

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kadcyla 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Kadcyla 160 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kadcyla 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg trastuzumaba emtanzina. Po rekonstituciji vsebuje ena viala s 5 ml raztopine 20 mg/ml trastuzumaba emtanzina (glejte poglavje 6.6).

Kadcyla 160 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 160 mg trastuzumaba emtanzina. Po rekonstituciji vsebuje ena viala z 8 ml raztopine 20 mg/ml trastuzumaba emtanzina (glejte poglavje 6.6).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 100-mg viala vsebuje 1,38 mg natrija in 1,1 mg polisorbata 20.
Ena 160-mg viala vsebuje 2,24 mg natrija in 1,7 mg polisorbata 20.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Trastuzumab emtanzin je konjugirano zdravilo iz protitelesa trastuzumaba in zaviralca mikrotubulov DM1. Trastuzumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1, pridobljeno iz kulture sesalskih celic (jajčnika kitajskega hrčka) v suspenziji. Na DM1 je vezan kovalentno, preko stabilnega tioetrskega vezalca MCC (4-[N-maleimidometil] cikloheksan-1-karboksilat).

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Bel do skoraj bel liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zgodnji rak dojk (EBC – early breast cancer)

Zdravilo Kadcyla je kot monoterapija indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim zgodnjim rakom dojk, ki imajo rezidualno invazivno bolezen v dojki in/ali bezgavkah, po neoadjuvantnem zdravljenju na osnovi taksanov in proti HER2 usmerjene terapije.

Razsejani rak dojk (MBC – metastatic breast cancer)

Zdravilo Kadcyla je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim, neoperabilnim, lokalno napredovalim ali razsejanim rakom dojk, predhodno zdravljenih s trastuzumabom in taksanom, samostojno ali v kombinaciji. Bolniki so pred tem:

- prejeli predhodno zdravljenje za lokalno napredovalo ali razsejano bolezen ali

- se jim je bolezen ponovila med adjuvantnim zdravljenjem ali v šestih mesecih po koncu adjuvantnega zdravljenja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Kadcyła sme predpisati le zdravnik in se ga sme v obliki intravenske infuzije uporabiti le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem onkoloških bolnikov (t.j. pripravljenega za obvladovanje alergijskih/anafilaktičnih infuzijskih reakcij in v okolju, kjer je takoj na voljo popolna oprema za oživljanje (glejte poglavje 4.4)).

Bolniki, zdravljeni s trastuzumabom emtanzinom, morajo imeti HER2-pozitivni tumor, imunohistokemično opredeljen kot 3+ ali razmerje pri *in situ* hibridizaciji (ISH) ali *fluorescentni in situ* hibridizaciji (FISH) $\geq 2,0$, določeno z validiranim testom (z diagnostičnim medicinskim pripomočkom *in vitro* z oznako CE). Če takšnega pripomočka z oznako CE ni na voljo, je treba stanje HER2 oceniti z drugim validiranim testom.

Za preprečitev napak pri dajanju zdravila je pomembno preveriti nalepke na vialah in tako zagotoviti, da je pripravljeno in uporabljeno zdravilo res zdravilo Kadcyła (trastuzumab emtanzin) in ne drugo zdravilo, ki vsebuje trastuzumab (npr. trastuzumab ali trastuzumab derukstekan).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek trastuzumaba emtanzina je 3,6 mg/kg telesne mase v intravenski infuziji na 3 tedne (21-dnevni cikel).

Začetni odmerek je treba dati kot 90-minutno intravensko infuzijo. Bolnike je treba med infundiranjem in vsaj še 90 minut po prvem odmerku opazovati zaradi možnosti zvišanja telesne temperature, pojava mrzlice in drugih z infundiranjem povezanih reakcij. Mesto infundiranja je treba skrbno kontrolirati zaradi možne subkutane infiltracije med dajanjem zdravila. V obdobju po prihodu zdravila na trg so opažali primere zapoznelih epidermalnih poškodb ali nekroze po ekstravazaciji (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Če je bolnik predhodno infuzijo dobro prenesel, je mogoče poznejše odmerke trastuzumaba emtanzina dati kot 30-minutno infuzijo. Bolnike je treba opazovati med infundiranjem in vsaj še 30 minut po njem.

Če se pojavijo z infundiranjem povezani simptomi, je treba hitrost infundiranja trastuzumaba emtanzina upočasniti ali infundiranje prekiniti (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Pri življenjsko ogrožujočih infuzijskih reakcijah je treba trastuzumab emtanzin prenehati uporabljati.

Trajanje zdravljenja

Zgodnji rak dojke (EBC)

Bolniki naj prejmejo 14 ciklov zdravljenja v celoti, razen v primeru ponovitve bolezni ali neobvladljive toksičnosti.

Razsejani rak dojke (MBC)

Bolniki naj prejmejo zdravljenje do napredovanja bolezni ali neobvladljive toksičnosti.

Prilagoditev odmerka

Obvladovanje simptomatskih neželenih učinkov lahko zahteva začasno prekinitve zdravljenja, zmanjšanje odmerka ali prenehanje zdravljenja s trastuzumabom emtanzinom v skladu s smernicami v besedilu in preglednicah 1 in 2.

Odmerka trastuzumaba emtanzina se po zmanjšanju ne sme več povečati.

Preglednica 1: Shema zmanjševanja odmerka

Shema zmanjševanja odmerka (začetni odmerek je 3,6 mg/kg)	Odmerek, ki ga je treba uporabiti
Prvo zmanjšanje odmerka	3 mg/kg
Drugo zmanjšanje odmerka	2,4 mg/kg
Potreba po nadaljnjem zmanjšanju odmerka	Prenehanje zdravljenja

Preglednica 2: Smernice za prilagoditev odmerka

Prilagoditve odmerka pri bolnikih z EBC		
Neželeni učinek	Izrazitost	Prilagoditev zdravljenja
Trombocitopenija	2.-3. stopnja na dan načrtovanega zdravljenja (25 000 do < 75 000/mm ³)	Trastuzumaba emtanzina ne uporabite, dokler se število trombocitov ne vrne na ≤ 1. stopnjo (≥ 75 000/mm ³), nato zdravljenje nadaljujte z enakim odmerkom. Če bolnik zaradi trombocitopenije potrebuje 2 zapoznitvi odmerka, pride v poštev zmanjšanje odmerka za eno stopnjo.
	4. stopnja kadar koli (< 25 000/mm ³)	Trastuzumaba emtanzina ne uporabite, dokler se število trombocitov ne vrne na ≤ 1. stopnjo (≥ 75 000/mm ³), nato zmanjšajte odmerek za eno stopnjo.
Zvišanje alanin-transaminaze (ALT)	2.-3. stopnja (> 3,0 do ≤ 20 × ZNM na dan načrtovanega zdravljenja)	Trastuzumaba emtanzina ne uporabite, dokler se ALT ne vrne na ≤ 1. stopnjo, nato zmanjšajte odmerek za eno stopnjo.
	4. stopnja (> 20 × ZNM kadar koli)	Prenehajte uporabljati trastuzumab emtanzin.
Zvišanje aspartat-transaminaze (AST)	2. stopnja (> 3,0 do ≤ 5 × ZNM na dan načrtovanega zdravljenja)	Trastuzumaba emtanzina ne uporabite, dokler se AST ne vrne na ≤ 1. stopnjo, nato nadaljujte zdravljenje z enakim odmerkom.
	3. stopnja (> 5 do ≤ 20 × ZNM na dan načrtovanega zdravljenja)	Trastuzumaba emtanzina ne uporabite, dokler se AST ne vrne na ≤ 1. stopnjo, nato zmanjšajte odmerek za eno stopnjo.
	4. stopnja (> 20 × ZNM kadar koli)	Prenehajte uporabljati trastuzumab emtanzin.
Hiperbilirubinemija	Celokupni bilirubin > 1,0 do ≤ 2,0 × ZNM na dan načrtovanega zdravljenja	Trastuzumaba emtanzina ne uporabite, dokler se celokupni bilirubin ne vrne na ≤ 1,0 × ZNM), nato zmanjšajte odmerek za eno stopnjo.
	Celokupni bilirubin > 2 × ZNM kadar koli	Prenehajte uporabljati trastuzumab emtanzin.
Z zdravili povzročena poškodba jeter	Serumske transaminaze > 3 × ZNM in sočasni skupni bilirubin > 2 × ZNM	Dokončno prenehajte uporabljati trastuzumab emtanzin, če ni drugega verjetnega vzroka za zvišanje jetrnih encimov in bilirubina, npr. jetrnih zasevkov ali sočasnega zdravljenja.
Nodularna regenerativna hiperplazija	Vse stopnje	Dokončno prenehajte uporabljati trastuzumab emtanzin.
Periferna nevropatija	3.-4. stopnja	Trastuzumaba emtanzina ne uporabite do izboljšanja na ≤ 2. stopnjo.

Prilagoditve odmerka pri bolnikih z EBC		
Neželeni učinek	Izrazitost	Prilagoditev zdravljenja
Disfunkcija levega prekata	LVEF < 45 %	Trastuzumaba emtanzina ne uporabite. Ponovite meritev LVEF v 3 tednih. Če je potrjen LVEF < 45 %, prenehajte uporabljati trastuzumab emtanzin.
	LVEF 45 % do < 50 % in zmanjšanje za ≥ 10 % od izhodišča*	Trastuzumaba emtanzina ne uporabite. Ponovite meritev LVEF v 3 tednih. Če LVEF ostane < 50 % in se ne popravi na vrednost, ki je < 10 % od izhodiščne, prenehajte uporabljati trastuzumab emtanzin.
	LVEF 45 % do < 50 % in zmanjšanje za < 10 % od izhodišča*	Nadaljujte zdravljenje s trastuzumabom emtanzinom. Ponovite meritev LVEF v 3 tednih.
	LVEF ≥ 50 %	Nadaljujte zdravljenje s trastuzumabom emtanzinom.
Srčno popuščanje	Simptomatsko kongestivno srčno popuščanje, 3.-4. stopnja LVSD ali 3.-4. stopnja srčnega popuščanja ali 2. stopnja srčnega popuščanja, ki ga spremlja LVEF < 45 %	Prenehajte uporabljati trastuzumab emtanzin.
Pljučna toksičnost	Intersticijska bolezen pljuč ali pnevmonitis	Dokončno prenehajte uporabljati trastuzumab emtanzin.
Pnevmonitis, povezan z obsevanjem	2. stopnja	Prenehajte uporabljati trastuzumab emtanzin, če s standardnim zdravljenjem ne pride do izboljšanja.
	3.-4. stopnja	Prenehajte uporabljati trastuzumab emtanzin.

