo odpoja vám infúziu a možno vám podajú liečbu na zmiernenie vedľajších účinkov. Infúzia môže pokračovať po zlepšení príznakov.
- **Problémy s krvácaním:** Kadcyly môže znížiť počet krvných doštičiek vo vašej krvi. Krvné doštičky pomáhajú pri zrážaní krvi, preto sa u vás môžu vyskytnúť nečakané podliatiny alebo krvácanie (ako je krvácanie z nosa, krvácanie z ďasien). Váš lekár vám bude pravidelne kontrolovať krv kvôli zníženému počtu krvných doštičiek. Ak spozorujete nečakané podliatiny alebo krvácanie, okamžite informujte svojho lekára.

- **Neurologické problémy:** Kadcyła môže poškodiť nervy. Môžete zaznamenať trpnutie, bolesť, necitlivosť, svrbenie, pocit lezenia na koži, mravčenie a pichanie v rukách a nohách. Váš lekár bude u vás sledovať prejavy a príznaky neurologických problémov.
- **Reakcia v mieste podania injekcie:** Ak budete mať pocit pálenia, budete cítiť bolesť alebo citlivosť v mieste podania infúzie, môže to naznačovať, že Kadcyła tečie mimo krvnej cievy. Ihneď informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru. Ak Kadcyła tiekla mimo krvnej cievy, v priebehu dní alebo týždňov po infúzii sa môže objaviť zvýšená bolesť, zmena farby, tvorba pľuzgierov a odlupovanie kože (nekróza kože).

Povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov.

Deti a dospelí

Kadcyła sa neodporúča používať u osôb mladších ako 18 rokov, a to z dôvodu chýbajúcich informácií o spôsobe účinku tohto lieku u tejto vekovej skupiny.

Iné lieky a Kadcyła

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Informujte svojho lekára alebo lekárnik, predovšetkým ak užívate:

- akékoľvek lieky na riedenie krvi ako je warfarín alebo také, ktoré znižujú schopnosť tvorenia krvných zrazenín, ako napríklad aspirín
- lieky proti plesňovým infekciám nazývané ketokonazol, itrakonazol alebo vorikonazol
- antibiotiká na liečbu infekcií nazývané klaritromycín alebo telitromycín
- lieky používané na HIV nazývané atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir alebo sachinavir
- liek na depresiu nazývaný nefazodón.

Ak sa vás týka niektorý z vyššie uvedených bodov (alebo si nie ste istý), poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako vám podajú Kadcyly.

Tehotenstvo

Kadcyła sa neodporúča, ak ste tehotná, pretože tento liek môže poškodiť nenarodené dieťa.

- Informujte svojho lekára pred použitím Kadcyly, ak ste tehotná, myslíte si, že môžete byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť.
- Používajte účinnú antikoncepciu na zabránenie otehotneniu počas liečby Kadcyly. Porozprávajte sa so svojim lekárom o najlepšej antikoncepcii pre vás.
- Pokračujte v užívaní antikoncepcie aj po dobu minimálne 7 mesiacov po poslednej dávke Kadcyly. Pred vysadením antikoncepcie sa poraďte so svojim lekárom.
- Mužskí pacienti alebo ich partnerky musia tiež používať účinnú antikoncepciu.
- Ak otehotniete počas liečby Kadcyly, povedzte to okamžite svojmu lekárovi.

Dojčenie

Počas liečby Kadcyly nadojčíte. Nadojčíte ani po dobu 7 mesiacov po poslednej infúzii Kadcyly. Nie je známe, či zložky Kadcyly prechádzajú do materského mlieka. Porozprávajte sa o tom so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že Kadcyła bude ovplyvňovať vašu schopnosť viesť vozidlá, jazdiť na bicykli, obsluhovať nástroje alebo stroje. Ak sa u vás vyskytne sčervenanie, záchvaty zimnice, horúčka, ťažkosti s dýchaním, nízky krvný tlak alebo rýchly srdcový pulz (reakcia súvisiaca s infúziou), rozmazané videnie, únava, bolesti hlavy alebo závrat, nevedzte vozidlá, nejazdite na bicykli, nepoužívajte nástroje alebo stroje, kým tieto reakcie neustúpia.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Kadcyly

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j v podstate zanedbateľné množstvo sodíka..