Prilagoditve odmerka pri bolnikih z MBC		
Neželeni učinek	Izrazitost	Prilagoditev zdravljenja
Trombocitopenija	3. stopnja (25 000 do < 50 000/mm ³)	Trastuzumaba emtanzina ne uporabite, dokler se število trombocitov ne vrne na ≤ 1. stopnjo (≥ 75 000/mm ³), nato zdravljenje nadaljujte z enakim odmerkom.
	4. stopnja (< 25 000/mm ³)	Trastuzumaba emtanzina ne uporabite, dokler se število trombocitov ne vrne na ≤ 1. stopnjo (to je ≥ 75 000/mm ³), nato zmanjšajte odmerek za eno stopnjo.
Zvišanje transaminaz (AST/ALT)	2. stopnja (> 2,5 do ≤ 5 × ZNM)	Zdravljenje nadaljujte z enakim odmerkom.
	3. stopnja (> 5 do ≤ 20 × ZNM)	Trastuzumaba emtanzina ne uporabite dokler se AST/ALT ne vrne na ≤ 2. stopnjo, nato zmanjšajte odmerek za eno stopnjo.
	4. stopnja (> 20 × ZNM)	Prenehajte uporabljati trastuzumab emtanzin.
Hiperbilirubinemija	2. stopnja (> 1,5 do ≤ 3 × ZNM)	Trastuzumaba emtanzina ne uporabite, dokler se skupni bilirubin ne vrne na ≤ 1. stopnjo, nato nadaljujte zdravljenje z enakim odmerkom.
	3. stopnja (> 3 do ≤ 10 × ZNM)	Trastuzumaba emtanzina ne uporabite, dokler se skupni bilirubin ne vrne na ≤ 1. stopnjo, nato zmanjšajte odmerek za eno stopnjo.
	4. stopnja (> 10 × ZNM)	Prenehajte uporabljati trastuzumab emtanzin.
Z zdravili povzročena poškodba jeter	Serumske transaminaze > 3 × ZNM in sočasni skupni bilirubin > 2 × ZNM	Dokončno prenehajte uporabljati trastuzumab emtanzin, če ni drugega verjetnega vzroka za zvišanje jetrnih encimov in bilirubina, npr. jetrnih zasevkov ali sočasnega zdravljenja.
Nodularna regenerativna hiperplazija	Vse stopnje	Dokončno prenehajte uporabljati trastuzumab emtanzin.
Disfunkcija levega prekata (LVEF)	Simptomatsko kongestivno srčno popuščanje	Prenehajte uporabljati trastuzumab emtanzin.
	LVEF < 40 %	Trastuzumaba emtanzina ne uporabite. Ponovite meritev LVEF v 3 tednih. Če je potrjen LVEF < 40 %, prenehajte uporabljati trastuzumab emtanzin.
	LVEF 40 % do ≤ 45 % in zmanjšanje za ≥ 10 % od izhodišča	Trastuzumaba emtanzina ne uporabite. Ponovite meritev LVEF v 3 tednih. Če se LVEF ne popravi na vrednost, ki je znotraj 10 % od izhodiščne, prenehajte uporabljati trastuzumab emtanzin.
	LVEF 40 % do ≤ 45 % in zmanjšanje za < 10 % od izhodišča	Nadaljujte zdravljenje s trastuzumabom emtanzinom. Ponovite meritev LVEF v 3 tednih.
	LVEF > 45 %	Nadaljujte zdravljenje s trastuzumabom emtanzinom.
Periferna nevropatija	3.-4. stopnja	Trastuzumaba emtanzina ne uporabite do izboljšanja na ≤ 2. stopnjo.
Pljučna toksičnost	Intersticijska bolezen pljuč ali pnevmonitis	Dokončno prenehajte uporabljati trastuzumab emtanzin.

ALT = alanin-transaminaza, AST = aspartat-transaminaza, CHF = kongestivno srčno popuščanje (congestive heart failure), LVEF = iztisni delež levega prekata (left ventricular ejection fraction), LVSD = sistolična disfunkcija levega prekata (left ventricular systolic dysfunction), ZNM = zgornja meja normale

* Pred začetkom zdravljenja s trastuzumabom emtanzinom.

Zapoznel ali izpuščen odmerek

Če je bolnik načrtovani odmerek izpustil, mu ga je treba dati čim prej brez čakanja do naslednjega načrtovanega cikla. Urnik uporabe je treba prilagoditi tako, da se ohrani 3-tedenski presledek med odmerki. Naslednji odmerek je treba uporabiti v skladu z zgornjimi priporočili za odmerjanje.

Periferna nevropatija

Uporabo trastuzumaba emtanzina je treba prehodno prekiniti pri bolnikih s periferno nevropatijo 3. ali 4. stopnje, in sicer za toliko časa, da se zmanjša na ≤ 2 . stopnjo. Ob ponovnem zdravljenju pride v poštev zmanjšanje odmerka v skladu s shemo zmanjševanja odmerka (glejte preglednico 1).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Bolnikom, starim ≥ 65 let, odmerka ni treba prilagoditi. Za ugotovitev varnosti in učinkovitosti pri bolnikih, starih ≥ 75 let, ni dovolj podatkov. Vendar pa pri bolnikih, starih ≥ 65 let, analiza podskupin 345 bolnikov iz študije MO28231 kaže na težnjo k večji incidenci neželenih dogodkov 3., 4. in 5. stopnje, resnih neželenih dogodkov in neželenih dogodkov, ki vodijo k ukinitvi/prekinitvi zdravljenja, vendar s podobno incidenco neželenih dogodkov 3. stopnje in več, klasificiranih kot povezanih z zdravljenjem.

Populacijska farmakokinetična analiza nakazuje, da starost nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko trastuzumaba emtanzina (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Ledvična okvara

Bolnikom z blago ali zmerno ledvično okvaro začetnega odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Morebitne potrebe po prilagoditvi odmerka bolnikom s hudo ledvično okvaro ni mogoče ugotoviti, ker ni dovolj podatkov. Bolnike s hudo ledvično okvaro je zato treba natančno kontrolirati.

Jetrna okvara

Bolnikom z blago ali zmerno jetrno okvaro začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro trastuzumaba emtanzina niso preučevali. Pri zdravljenju bolnikov z jetrno okvaro moramo biti previdni zaradi znane hepatotoksičnosti, opažene pri uporabi trastuzumaba emtanzina (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti nista ugotovljeni. Za indikacijo rak dojke pri pediatrični populaciji ni relevantne uporabe.

Način uporabe

Zdravilo Kadcyła je namenjeno intravenski uporabi. Trastuzumab emtanzin mora pripraviti in razredčiti zdravstveni delavec. Zdravilo je treba dati kot intravensko infuzijo. Ne sme se ga dajati kot hitro intravensko infuzijo ali bolus.

Za navodila o pripravi in redčenju zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Za preprečitev napak pri dajanju zdravila je pomembno preveriti nalepke na vialah in tako zagotoviti, da je pripravljeno in uporabljeno zdravilo res zdravilo Kadcyła (trastuzumab emtanzin) in ne drugo zdravilo, ki vsebuje trastuzumab (npr. trastuzumab ali trastuzumab derukstekan).

Trombocitopenija

Trombocitopenija ali zmanjšano število trombocitov je bila med uporabo trastuzumaba emtanzina opisana pogosto in je bila najpogostejši neželeni učinek, ki je povzročil prenehanje zdravljenja, zmanjšanje odmerka ali prekinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah sta bili incidenca in izrazitost trombocitopenije večji pri azijskih bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Število trombocitov je priporočljivo kontrolirati pred vsakim odmerkom trastuzumaba emtanzina. Bolnike s trombocitopenijo ($\leq 100\,000/\text{mm}^3$) in bolnike, ki prejemajo antikoagulate (npr. varfarin, heparin, nizkomolekularne heparine), je treba med zdravljenjem s trastuzumabom emtanzinom natančno kontrolirati. Trastuzumab emtanzin ni raziskan pri bolnikih, ki so imeli pred uvedbo zdravljenja število trombocitov $\leq 100\,000/\text{mm}^3$. Če je zmanjšanje števila trombocitov 3. stopnje ali več ($< 50\,000/\text{mm}^3$), trastuzumaba emtanzina ne uporabite, dokler se število trombocitov ne vrne na 1. stopnjo ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) (glejte poglavje 4.2).

Krvavitve

Pri zdravljenju s trastuzumabom emtanzinom so poročali o primerih krvavitev, vključno s krvavitvami v osrednje živčevje, dihalih in prebavilih. Nekateri primeri teh krvavitev so se končali s smrtjo. V nekaterih od opaženih primerov so imeli bolniki trombocitopenijo ali pa so prejeli tudi antikoagulantno ali antitrombotično zdravljenje, pri drugih pa ni bilo znanih dodatnih dejavnikov tveganja. Pri uporabi teh zdravil je potrebna previdnost in razmisliti je treba o dodatnem nadzoru, kadar je sočasna uporaba klinično potrebna.

Hepatotoksičnost

Med zdravljenjem s trastuzumabom emtanzinom so v kliničnih študijah opažali hepatotoksičnost, predvsem v obliki asimptomatskega zvečanja koncentracije serumskih transaminaz (transaminitis 1. do 4. stopnje) (glejte poglavje 4.8). Zvišanje transaminaz je bilo na splošno prehodno; vrh je doseglo 8. dan po uporabi zdravila in se je nato izboljšalo na 1. stopnjo ali manj pred naslednjim ciklom. Opažali so tudi kumulativni učinek na transaminaze (delež bolnikov z nenormalnimi vrednostmi ALT/AST 1. do 2. stopnje se je v nadaljnjih cikli povečeval).

Bolnikom z zvišanimi transaminazami se je stanje v večini primerov izboljšalo na 1. stopnjo ali se je normaliziralo v 30 dneh po zadnjem odmerku trastuzumaba emtanzina (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, zdravljenih s trastuzumabom emtanzinom, so opažali resne hepatobiliarne zaplete, vključno z nodularno regenerativno hiperplazijo jeter in nekaterimi primeri smrti zaradi z zdravili povzročene poškodbe jeter. V zabeleženih primerih so na to morda vplivale sočasne bolezni in/ali sočasno uporabljena zdravila z možnimi hepatotoksičnimi učinki.

Delovanje jeter je treba kontrolirati pred uvedbo zdravljenja in pred vsakim odmerkom. Bolniki z izhodiščnim zvišanjem ALT (npr. zaradi jetrnih zasevkov) imajo lahko večje tveganje za poškodbo jeter z večjim tveganjem za jetrne neželene dogodke stopnje 3 do 5 ali zvišanje jetrnih testov. Zmanjšanja odmerkov ali prenehanje zdravljenja pri zvišanju serumskih transaminaz in celokupnega bilirubina je opredeljeno v poglavju 4.2.

Z biopsijo jeter so pri bolnikih, zdravljenih s trastuzumabom emtanzinom, ugotovili primere nodularne regenerativne hiperplazije jeter. Nodularna regenerativna hiperplazija jeter je redka bolezen, za katero

je značilna obsežna benigna preobrazba jetrnega parenhima v majhne regenerativne nodule. Nodularna regenerativna hiperplazija jeter lahko povzroči necirotično portalno hipertenzijo. Diagnozo bolezni je mogoče potrditi le histopatološko. Na nodularno regenerativno hiperplazijo jeter je treba pomisliti pri vseh bolnikih s kliničnimi simptomi portalne hipertenzije in/ali s cirozi podobno sliko na računalniški tomografiji (CT) jeter, a z normalnimi vrednostmi transaminaz in brez drugih znakov ciroze. Pri diagnosticirani nodularni regenerativni hiperplaziji jeter je treba zdravljenje s trastuzumabom emtanzinom dokončno ukiniti.