Kadcyly 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Tento liek obsahuje 1,1 mg polysorbátu 20 v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,22 mg/ml.

Kadcyly 160 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Tento liek obsahuje 1,7 mg polysorbátu 20 v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,21 mg/ml.

Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako budete dostávať Kadcyly

Kadcyly vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra v nemocnici alebo na klinike:

- Podáva sa infúziou do žily (intravenózna infúzia).
- Budete dostávať jednu infúziu každé 3 týždne.

Akú dávku budete dostávať

- Budete dostávať dávku 3,6 mg Kadcyly na každý kilogram vašej telesnej hmotnosti. Váš lekár vám vypočíta správnu dávku.
- Prvú infúziu vám budú podávať počas 90 minút. Lekár alebo zdravotná sestra vás budú pozorovať počas podávania infúzie a ešte minimálne počas 90 minút po úvodnej dávke, pre prípad, že sa u vás objavia vedľajšie účinky.
- Ak je prvá infúzia dobre znášaná, infúzia pri vašej ďalšej návšteve môže byť podaná v priebehu 30 minút. Lekár alebo zdravotná sestra vás budú pozorovať počas podávania infúzie a ešte minimálne počas 30 minút po dávke, pre prípad, že sa u vás objavia vedľajšie účinky.
- Celkový počet infúzií, ktoré dostanete, závisí od toho, ako budete na liečbu reagovať, a od ochorenia, na ktoré sa liečite.
- Ak spozorujete vedľajšie účinky, váš lekár môže rozhodnúť, že vaša liečba bude pokračovať avšak s nižšou dávkou, že ďalšia dávka bude odložená alebo že liečba bude ukončená.

Ak vynecháte liečbu Kadcyly

Ak zabudnete alebo vynecháte návštevu lekára z dôvodu aplikácie Kadcyly, dohovorte si ďalšiu návštevu čo najskôr. Nečakajte do ďalšej plánovanej návštevy.

Ak ukončíte liečbu Kadcyly

Neukončujte liečbu týmto liekom bez konzultácie so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Kadcyly môže spôsobiť zápal alebo poškodenie buniek v pečeni, čo má za následok zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvných testoch. Vo väčšine prípadov však v priebehu liečby Kadcyly sú hladiny pečeňových enzýmov zvýšené mierne a prechodne, toto zvýšenie nespôsobuje žiadne príznaky a neovplyvňuje funkciu pečene.
- Nečakané podliatiny a krvácanie (ako je krvácanie z nosa).

- Trpnutie, bolesť, necitlivosť, svrbenie, pocit lezenia na koži, mravčenie a pichanie v rukách a nohách. Tieto príznaky môžu poukazovať na poškodenie nervov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Sčervenanie, záchvaty zimnice, horúčka, ťažkosti s dýchaním, nízky krvný tlak alebo rýchly srdcový pulz počas infúzie alebo počas 24 hodín po infúzii - to sú takzvané reakcie súvisiace s infúziou.
- Môžu sa vyskytnúť problémy so srdcom. Väčšina pacientov nemusí mať príznaky problémov so srdcom. Ak sa príznaky objavia, môže sa pozorovať kašeľ, dýchavičnosť v pokoji alebo pri spánku vo vodorovnej polohe, bolesť na hrudníku a opuchnuté členky alebo ruky, pocit rýchleho alebo nepravidelného srdcového rytmu.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Zápal pľúc môže spôsobiť problémy s dýchaním, ako je dýchavičnosť (buď v pokoji alebo pri vykonávaní akéhokoľvek typu činnosti), kašeľ alebo záchvaty suchého kašľa - to sú prejavy zápalu pľúcneho tkaniva.
- Môžu sa vyskytnúť alergické reakcie a väčšina pacientov môže mať mierne príznaky ako je svrbenie alebo pocit tlaku na hrudi. V závažnejších prípadoch sa môže vyskytnúť opuch tváre alebo jazyka, ťažkosti s prehĺtaním alebo ťažkosti s dýchaním.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- Vaša koža a očné bielka zožltnú (žltacka) - môžu to byť príznaky závažného poškodenia pečene.

Častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov:

- Ak infúzny roztok Kadcyly vytečie do oblasti okolo miesta podania infúzie, môže sa u vás vyvinúť bolesť, zmena farby, tvorba pľuzgierov a odlupovanie kože (nekróza kože) v mieste podania infúzie. Ihneď kontaktujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak spozorujete niektorý z vyššie uvedených závažných vedľajších účinkov.

Ďalšie vedľajšie účinky sú

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- znížený počet červených krviniek (prejaví sa pri vyšetrení krvi)
- nevoľnosť (vracanie)
- hnačka
- sucho v ústach
- infekcia močových ciest
- zápcha
- bolesť žalúdka
- kašeľ
- dýchavičnosť
- zápal úst
- ťažkosti so spánkom
- bolesť svalov alebo kĺbov
- horúčka
- bolesť hlavy
- pocit únavy
- slabosť

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zimnica alebo príznaky podobné chrípke
- zníženie hladín draslíka v krvi (prejaví sa pri vyšetrení krvi)
- kožné vyrážky

- znížený počet bielych krviniek (prejaví sa pri vyšetrení krvi)
- suché oči, vodnaté oči alebo rozmazané videnie
- sčervenanie očí alebo infekcia
- porucha trávenia
- opuch nôh a/alebo rúk
- krvácanie z ďasien
- zvýšenie krvného tlaku
- pocit závratu
- poruchy chuti
- svrbenie
- ťažkosti s pamäťou
- vypadávanie vlasov
- kožná reakcia ruka-noha (syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie)
- porucha nechtov

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- Ďalšou abnormalitou, ktorú môže vyvolať Kadcyly, je ochorenie známe ako nodulárna regeneratívna hyperplázia pečene. Táto abnormalita spôsobuje zmenu štruktúry pečene. U pacientov sa vyvinie mnoho uzlíkov v pečeni, ktoré môžu zmeniť funkciu pečene. Časom môže viesť k príznakom ako je pocit nafúknutia alebo opuch brucha z dôvodu nahromadenia tekutiny alebo krvácania z abnormálnych krvných ciev v pažeráku alebo konečníku.
- Ak infúzny roztok Kadcyly vytečie do oblasti okolo miesta infúzie, môže sa u vás vyvinúť citlivosť alebo sčervenanie kože alebo opuch v mieste infúzie.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok po ukončení liečby Kadcyly, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru a povedzte im, že ste boli liečený Kadcyly.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kadcyly

Kadcyly budú uchovávať zdravotnícki pracovníci v nemocnici alebo na klinike.

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuli a na liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.
- Po rekonštitúcii v injekčnej liekovke je Kadcyly stabilná 120 hodín (5 dní) pri teplote 2 °C až 8 °C. Po zriedení do infúzneho vaku je roztok stabilný 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a potom sa musí zlikvidovať.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kadcyly obsahuje

- Liečivo je trastuzumab emtanzin.
- Kadcyly 100 mg: Jedna injekčná liekovka s práškom na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 100 mg trastuzumab emtanzinu. Po rekonštitúcii obsahuje jedna liekovka s 5 ml roztoku 20 mg/ml trastuzumab emtanzinu.

- Kadcyła 160 mg: Jedna injekčná liekovka s práškom na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 160 mg trastuzumab emtanzínu. Po rekonštitúcii obsahuje jedna liekovka s 8 ml roztoku 20 mg/ml trastuzumab emtanzínu.
- Ďalšie zložky sú kyselina sukeínová, hydroxid sodný (pozri časť 2 „Dôležité informácie o niektorých zložkách Kadcyly“), sacharóza a polysorbát 20.