Trastuzumab emtanzin ni bil raziskan pri bolnikih, ki imajo pred uvedbo zdravljenja serumske transaminaze $> 2,5 \times \text{ZNM}$ ali celokupni bilirubin $> 1,5 \times \text{ZNM}$. Pri bolnikih, ki imajo serumske transaminaze $> 3 \times \text{ZNM}$ in obenem celokupni bilirubin $> 2 \times \text{ZNM}$, je treba zdravljenje s trastuzumabom emtanzinom dokončno ukiniti. Pri zdravljenju bolnikov z jetrno okvaro moramo biti previdni (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Nevrotoksični učinki

V kliničnih študijah s trastuzumabom emtanzinom so poročali o periferni nevropatiji, ki je bila v glavnem 1. stopnje in pretežno senzorična. Bolniki z MBC, ki so izhodiščno imeli periferno nevropatijo ≥ 3 . stopnje, in bolniki z EBC, ki so izhodiščno imeli periferno nevropatijo ≥ 2 . stopnje, niso bili vključeni v klinične študije. Če se pojavi periferna nevropatija 3. ali 4. stopnje, je treba zdravljenje s trastuzumabom emtanzinom prehodno prekiniti, dokler simptomi ne izginejo ali se ne zmanjšajo na ≤ 2 . stopnjo. Bolnike je treba stalno klinično kontrolirati zaradi možnih znakov ali simptomov nevrotoksičnosti.

Disfunkcija levega prekata

Bolniki, zdravljeni s trastuzumabom emtanzinom, imajo večje tveganje za pojav disfunkcije levega prekata. Pri bolnikih, zdravljenih s trastuzumabom emtanzinom, so opazili iztisni delež levega prekata (LVEF) $< 40 \%$, zato je možno simptomatsko kongestivno srčno popuščanje (glejte poglavje 4.8). Med splošnimi dejavniki tveganja za srčni dogodek in tistimi, ki so jih ugotovili v študijah adjuvantnega zdravljenja raka dojke s trastuzumabom, so višja starost (> 50 let), nizek izhodiščni LVEF ($< 55 \%$), nizek LVEF pred uporabo paklitaksela ali po njej med adjuvantnim zdravljenjem, predhodna ali sočasna uporaba antihipertenzivnih zdravil, predhodno zdravljenje z antraciklinom in visok ITM ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

Pred uvedbo zdravljenja in tudi ob rednih intervalih med zdravljenjem (npr. na 3 mesece) je treba opraviti standardno preiskavo delovanja srca (ultrazvok srca ali izotopno ventrikulografijo – multiplo proženo angiografijo [MUGA – Multigated acquisition scanning]). V primerih disfunkcije levega prekata je treba odmerek preložiti ali zdravljenje prenehati, če je to potrebno (glejte poglavje 4.2). V kliničnih študijah so imeli bolniki izhodiščni LVEF $\geq 50 \%$. V klinične študije niso bili vključeni bolniki z anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja, resno motnjo srčnega ritma, ki je zahtevala zdravljenje, anamnezo miokardnega infarkta ali nestabilne angine pectoris v 6 mesecih pred randomizacijo ali s trenutno dispnejo v mirovanju zaradi napredovale maligne bolezni. V opazovalni študiji (BO39807) bolnikov z MBC z izhodiščnim LVEF 40-49 % v realnem okolju so opazili primere zmanjšanja LVEF za $> 10 \%$ od izhodišča in/ali kongestivno srčno popuščanje. Odločitev o uporabi trastuzumaba emtanzina pri bolnikih z MBC in nizkim LVEF se lahko sprejme šele po natančni oceni tveganja in koristi; pri teh bolnikih je treba skrbno spremljati delovanje srca (glejte poglavje 4.8).

Pljučna toksičnost

V kliničnih študijah trastuzumaba emtanzina so bili opisani primeri intersticijske bolezni pljuč, vključno s pnevmonitisom. Pri nekaterih je prišlo do sindroma akutne respiratorne stiske ali smrti (glejte poglavje 4.8). Med znaki in simptomi so dispneja, kašelj, utrujenost in pljučni infiltrati.

Pri bolnikih z ugotovljeno intersticijsko boleznijo pljuč ali pnevmonitisom je priporočljivo zdravljenje s trastuzumabom emtanzinom dokončno ukiniti, razen v primeru pnevmonitisa zaradi obsevanja med adjuvantnim zdravljenjem, kjer je treba trastuzumab emtanzin dokončno ukiniti pri pnevmonitisu ≥ 3 . stopnje ali 2. stopnje brez odziva na standardno zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z dispnejo v mirovanju zaradi zapletov napredovale maligne bolezni, sočasnih bolezni in sočasnega obsevanja pljuč imajo lahko večje tveganje za pljučne neželene dogodke.

Z infundiranjem povezane reakcije

Trastuzumab emtanzin ni raziskan pri bolnikih, pri katerih so predhodno zdravljenje s trastuzumabom trajno ukinili zaradi reakcij, povezanih z infundiranjem. Zdravljenje takšnih bolnikov s tem zdravilom ni priporočljivo. Bolnike je treba natančno opazovati zaradi možnih reakcij, povezanih z infundiranjem, zlasti med prvim infundiranjem.

Opisane so bile z infundiranjem povezane reakcije (zaradi sproščanja citokinov), za katere je značilen eden ali več od naslednjih simptomov: rdečica, mrzlica, zvišana telesna temperatura, dispneja, hipotenzija, piskajoče dihanje, bronhospazem in tahikardija. Na splošno ti simptomi niso bili hudi (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov so reakcije minile v nekaj urah do enega dneva po koncu infundiranja. Pri bolnikih s hudimi reakcijami, povezanimi z infundiranjem, je treba zdravljenje prekiniti, dokler znaki in simptomi ne minejo. O ponovnem zdravljenju je treba presoditi glede na klinično oceno tega, kako huda je bila reakcija. Zdravljenje je treba dokončno ukiniti pri pojavu smrtno nevarnih reakcij, povezanih z infundiranjem (glejte poglavje 4.2).

Preobčutljivostne reakcije

Trastuzumab emtanzin ni raziskan pri bolnikih, pri katerih so zdravljenje s trastuzumabom dokončno ukinili zaradi preobčutljivosti. Zdravljenje takšnih bolnikov s trastuzumabom emtanzinom ni priporočljivo.

Bolnike je treba skrbno opazovati zaradi možnosti pojava preobčutljivostnih/alergijskih reakcij, ki imajo lahko enako klinično sliko kot reakcije, povezane z infundiranjem. V kliničnih študijah s trastuzumabom emtanzinom so zabeležili resne anafilaktične reakcije. Za takojšnjo uporabo morajo biti na voljo zdravila za zdravljenje takšnih reakcij in oprema za nujne primere. Pri dejanski preobčutljivostni reakciji (pri kateri se njena izrazitost pri nadaljnjih infuzijah povečuje) je treba zdravljenje s trastuzumabom emtanzinom dokončno ukiniti.

Reakcije na mestu injiciranja

Ekstravazacija trastuzumaba emtanzina med intravenskim injiciranjem lahko povzroči lokalno bolečino. Izjemoma se lahko pojavijo primeri hudih tkivnih lezij in epidermalne nekroze. V primeru ekstravazacije je treba infundiranje takoj prekiniti, bolnika pa je treba redno pregledovati, saj se lahko nekroza pojavi nekaj dni ali tednov po infundiranju.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 1,1 mg polisorbata 20 v eni 100-mg viali in 1,7 mg polisorbata 20 v eni 160-mg viali. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Študije presnove *in vitro* v človeških jetrnih mikrosomih kažejo, da se DM1 (sestavina trastuzumaba emtanzina) presnovi v glavnem s CYP3A4 in v manjši meri s CYP3A5. Izogniti se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, itraconazola, klaritromicina, atazanavirja, indinavirja, nefazodona, nelfinavirja, ritonavirja, sakvinavirja, telitromicina ali vorikonazola) in trastuzumaba emtanzina, ker obstaja možnost večje izpostavljenosti DM1 in toksičnih učinkov. Razmisliti je treba o uporabi drugega zdravila, ki nima potenciala za zavrtje CYP3A4 ali pa je ta majhen. Če je sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 neizogibna, pride v poštev odložitev zdravljenja s trastuzumabom emtanzinom, dokler se močni zaviralec CYP3A4 ne odstrani iz obtoka (približno 3 eliminacijski razpolovni časi zaviralca), če je to mogoče. Če zdravljenja s trastuzumabom emtanzinom med sočasno uporabo močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče odložiti, je treba bolnike natančno kontrolirati zaradi možnih neželenih učinkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s trastuzumabom emtanzinom in vsaj še 7 mesecev po zadnjem odmerku trastuzumaba emtanzina uporabljati učinkovito kontracepcijo. Moški bolniki s partnerkami v rodni dobi morajo med prejetjem trastuzumaba emtanzina in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku trastuzumaba emtanzina uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

O uporabi trastuzumaba emtanzina pri nosečnicah ni podatkov. Pri nosečnici uporabljeni trastuzumab, ki je sestavina trastuzumaba emtanzina, lahko škoduje plodu ali povzroči njegovo smrt. V obdobju po odobritvi dovoljenja za promet so bili pri nosečnicah, ki so prejemale trastuzumab, opisani primeri oligohidramnija; nekateri so bili povezani s pljučno hipoplazijo, ki se konča s smrtjo. Na živalih so opravili študije z majtanzinom, zelo podobno snovjo iz iste skupine kot DM1, citotoksične sestavine trastuzumaba emtanzina, ki zavira mikrotubule. Te študije kažejo, da je mogoče pričakovati teratogenost in potencialno embriotoksičnost DM1 (glejte poglavje 5.3).

Uporaba trastuzumaba emtanzina pri nosečnicah ni priporočljiva in ženske je treba seznaniti z možnostjo za okvaro ploda, preden zanosijo. Ženske, ki zanosijo, se morajo nemudoma posvetovati s svojim zdravnikom. Če noseča ženska dobiva trastuzumab emtanzin, je priporočljivo, da jo natančno spremlja multidisciplinarna strokovna skupina.

Dojenje

Ni znano, ali se trastuzumab emtanzin pri človeku izloča v materino mleko. Pri človeku se v materino mleko izločajo številna zdravila. Zaradi možnosti za resne neželene učinke pri dojenih dojenčkih morajo ženske prenehati dojiti pred uvedbo zdravljenja s trastuzumabom emtanzinom. Dojiti lahko začnejo 7 mesecev po koncu zdravljenja.