Ako vyzerá Kadcyła a obsah balenia

- Kadcyła je biely až takmer biely lyofilizovaný prášok na koncentrát na infúzny roztok dodávaný v sklenených injekčných liekovkách.
- Kadcyła je dostupná v balení obsahujúcom 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Aby sa predišlo zámene liekov, je dôležité skontrolovať etikety na injekčných liekôčkách, aby sa zabezpečilo, že liek, ktorý sa pripravuje a podáva, je Kadcyly (trastuzumab emtanzin) a nie iný liek obsahujúci trastuzumab (napr. trastuzumab alebo trastuzumab deruxtekan).

Kadcyly musí rekonštituovať a riediť zdravotnícky pracovník a podávať vo forme intravenózneho infúzie. Liek sa nesmie podávať vo forme intravenózneho injekcie alebo bolusovej injekcie.

Tento liek uchovávať vždy v uzatvorenom pôvodnom obale pri teplote 2 °C – 8 °C v chladničke. Injekčná liekôčka Kadcyly rekonštituovaná s vodou na injekcie alebo chloridom sodným 4,5 mg/ml (0,45 %) (nie sú súčasťou balenia) je po rekonštitúcii stabilná 120 hodín (5 dní) pri 2 °C až 8 °C a nesmie sa uchovávať v mrazničke.

Je potrebné používať vhodný aseptický postup. Je potrebné používať vhodné postupy pre prípravu cytostatík.

Rekonštituovaný roztok Kadcyly sa má riediť v polyvinylchloridových (PVC) alebo polyolefinových infúzných vakoch bez latexu a bez PVC.

Ak je infúzny koncentrát zriedený infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), na infúziu sa má použiť in-line polyétersulfónový (PES) filter 0,20 alebo 0,22 mikrónu.

Pokyny na rekonštitúciu

- **Kadcyly 100 mg:** pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstreknite 5 ml sterilnej vody na injekcie alebo chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) do injekčnej liekôvky so 100 mg trastuzumab emtanzinu.
- **Kadcyly 160 mg:** pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstreknite 8 ml sterilnej vody na injekcie alebo chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) do injekčnej liekôvky so 160 mg trastuzumab emtanzinu.
- Jemne premiešajte, kým sa prášok úplne nerozpustí. Netrepte.

Rekonštituovaný roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice alebo či nezmenil farbu. Rekonštituovaný roztok nemá obsahovať viditeľné častice, má byť číry až slaboprializujúci. Farba rekonštituovaného roztoku má byť bezfarebná až svetlo hnedá. Nepoužívajte ho, ak je zakalený alebo inak sfarbený.

Nspotrebovaný roztok zlikvidujte. Rekonštituovaný liek neobsahuje žiadne konzervačné látky a je určený len na jednorazové použitie.

Pokyny na riedenie

Určite objem potrebného rekonštituovaného roztoku na základe dávky 3,6 mg trastuzumab emtanzinu/kg telesnej hmotnosti:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{Celková dávka, ktorá sa má podať (telesná hmotnosť (kg) x dávka (mg/kg))}{20 \text{ (mg/ml, koncentrácia rekonštituovaného roztoku)}}$$

Príslušné množstvo roztoku sa má odobrať z injekčnej liekôvky a pridať do infúzneho vaku obsahujúceho 250 ml infúzneho roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Roztok glukózy (5 %) sa nemá používať. Infúzny roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) sa môže použiť bez polyétersulfónového (PES) 0,20 alebo 0,22 µm in-line filtra. Ak sa na infúziu používa infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), je potrebný polyétersulfónový (PES) 0,20 alebo 0,22 µm in-line filter. Po príprave infúzie sa má roztok podať okamžite. Počas uchovávanie infúziu neuchovávať v mrazničke ani netrepte. Ak sa riedenie uskutočnilo za aseptických podmienok, roztok sa môže uchovávať 24 hodín pri 2 °C až 8 °C.