Plodnost

S trastuzumabom emtanzinom niso izvedli študij reproduktivne in razvojne toksičnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Trastuzumab emtanzin ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pomen opisanih neželenih učinkov, kot so utrujenost, glavobol, omotica in zamegljen vid, na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni znan. Bolnikom je treba naročiti, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, če se jim pojavijo z infundiranjem povezane reakcije (zardevanje, mrzlica, pireksija, dispneja, hipotenzija, sopenje, bronhospazem in tahikardija), dokler simptomi ne minejo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Varnost trastuzumaba emtanzina so ocenili v kliničnih študijah pri 2611 bolnikih z rakom dojk. V tej populaciji so bili:

- najpogostejši resni neželeni učinki ($> 0,5$ % bolnikov): krvavitev, pireksija, trombocitopenija, dispneja, bolečine v trebuhu, mišično-skeletne bolečine in bruhanje.
- najpogostejši neželeni učinki (≥ 25 %) s trastuzumabom emtanzinom: navzea, utrujenost, mišično-skeletne bolečine, krvavitev, glavobol, zvišanje transaminaz, trombocitopenija in periferna nevropatija. Večina opisanih neželenih učinkov je bila 1. ali 2. stopnje.

- najpogostejši neželeni učinki ≥ 3 . stopnje po NCI-CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events), ($> 2\%$): trombocitopenija, zvišanje transaminaz, anemija, nevtropenija, utrujenost in hipokaliemija.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki pri 2611 bolnikih, zdravljenih s trastuzumabom emtanzinom, so prikazani v preglednici 3. Neželeni učinki so spodaj navedeni po organskem sistemu (razvrstitvi MedDRA) in kategoriji pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti in po organskih sistemih so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Neželeni učinki so bili evidentirani po NCI-CTCAE za oceno toksičnosti.

Preglednica 3: Prikaz neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih s trastuzumabom emtanzinom v kliničnih študijah

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Okužbe in infestacije	zelo pogosti	okužba sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	trombocitopenija, anemija
	pogosti	nevtropenija, levkopenija
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivost na zdravilo
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hipokaliemija
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	nespečnost
Bolezni živčevja	zelo pogosti	periferna nevropatija, glavobol
	pogosti	omotica, spremenjen okus, okvara spomina
Očesne bolezni	pogosti	suho oko, konjunktivitis, zamegljen vid, močnejše solzenje
Srčne bolezni	pogosti	disfunkcija levega prekata
Žilne bolezni	zelo pogosti	krvavitev
	pogosti	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	epistaksa, kašelj, dispneja
	občasni	pnevmonitis (intersticijska bolezen pljuč)
Bolezni prebavil	zelo pogosti	stomatitis, driska, bruhanje, navzea, zaprtost, suhost ust, bolečine v trebuhu
	pogosti	dispepsija, krvavitev iz dlesni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvišanje transaminaz
	pogosti	zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zvišanje bilirubina v krvi
	občasni	hepatotoksičnost, nodularna regenerativna hiperplazija, portalna hipertenzija
	redki	odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, srbenje, alopecija, bolezni nohtov, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišično-skeletne bolečine, artralgijska, mialgijska
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost, pireksija, astenija
	pogosti	periferni edemi, mrzlica
	občasni	ekstravazacija na mestu injiciranja
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	z infundiranjem povezane reakcije
	občasni	z obsevanjem povezan pnevmonitis

Preglednica 3 prikazuje združene podatke iz celotnega obdobja zdravljenja v študijah MBC (n = 1871; mediano število ciklov trastuzumaba emtanzina je bilo 10) in v študiji KATHERINE (n = 740; mediano število ciklov je bilo 14).

Opis izbranih neželenih učinkov

Trombocitopenija

Trombocitopenijo ali zmanjšano število trombocitov so v kliničnih študijah MBC s trastuzumabom emtanzinom zabeležili pri 24,9 % bolnikov in to je bil najpogostejši neželeni učinek, zaradi katerega so z zdravljenjem prenehali (2,6 %). V kliničnih študijah EBC s trastuzumabom emtanzinom so pri 28,6 % bolnikov poročali o trombocitopeniji, ki je bila najpogostejše poročani neželeni učinek vseh stopenj in ≥ 3 . stopnje kot tudi najpogostejši neželeni učinek, ki je povzročil prenehanje zdravljenja (4,2 %), prekinitvev odmerjanja ali zmanjšanje odmerka. Pri večini bolnikov je bil ta dogodek 1. ali 2. stopnje ($\geq 50\,000/\text{mm}^3$); najnižja vrednost je bila dosežena do 8. dne in se je na splošno izboljšala na stopnjo 0 ali 1. stopnjo ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) do naslednjega predvidenega odmerka. V kliničnih študijah sta bili incidenca in izrazitost trombocitopenije večji pri azijskih bolnikih. Neodvisno od rase je bila incidenca dogodkov 3. ali 4. stopnje ($< 50\,000/\text{mm}^3$) pri bolnikih z MBC, zdravljenih s trastuzumabom emtanzinom, 8,7 % in 5,7 % pri bolnikih z EBC. Za prilagoditve odmerka pri pojavu trombocitopenije glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Krvavitve

O krvavitvah so poročali pri 34,8 % bolnikov v kliničnih študijah MBC s trastuzumabom emtanzinom; incidenca hudih krvavitev (≥ 3 . stopnje) je bila 2,2 %. O krvavitvah so poročali pri 29,2 % bolnikov z EBC; incidenca hudih krvavitev (≥ 3 . stopnje) je bila 0,4 %, vključno z enim dogodkom 5. stopnje. V nekaterih od opaženih primerov so imeli bolniki trombocitopenijo ali pa so prejeli tudi antikoagulantno ali antitrombotično zdravljenje, pri drugih pa ni bilo znanih dodatnih dejavnikov tveganja. Primere krvavitev s smrtnim izidom so zabeležili pri MBC in EBC.

Zvišanje transaminaz (AST/ALT)

Med zdravljenjem s trastuzumabom emtanzinom so v kliničnih študijah opazili zvišanje serumskih transaminaz (1. do 4. stopnje) (glejte poglavje 4.4). Zvišanje transaminaz je bilo na splošno prehodno. Opazili so kumulativni učinek trastuzumaba emtanzina na transaminaze; na splošno so se vrednosti normalizirale po prenehanju zdravljenja. V kliničnih študijah MBC so zvišanje transaminaz zabeležili pri 24,2 % bolnikov. Zvišanje AST 3. ali 4. stopnje so zabeležili pri 4,2 % bolnikov, zvišanje ALT 3. ali 4. stopnje pa pri 2,7 % bolnikov z MBC; običajno se je pojavilo v zgodnjih ciklih zdravljenja (1.-6.). O zvišanju transaminaz so poročali pri 32,6 % bolnikov z EBC. O zvišanju transaminaz 3. in 4. stopnje so poročali pri 1,6 % bolnikov z EBC. Na splošno jetrni dogodki ≥ 3 . stopnje niso bili povezani s slabim kliničnim izidom; nadaljnje vrednosti med spremljanjem so se praviloma izboljšale do mere, ki je bolnikom omogočala nadaljevanje študijskega zdravljenja in še naprej prejemati raziskovano zdravilo v enakem ali manjšem odmerku. Povezave med zvišanjem transaminaz in izpostavljenostjo trastuzumabu emtanzinu (AUC), največjo koncentracijo trastuzumaba emtanzina ($C_{\max}$), celotno izpostavljenostjo trastuzumabu emtanzinu (AUC) ali $C_{\max}$ DM1 niso ugotovili. Za prilagoditev odmerka pri zvišanju transaminaz glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Disfunkcija levega prekata

Disfunkcijo levega prekata so v kliničnih študijah MBC s trastuzumabom emtanzinom zabeležili pri 2,2 % bolnikov z MBC. V večini primerov so bila asimptomatska zmanjšanja LVEF 1. ali 2. stopnje. Primere 3. ali 4. stopnje so zabeležili pri 0,4 % bolnikov z MBC. V opazovalni študiji (BO39807) se je pri približno 22 % (7 od 32) bolnikov z MBC, ki so imeli ob začetku zdravljenja s trastuzumabom emtanzinom izhodiščno vrednost LVEF 40-49%, pojavilo zmanjšanje LVEF za > 10 % od izhodišča in/ali kongestivno srčno popuščanje; večina teh bolnikov je imela druge srčno-žilne dejavnike tveganja. Disfunkcija levega prekata se je pojavila pri 3,0 % bolnikov z EBC; pri 0,5 % bolnikov je bila 3. stopnje in pri nobenem bolniku višje stopnje. Za prilagoditve odmerka v primeru zmanjšanja LVEF glejte preglednico 2 v poglavju 4.2 in poglavje 4.4.

Periferne nevropatije

V kliničnih študijah s trastuzumabom emtanzinom so poročali o periferni nevropatiji, ki je bila v glavnem 1. stopnje in pretežno senzorična. Pri bolnikih z MBC je bila skupna incidenca perifernih nevropatij 29,0 % in perifernih nevropatij ≥ 2 . stopnje 8,6 %. Pri bolnikih z EBC je bila skupna incidenca perifernih nevropatij 32,0 % in perifernih nevropatij ≥ 2 . stopnje 10,1 %.

Z infundiranjem povezane reakcije

Značilnost z infundiranjem povezanih reakcij je eden ali več od naslednjih simptomov: rdečica, mrzlica, pireksija, dispneja, hipotenzija, piskajoče dihanje, bronhospazem in tahikardija. Z infundiranjem povezane reakcije so opazili pri 4,0 % bolnikov z MBC v kliničnih študijah s trastuzumabom emtanzinom. V šestih primerih je bila reakcija 3. stopnje, reakcij 4. stopnje pa ni bilo. O reakcijah, povezanih z infundiranjem, so poročali pri 1,6 % bolnikov z EBC; dogodkov 3. ali 4. stopnje ni bilo. Z infundiranjem povezane reakcije so minile v nekaj urah do enem dnevu po koncu infuzije. V kliničnih študijah niso ugotovili povezanosti z odmerkom. Za prilagoditev odmerka pri z infundiranjem povezanimi reakcijami glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Preobčutljivostne reakcije

Preobčutljivost so opazili pri 2,6 % bolnikov z MBC v kliničnih študijah s trastuzumabom emtanzinom. O preobčutljivosti so poročali pri 2,7 % bolnikov z EBC; pri 0,4 % bolnikov je bila 3. stopnje in pri nobenem bolniku višje stopnje. V enem primeru je bila reakcija 3. stopnje, v enem primeru pa 4. stopnje. V celoti je bila večina preobčutljivostnih reakcij blagih ali zmernih in so med zdravljenjem izginile. Za prilagoditev odmerka pri preobčutljivostnih reakcijah glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Imunogenost

Tako kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunskega odziva tudi na trastuzumab emtanzin. V sedmih kliničnih študijah so skupno 1243 bolnikom ob različnih časih testirali odziv protiteles proti zdravilu (ADA – anti-drug antibody) na trastuzumab emtanzin. Po uporabi je imelo 5,1 % (64/1243) bolnikov pozitiven test za protitelesa proti trastuzumabu emtanzinu na eni ali več časovnih točkah po odmerku. V študijah faze I in II je imelo 6,4 % (24/376) bolnikov pozitiven test za protitelesa proti trastuzumabu emtanzinu. V študiji EMILIA (TDM4370g/BO21977) je imelo 5,2 % (24/466) bolnikov pozitiven test za protitelesa proti trastuzumabu emtanzinu, od katerih jih je imelo 13 tudi nevtralizirajoča protitelesa. V študiji KATHERINE (BO27938) je imelo 4,0 % (16/401) bolnikov pozitiven test za protitelesa proti trastuzumabu emtanzinu, od katerih je jih je imelo 5 tudi nevtralizirajoča protitelesa. Zaradi nizke pojavnosti protiteles proti zdravilu učinek teh protiteles na farmakokinetiko, farmakodinamiko, varnost in/ali učinkovitost trastuzumaba emtanzina ni znan.

Ekstravazacija

V kliničnih študijah s trastuzumabom emtanzinom so opazili reakcije zaradi ekstravazacije. Te reakcije so bile po navadi blage ali zmerne in so obsegale eritem, občutljivost, draženje kože, bolečino ali oteklost na mestu infundiranja. Reakcije so pogosteje opazili v 24 urah po infundiranju. V obdobju po prihodu zdravila na trg so izjemoma opazili primere epidermalnih poškodb ali nekroze po ekstravazaciji, ki so se pojavili nekaj dni do nekaj tednov po infundiranju. Specifično zdravljenje ekstravazacije trastuzumaba emtanzina ta čas ni znano (glejte poglavje 4.4).

Laboratorijske nepravilnosti

V preglednicah 4 in 5 so našteje laboratorijske nepravilnosti, opažene pri bolnikih, zdravljenih s trastuzumabom emtanzinom v klinični študiji TDM4370g/BO21977/EMILIA in v študiji BO27938/KATHERINE.

Preglednica 4: Laboratorijske nepravilnosti, zabeležene pri bolnikih, zdravljenih s trastuzumabom emtanzinom v študiji TDM4370g/BO21977/EMILIA

Parameter	Trastuzumab emtanzin (n = 490)		
	Vse stopnje (%)	3. stopnja (%)	4. stopnja (%)
Jetrne			
zvišan bilirubin	21	< 1	0
zvišana AST	98	8	< 1
zvišana ALT	82	5	< 1
Hematološke			
zmanjšano število trombocitov	85	14	3
znižan hemoglobin	63	5	1
zmanjšano število nevtrofilcev	41	4	< 1
Kalij			
znižan kalij	35	3	< 1

Preglednica 5: Laboratorijske nepravilnosti, zabeležene pri bolnikih, zdravljenih s trastuzumabom emtanzinom v študiji BO27938/KATHERINE

Parameter	Trastuzumab emtanzin (n = 740)		
	Vse stopnje (%)	3. stopnja (%)	4. stopnja (%)
Jetrne			
zvišan bilirubin	11	0	0
zvišana AST	79	< 1	0
zvišana ALT	55	< 1	0
Hematološke			
zmanjšano število trombocitov	51	4	2
znižan hemoglobin	31	1	0
zmanjšano število nevtrofilcev	24	1	0
Kalij			
znižan kalij	26	2	< 1

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje trastuzumaba emtanzina ni znanega antidota. Pri prevelikem odmerjanju je treba pri bolniku natančno kontrolirati znake in simptome neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje. Opisani so primeri prevelikega odmerjanja med zdravljenjem s trastuzumabom emtanzinom; večino je spremljala trombocitopenija in zabeležili so en smrtni primer. V smrtnem primeru je bolnik nepravilno prejemal trastuzumab emtanzin 6 mg/kg in umrl približno 3 tedne po prevelikem odmerjanju. Vzročna povezanost s trastuzumabom emtanzinom ni bila ugotovljena.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, zaviralci HER2, oznaka ATC: L01FD03

Mehanizem delovanja

Zdravilo Kadcyła, trastuzumab emtanzin, je proti HER2 usmerjeno konjugirano zdravilo, ki vsebuje humanizirano anti-HER2 IgG1 protitelo trastuzumab, kovalentno vezan na zaviralec mikrotubulov DM1 (majtanzinski derivat) s stabilnim tioetrskim vezalcem MCC (4-[N-maleimidometil] cikloheksan-1-karboksilat). Ime emtanzin se nanaša na kompleks MCC-DM1. Na eno molekulo trastuzumaba so povprečno konjugirane 3,5 molekule DM1.

Konjugiranje DM1 s trastuzumabom ustvari selektivnost citotoksične učinkovine za tumorske celice s čezmerno izraženim HER2 in tako poveča dostop DM1 neposredno v notranjost malignih celic. Po vezavi na HER2 je trastuzumab emtanzin podvržen receptorsko posredovani internalizaciji in nato lizosomski razgradnji, ki sprosti citotoksične katabolite, ki vsebujejo DM1 (v prvi vrsti lizin-MCC-DM1).

Trastuzumab emtanzin ima mehanizem delovanja obeh, trastuzumaba in DM1:

- Tako kot trastuzumab se tudi trastuzumab emtanzin veže na domeno IV zunajcelične domene (ECD – extracellular domain) HER2 ter na receptorje Fcγ in komplement C1q. Poleg tega trastuzumab emtanzin – tako kot trastuzumab – zavira odcepljanje ECD HER2, zavira signaliziranje po poti fosfatidilinozitol-3-kinaze (PI3-K) in posreduje od protiteles odvisno, celično posredovano citotoksičnost (ADCC) v celicah človeškega raka dojke, ki imajo čezmerno izražen HER2.
- DM1, citotoksična komponenta trastuzumaba emtanzina, se veže na tubulin. Z zavrtjem polimerizacije tubulina DM1 in trastuzumab emtanzin ustavi celice v fazi celičnega cikla G2/M in navsezadnje povzroči apoptotično smrt celic. Rezultati citotoksičnih preizkusov *in vitro* kažejo, da je DM1 od 20- do 200-krat močnejši od taksanov in alkaloidov vinke.
- MCC je vezalec, zasnovan tako, da omeji sistemsko sproščanje in poveča ciljno oddajanje DM1; to se kaže z zelo majhno koncentracijo prostega DM1 v plazmi.

Klinična učinkovitost

Zgodnji rak dojke

BO27938 (KATHERINE)

BO27938 (KATHERINE) je bilo randomizirano, multicentrično, odprto preskušanje, ki je zajelo 1486 bolnikov s HER2-pozitivnim zgodnjim rakom dojke in rezidualnim invazivnim tumorjem (bolniki, ki niso dosegli patološkega popolnega odziva (pCR)) v dojkah in/ali pazdušnih bezgavkah po dokončanju predoperativnega sistemskega zdravljenja, ki je vključevalo kemoterapijo in proti HER2 usmerjeno zdravljenje. Bolniki so lahko prejeli več kot eno proti HER2 usmerjeno zdravljenje. Bolniki so prejeli radioterapijo in/ali hormonsko zdravljenje sočasno z raziskovanim zdravljenjem, skladno z lokalnimi smernicami. Vzorci tumorja dojke so morali imeti čezmerno izražen HER2; to je bilo opredeljeno kot IHC 3+ ali razmerje amplifikacije pri ISH $\geq 2,0$, določeno v centralnem laboratoriju. Bolnike so (v razmerju 1:1) randomizirali na prejetje trastuzumaba ali trastuzumaba emtanzina. Randomizacija je bila stratificirana glede na klinični stadij ob postavitvi diagnoze (operabilen proti neoperabilen), stanje hormonskih receptorjev, predoperativno proti HER2 usmerjeno zdravljenje (trastuzumab, trastuzumab v kombinaciji z dodatnim proti HER2 usmerjenim zdravilom ali zdravili) in patološko stanje bezgavk, ocenjeno po predoperativnem zdravljenju.

Trastuzumab emtanzin je bil dan intravensko v odmerku 3,6 mg/kg 1. dan 21-dnevnega cikla. Trastuzumab je bil dan intravensko v odmerku 6 mg/kg 1. dan 21-dnevnega cikla. Bolnike so zdravili s trastuzumabom emtanzinom ali trastuzumabom skupno 14 ciklov, razen v primeru ponovitve bolezni, umika privolitve ali nesprejemljive toksičnosti, kar od tega se je zgodilo najprej. Bolniki, ki so prenehali zdravljenje s trastuzumabom emtanzinom, so lahko dokončali predvidenih 14 ciklov proti HER2 usmerjenega zdravljenja s trastuzumabom, če je bilo to primerno upoštevaše toksičnost in raziskovalčevo presojo.

Primarni končni cilj učinkovitosti v študiji je bilo preživetje brez invazivne bolezni (IDFS – invasive disease-free survival). IDFS je bilo opredeljeno kot čas od datuma randomizacije do prvega pojava istostranske ponovitve invazivnega tumorja dojke, istostranske lokalne ali regionalne ponovitve invazivnega raka dojke, oddaljene ponovitve, invazivnega raka dojke na nasprotni strani ali smrti zaradi kakršnega koli vzroka. Dodatni končni cilji so obsegali IDFS (vključno z drugim primarnim rakom, ki ni bil rak dojke), preživetje brez bolezni (DFS - disease-free survival), celokupno preživetje (OS) in interval brez oddaljene ponovitve (DRFI - distant recurrence-free interval).

Demografski podatki bolnikov in izhodiščne značilnosti tumorja so bili med terapevtskima skupinama dobro uravnoteženi. Mediana starost je bila približno 49 let (razpon: od 23 do 80 let), 72,8 % je bilo belcev, 8,7 % azijskega porekla in 2,7 % črncev ali Afroameričanov. Vsi bolniki razen petih so bile ženske; 3 bolniki moškega spola so bili vključeni v skupino s trastuzumabom in 2 v skupino s trastuzumabom emtanzinom. 22,5 odstotka bolnikov je bilo vključenih v Severni Ameriki, 54,2 % v Evropi in 23,3 % drugod po svetu. Tumorske prognostične značilnosti so vključevale stanje hormonskih receptorjev (pozitivno: 72,3 %, negativno 27,7 %), klinični stadij ob postavitvi diagnoze (neoperabilen: 25,3 %, operabilen 74,8 %) in patološko stanje bezgavk po predoperativnem zdravljenju (pozitivne bezgavke: 46,4 %, negativne bezgavke ali neocenjeno: 53,6 %) in so bile v skupinah študije podobne.

Večina bolnikov (76,9 %) je prejela neoadjuvantno shemo kemoterapije, ki je vključevala antraciklin. 19,5 % bolnikov je poleg trastuzumaba kot sestavino neoadjuvantnega zdravljenja prejela še eno proti HER2 usmerjeno zdravilo; 93,8 % teh bolnikov je prejelo pertuzumab. Vsi bolniki so prejeli taksane kot del neoadjuvantne kemoterapije.

V času primarne analize so pri bolnikih, ki so prejeli trastuzumab emtanzin, v primerjavi s prejemniki trastuzumaba opazili statistično značilno izboljšanje IDFS; glejte preglednico 6.

Po opaženih 385 dogodkih IDFS so izvedli končno deskriptivno analizo IDFS, katere rezultati so bili skladni s primarno analizo (HR = 0,54; 95-% IZ: 0,44 - 0,66); glejte sliko 1. Drugo vmesno analizo OS so izvedli po medianem spremljanju 101 meseca in je pokazala statistično značilno izboljšanje OS pri bolnikih, ki so prejeli trastuzumab emtanzin, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli trastuzumab (nestratificirano HR = 0,66; 95-% IZ: 0,51 - 0,87; p = 0,0027). Glejte preglednico 6 in sliko 2.

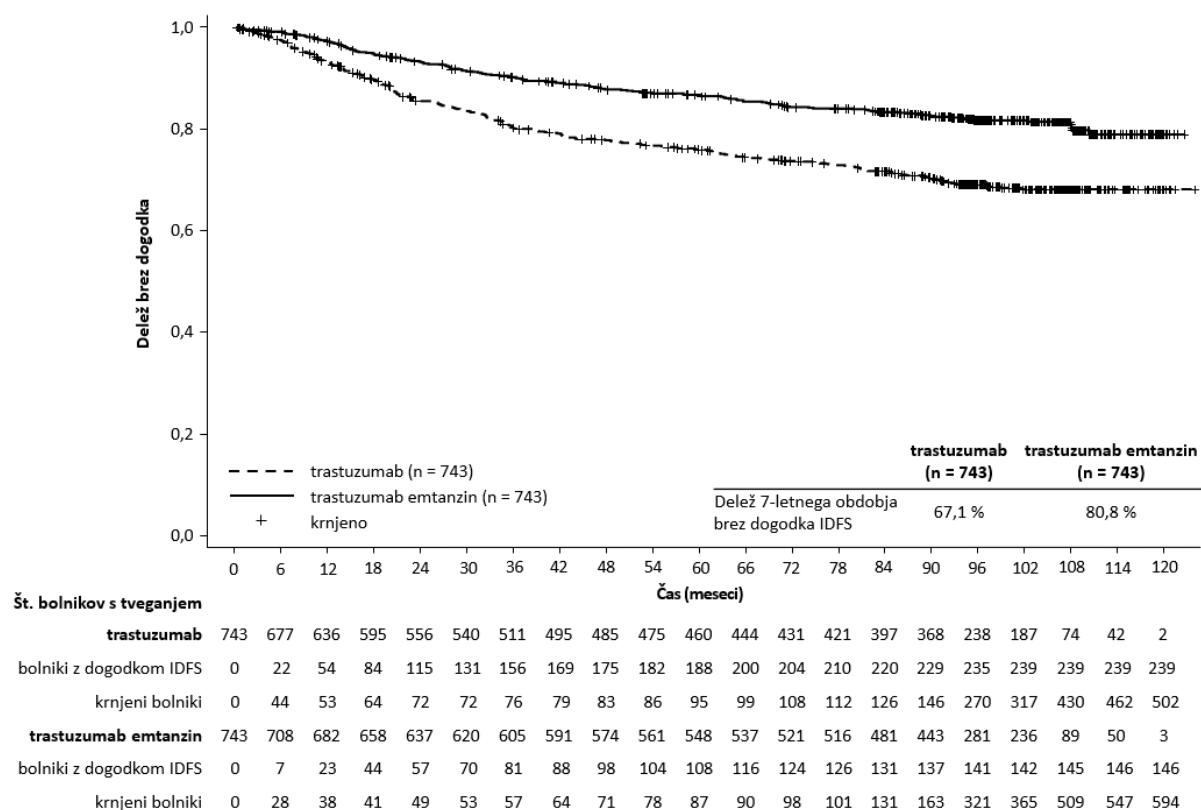
Preglednica 6: Povzetek učinkovitosti iz študije BO27938 (KATHERINE)

	trastuzumab n = 743	trastuzumab emtanzin n = 743
Primarni končni cilj		
Preživetje brez invazivne bolezni (IDFS)^{1,3}		
število (%) bolnikov z dogodkom	165 (22,2 %)	91 (12,2 %)
HR [95-% IZ]	0,50 [0,39; 0,64]	
p-vrednost (nestratificiran log-rang test)	< 0,0001	
delež 3-letnega obdobja brez dogodka ² , % [95-% IZ]	77,02 [73,78; 80,26]	88,27 [85,81; 90,72]
Sekundarni končni cilji³		
Celokupno preživetje (OS)⁴		
število (%) bolnikov z dogodkom	126 (17,0 %)	89 (12,0 %)
HR [95-% IZ]	0,66 [0,51; 0,87]	
p-vrednost (nestratificiran log-rang test)	0,0027	
delež 7-letnega preživetja ² , % [95-% IZ]	84,4 [81,58; 87,16]	89,1 [86,71; 91,42]
IDFS, vključno z drugim primarnim rakom, ki ni rak dojke^{1,5}		
število (%) bolnikov z dogodkom	167 (22,5 %)	95 (12,8 %)
HR [95-% IZ]	0,51 [0,40; 0,66]	
p-vrednost (nestratificiran log-rang test)	< 0,0001	
delež 3-letnega obdobja brez dogodka ² , % [95-% IZ]	76,9 [73,65; 80,14]	87,7 [85,18; 90,18]
Preživetje brez bolezni (DFS)^{1,5}		
število (%) bolnikov z dogodkom	167 (22,5 %)	98 (13,2 %)
HR [95-% IZ]	0,53 [0,41; 0,68]	
p-vrednost (nestratificiran log-rang test)	< 0,0001	
delež 3-letnega obdobja brez dogodka ² , % [95-% IZ]	76,9 [73,65; 80,14]	87,41 [84,88; 89,93]
Interval brez oddaljene ponovitve (DRFI)^{1,5}		
število (%) bolnikov z dogodkom	121 (16,3 %)	78 (10,5 %)
HR [95-% IZ]	0,60 [0,45; 0,79]	
p-vrednost (nestratificiran log-rang test)	0,0003	
delež 3-letnega obdobja brez dogodka ² , % [95-% IZ]	83,0 [80,10; 85,92]	89,7 [87,37; 92,01]

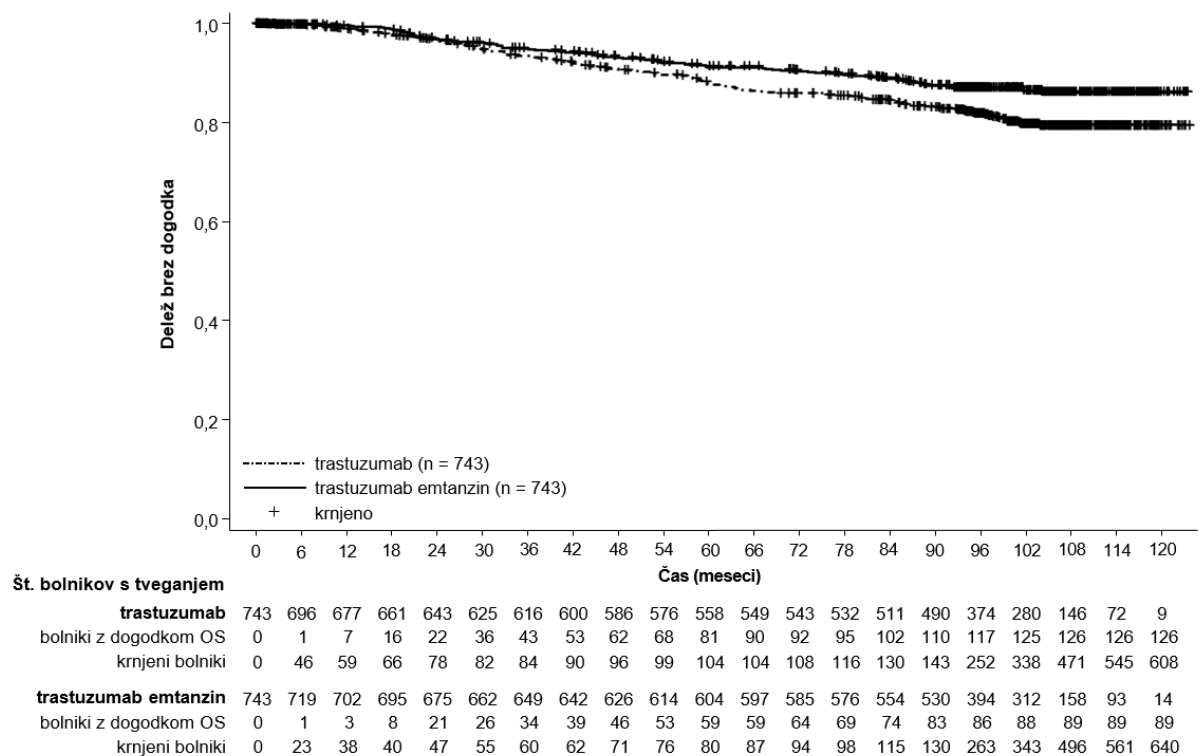
Razlaga okrajšav (preglednica 6): HR: razmerje ogroženosti; IZ: interval zaupanja

1. Podatki iz primarne analize.
2. Delež 3-letnega obdobja brez dogodka in delež 7-letnega preživetja sta pridobljena iz Kaplan-Meierjevih ocen.
3. Hierarhično testiranje se je nanašalo na IDFS in OS.
4. Podatki iz sekundarne vmesne analize OS.
5. Ti sekundarni končni cilji niso prilagojeni na multipliciteto.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez invazivne bolezni v študiji KATHERINE (posodobljena analiza)



Slika 2 Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja v študiji KATHERINE (posodobljena analiza)



V študiji KATHERINE so konsistentno korist zdravljenja s trastuzumabom emtanzinom za IDFS ugotovili v vseh vnaprej opredeljenih ocenjenih podskupinah, kar potrjuje celokupen rezultat.

Razsejani rak dojk

TDM4370q/BO21977 (EMILIA)

To je bila randomizirana, multicentrična, mednarodna, odprta klinična študija faze III. Izvedli so jo pri bolnikih s HER2-pozitivnim, neoperabilnim, lokalno napredovalim ali razsejanim rakom dojk, ki so predhodno prejeli zdravljenje na osnovi taksana in trastuzumaba, vključno z bolniki, ki so trastuzumab in taksan predhodno dobivali med adjuvantnim zdravljenjem in se jim je bolezen ponovila med njim ali v 6 mesecih po njem. Vključeni so bili samo bolniki s stanjem zmogljivosti po ECOG 0 do 1. Pred vključitvijo bolnika v študijo je moral centralni laboratorij na vzorcih tumorja potrditi HER2-pozitivnost, ki je bila imunohistokemično opredeljena kot 3+ ali potrjena z amplifikacijo gena HER2 z metodo hibridizacije *in situ*. Izhodiščne značilnosti bolnikov in tumorjev so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Bolniki z zasevki na možganih so bili primerni za vključitev, če za obvladovanje simptomov niso potrebovali zdravljenja. Mediana starost bolnikov, randomiziranih na trastuzumab emtanzin, je bila 53 let. Večina je bila bolnic (99,8 %), večina belk (72 %) in 57 % jih je imelo bolezen s pozitivnimi estrogenskimi in/ali progesteronskimi receptorji. Študija je primerjala varnost in učinkovitost trastuzumaba emtanzina s kombinacijo lapatiniba in kapecitabina. V celoti je bilo 991 bolnikov randomiziranih v dve skupini – skupino s trastuzumabom emtanzinom in skupino s kombinacijo lapatiniba in kapecitabina:

- skupina s trastuzumabom emtanzinom: trastuzumab emtanzin 3,6 mg/kg intravensko v 30 do 90 minutah 1. dan 21-dnevnega cikla;
- kontrolna skupina (lapatinib in kapecitabin): lapatinib 1250 mg/dan peroralno enkrat na dan med 21-dnevnim ciklom ter kapecitabin 1000 mg/m² peroralno dvakrat na dan od 1. do 14. dne 21-dnevnega cikla.

Ostali primarni cilji učinkovitosti v študiji so bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival) po oceni neodvisnega odbora za pregled (IRC – independent review committee) in celokupno preživetje (OS – overall survival) (glejte preglednico 7 in sliki 3 in 4).

Med klinično študijo so ocenili tudi čas do napredovanja simptomov, kar je bilo opredeljeno kot zmanjšanje seštevka na podlestvici TOI-B (Trials Outcome Index-Breast) vprašalnika FACT-B QoL (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life) za 5 točk. Sprememba za 5 točk na TOI-B velja za klinično pomembno. Zdravilo Kadcyła je zakasnilo čas do napredovanja simptomov, o katerem so poročali bolniki, za 7,1 meseca v primerjavi s 4,6 meseca v kontrolni skupini (razmerje ogroženosti 0,796 (0,667; 0,951); p-vrednost 0,0121). Podatki so iz odprte študije, trdnih zaključkov ni mogoče oblikovati.

Preglednica 7: Povzetek o učinkovitosti iz študije TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + kapecitabin n = 496	Trastuzumab emtanzin n = 495
Primarni končni cilji		
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni IRC		
število (%) bolnikov z dogodkom	304 (61,3 %)	265 (53,5 %)
mediano PFS (mesece)	6,4	9,6
razmerje ogroženosti (stratificirano*)	0,650	
95-% interval zaupanja za razmerje ogroženosti	(0,549; 0,771)	
p-vrednost (stratificiran test log-rang*)	< 0,0001	
Celokupno preživetje (OS)**		
število (%) umrlih bolnikov	182 (36,7 %)	149 (30,1 %)
mediano preživetje (mesece)	25,1	30,9
razmerje ogroženosti (stratificirano*)	0,682	
95-% interval zaupanja za razmerje ogroženosti	(0,548; 0,849)	
p-vrednost (test log-rang*)	0,0006	
Ključni sekundarni cilji		
PFS po oceni raziskovalca		
število (%) bolnikov z dogodkom	335 (67,5 %)	287 (58,0 %)
mediano PFS (mesece)	5,8	9,4
razmerje ogroženosti (95-% interval zaupanja)	0,658 (0,560, 0,774)	
p-vrednost (test log-rang*)	< 0,0001	
Delež objektivnega odgovora na zdravljenje (ORR)		
bolniki z merljivo boleznijo	389	397
število bolnikov z objektivnim odgovorom na zdravljenje (%)	120 (30,8 %)	173 (43,6 %)
razlika (95-% interval zaupanja)	12,7 % (6,0; 19,4)	
p-vrednost (Mantel-Haenszelov test hi-kvadrat*)	0,0002	
Trajanje objektivnega odgovora (mesece)		
število bolnikov z objektivnim odgovorom	120	173
mediana 95-% intervala zaupanja	6,5 (5,5; 7,2)	12,6 (8,4; 20,8)

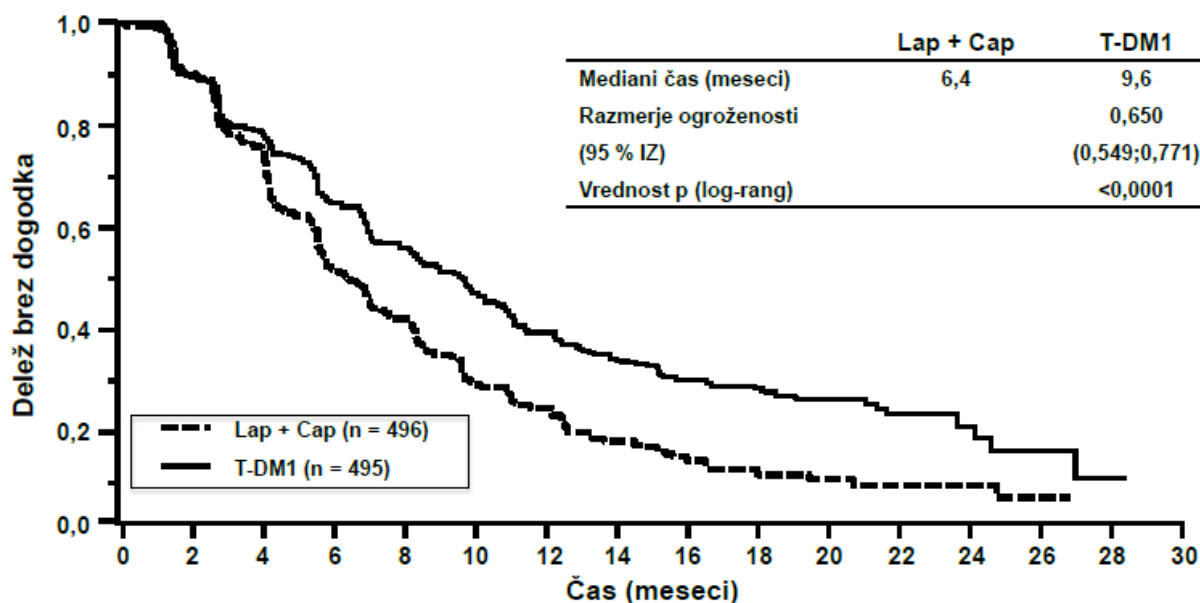
OS: celokupno preživetje, PFS: preživetje brez napredovanja bolezni, ORR: delež objektivnega odgovora na zdravljenje, OR: objektivni odgovor na zdravljenje, IRC: neodvisni odbor za pregled, HR: razmerje ogroženosti

* Stratificirano po: predelu sveta (ZDA, Zahodna Evropa, drugo), številu predhodnih shem kemoterapije za lokalno napredovalo ali razsejano bolezen (0–1 v primerjavi z > 1) ter visceralni boleznijo v primerjavi z nevisceralno.

** Vmesna analiza celokupnega preživetja je bila izvedena, ko je bilo zabeleženih 331 dogodkov. Ker je bila pri tej analizi prekoračena meja učinkovitosti, to velja za dokončno analizo.

Korist zdravljenja so ugotovili v podskupini bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovila v 6 mesecih po dokončanju adjuvantnega zdravljenja in niso prejeli nobenega predhodnega sistemskega zdravljenja proti raku za razsejano bolezen (n = 118); razmerje ogroženosti za PFS je bilo 0,51 (95-% interval zaupanja: 0,30; 0,85) in za OS 0,61 (95-% interval zaupanja: 0,32; 1,16). V skupini, ki je prejela trastuzumab emtanzin, je bila mediana PFS 10,8 meseca, mediana celokupnega preživetja pa ni bila dosežena; v skupini, ki je prejela kombinacijo lapatiniba in kapecitabina, je bila mediana PFS 5,7 meseca in mediana celokupnega preživetja 27,9 meseca.

Slika 3:Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni po oceni IRC



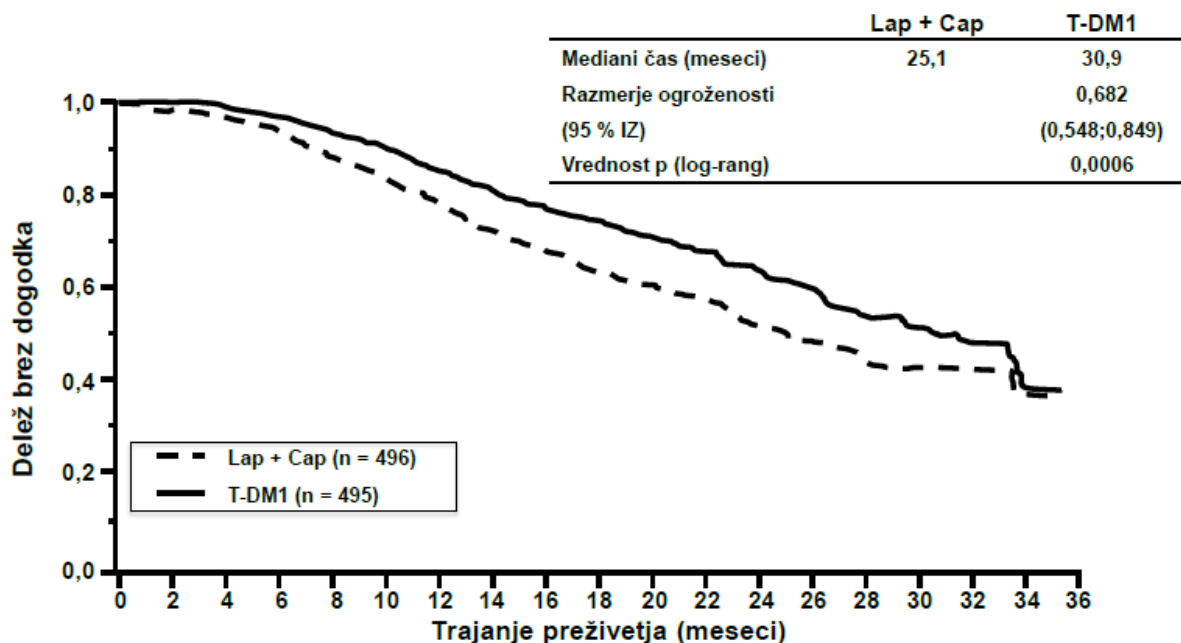
Število izpostavljenih tveganju:

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

T-DM1: trastuzumab-emtanzin, Lap: lapatinib, Kap: kapecitabin

Razmerje ogroženosti je ocenjeno na podlagi stratificiranega Coxovega modela; vrednost p je ocenjena na podlagi stratificiranega log-rang-testa.

Slika 4: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja



Število izpostavljenih tveganju:

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

T-DM1: trastuzumab-emtanzin, Lap: lapatinib, Kap: kapecitabin

Razmerje ogroženosti je ocenjeno na podlagi stratificiranega Coxovega modela; vrednost p je ocenjena na podlagi stratificiranega log-rang-testa.

V študiji TDM4370g/BO21977 so ugotovili konsistentno dobrobit zdravljenja s trastuzumabom emtanzinom pri večini vnaprej opredeljenih ocenjenih podskupin; to potrjuje zanesljivost celotnega rezultata. V podskupini bolnikov s hormonsko neodvisnim rakom (n = 426) je bilo razmerje

ogroženosti za PFS 0,56 (95-% interval zaupanja: 0,44 do 0,72) in za celokupno preživetje 0,75 (95-% interval zaupanja: 0,54 do 1,03). V podskupini bolnikov s hormonsko odvisnim rakom (n = 545) je bilo razmerje ogroženosti za PFS 0,72 (95-% interval zaupanja: 0,58 do 0,91) in za celokupno preživetje 0,62 (95-% interval zaupanja: 0,46 do 0,85).

V podskupini bolnikov z nemerljivo boleznijo (n = 205) je bilo na podlagi ocen IRC razmerje ogroženosti za PFS 0,91 (95-% interval zaupanja: 0,59 do 1,42) in za celokupno preživetje 0,96 (95-% interval zaupanja: 0,54 do 1,68). Pri bolnikih ≥ 65 let (n = 138 v obeh skupinah) je bilo razmerje ogroženosti za PFS 1,06 (95-% interval zaupanja: 0,68 do 1,66) in za celokupno preživetje 1,05 (95-% interval zaupanja: 0,58 do 1,91). Pri bolnikih, starih od 65 do 74 let (n = 113), je bilo na podlagi ocen IRC razmerje ogroženosti za PFS 0,88 (95-% interval zaupanja: 0,53 do 1,45) in za celokupno preživetje 0,74 (95-% interval zaupanja: 0,37 do 1,47). Pri bolnikih, starih 75 let ali več, je bilo na podlagi ocen IRC razmerje ogroženosti za PFS 3,51 (95-% interval zaupanja: 1,22 do 10,13) in za celokupno preživetje 3,45 (95-% interval zaupanja: 0,94 do 12,65). V podskupini bolnikov, starih 75 let ali več, ni bilo dokazane koristi za PFS ali celokupno preživetje, vendar je bila podskupina premajhna (n = 25), da bi omogočala dokončne sklepe.

V opisni analizi spremljanja celokupnega preživetja je bilo razmerje ogroženosti 0,75 (95-% interval zaupanja: 0,64 do 0,88). V skupini bolnikov, ki je prejela trastuzumab emtanzin, je bila mediana celokupnega preživetja 29,9 meseca, v primerjavi s 25,9 meseca v skupini bolnikov, ki je prejela kombinacijo lapatiniba in kapecitabina. V času opisne analize spremljanja celokupnega preživetja je skupno 27,4 % bolnikov prešlo iz skupine, ki je prejela kombinacijo lapatiniba in kapecitabina, v skupino, ki je prejela trastuzumab emtanzin. V občutljivostni analizi, v kateri so bili podatki krnjeni za bolnike, ki so prešli iz skupine s kombinacijo lapatiniba in kapecitabina v skupino s trastuzumabom emtanzinom, je bilo razmerje ogroženosti 0,69 (95-% interval zaupanja: 0,59 do 0,82). Rezultati te opisne analize spremljanja so v skladu s potrditveno analizo celokupnega preživetja.

TDM4450q

To je bila randomizirana, multicentrična odprta študija faze II. Ocenjevala je učinke trastuzumaba emtanzina v primerjavi s kombinacijo trastuzumaba in docetaksela pri bolnikih s HER2-pozitivnim razsejanim rakom dojke, ki predhodno niso prejemale kemoterapije za razsejano bolezen. Bolnike so randomizirali v skupino, ki je prejela trastuzumab emtanzin v odmerku 3,6 mg/kg intravensko na 3 tedne (n = 67) ali v skupino, ki je prejela trastuzumab v uveljavljenem intravenskem odmerku 8 mg/kg in nato 6 mg/kg intravensko na 3 tedne v kombinaciji z docetakselom 75–100 mg/m² intravensko na 3 tedne (n = 70).

Primarni končni cilj je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni raziskovalca. Mediana PFS je bila 9,2 meseca v skupini s kombinacijo trastuzumaba in docetaksela ter 14,2 meseca v skupini s trastuzumabom emtanzinom (razmerje ogroženosti 0,59, p = 0,035); mediani čas spremljanja je bil v obeh skupinah približno 14 mesecev. Delež objektivnega odgovora na zdravljenje je bil 58,0-% s kombinacijo trastuzumaba in docetaksela ter 64,2-% s trastuzumabom emtanzinom. Mediano trajanje odgovora na zdravljenje s trastuzumabom emtanzinom ni bilo doseženo, v kontrolni skupini pa je bilo 9,5 mesecev.

TDM4374q

To je bila odprta študija faze II z eno skupino, ki je ocenila učinke trastuzumaba emtanzina pri bolnikih s HER2-pozitivnim, neozdravljivim lokalno napredovalim ali razsejanim rakom dojke. Vsi bolniki so predhodno prejemali proti HER2 usmerjena zdravila (trastuzumab in lapatinib) in kemoterapijo (antraciklin, taksan in kapecitabin) v neoadjuvantnem, adjuvantnem zdravljenju ali zdravljenju lokalno napredovale ali razsejane bolezni. Povprečno število zdravil proti raku, ki so jih bolniki prejemali v katerem koli zdravljenju, je bilo 8,5 (razpon: 5–19), za razsejano bolezen pa 7,0 (razpon: 3–17), vključno z vsemi zdravili, namenjenimi za zdravljenje raka dojke.

Bolniki (n = 110) so prejemali 3,6 mg/kg trastuzumaba emtanzina intravensko na 3 tedne do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih neželenih učinkov.

Ključni analizi učinkovitosti sta bila delež objektivnega odgovora na zdravljenje na podlagi neodvisnega radiološkega pregleda in trajanje objektivnega odgovora. Delež objektivnega odgovora je bil 32,7 % (95-% interval zaupanja: 24,1; 42,1), $n = 36$, tako po pregledu IRC kot po pregledu raziskovalca. Mediano trajanje odgovora na zdravljenje po IRC ni bilo doseženo (95-% interval zaupanja: 4,6 mesecev do neocenljivo).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s trastuzumabom emtanzinom za vse podskupine pediatrične populacije pri raku dojk (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala razlike v izpostavljenosti trastuzumabu emtanzinu glede na stadij bolezni (adjuvantno zdravljenje v primerjavi z zdravljenjem razsejane bolezni).

Absorpcija

Trastuzumab emtanzin se daje intravensko. Študij o drugih načinih aplikacije niso izvedli.

Porazdelitev

Bolniki v študiji TDM4370g/BO21977 in študiji BO29738, ki so prejeli 3,6 mg/kg trastuzumaba emtanzina intravensko na 3 tedne, so imeli povprečno v ciklu 1 največjo koncentracijo (C_{max}) trastuzumaba emtanzina v serumu 83,4 ($\pm 16,5$) $\mu\text{g/ml}$ (v študiji TDM4370g/BO21977) in 72,6 ($\pm 24,3$) $\mu\text{g/ml}$ (v študiji BO29738). Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil po intravenski uporabi centralni volumen porazdelitve trastuzumaba emtanzina 3,13 l in je bil približno tolikšen kot volumen plazme.

Biotransformacija (trastuzumab emtanzin in DM1)

Pričakovano je, da se trastuzumab emtanzin dekonjugira in katabolizira s proteolizo v celičnih lizosomih.

Študije presnove *in vitro* v človeških jetrnih mikrosomih kažejo, da se DM1, malomolekulska sestavina trastuzumaba emtanzina, presnovi v glavnem s CYP3A4 in v manjši meri s CYP3A5. DM1 *in vitro* ni zavrl pomembnih encimov CYP450. V človeški plazmi so odkrili majhne koncentracije katabolitov trastuzumaba emtanzina MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 in DM1. *In vitro* je bil DM1 substrat P-glikoproteina (P-gp).

Izločanje

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil očistek trastuzumaba emtanzina po njegovi intravenski uporabi pri bolnikih s HER2-pozitivnim razsejanim rakom dojk 0,68 l/dan in eliminacijski razpolovni čas ($t_{1/2}$) približno 4 dni. Po ponavljajoči se uporabi intravenskih infuzij na 3 tedne niso opazili akumulacije trastuzumaba emtanzina.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize so bili kot statistično značilne sopsremenljivke za farmakokinetične parametre trastuzumaba emtanzina ugotovljeni telesna masa, albumin, vsota najdaljšega premera ciljne spremembe po RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), odcepljena zunajcelična domena (ECD) HER2, izhodiščna koncentracija trastuzumaba in aspartat-aminotransferaza (AST). Vendar velikost njihovega učinka na izpostavljenost trastuzumabu emtanzinu kaže, da ni verjetno, da bi te sopsremenljivke kakor koli klinično pomembno vplivale na izpostavljenost trastuzumabu emtanzinu. Poleg tega je eksplorativna analiza pokazala, da je bil vpliv sopsremenljivk (tj. delovanja ledvic, rase in starosti) na farmakokinetiko celokupnega trastuzumaba in

DM1 majhen in ni bil klinično pomemben. V predkliničnih študijah so se kataboliti trastuzumaba emtanzina, vključno z DM1, Lys-MCC-DM1 in MCC-DM1, v glavnem izločali v žolču; izločanje v urinu je bilo minimalno.

Linearnost/nelinearnost

Na 3 tedne intravensko uporabljeni trastuzumab emtanzin je imel v razponu odmerkov od 2,4 do 4,8 mg/kg linearno farmakokinetiko; bolniki, ki so dobili odmerke, manjše ali enake 1,2 mg/kg, so imeli hitrejši očistek.

Starejši bolniki

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da starost ne vpliva na farmakokinetiko trastuzumaba emtanzina. Farmakokinetika trastuzumaba emtanzina se ni bistveno razlikovala med bolniki, starimi < 65 let (n = 577), bolniki, starimi od 65 do 75 let (n = 78), in bolniki, starimi > 75 let (n = 16).

Ledvična okvara

Formalnih farmakokinetičnih študij pri bolnikih z ledvično okvaro niso izvedli. Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da očistek kreatinina ne vpliva na farmakokinetiko trastuzumaba emtanzina. Farmakokinetika trastuzumaba emtanzina je bila pri bolnikih z blago (očistek kreatinina [CLcr] od 60 do 89 ml/min, n = 254) ali zmerno (CLcr od 30 do 59 ml/min, n = 53) ledvično okvaro podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (CLcr ≥ 90 ml/min, n = 361). Farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (CLcr od 15 do 29 ml/min) je malo (n = 1), zato ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

Jetrna okvara

Jetra so primarni organ za izločanje DM1 in DM1 vsebujočih presnovkov. Farmakokinetika trastuzumaba emtanzina in DM1 vsebujočih presnovkov je bila ocenjena po dajanju 3,6 mg trastuzumaba emtanzina na kg telesne mase bolnikom s HER2+ razsejanim rakom dojk z normalnim delovanjem jeter (n = 10), blago (razred A po Child-Pughovi lestvici; n = 10) in zmerno (razred B po Child-Pughovi lestvici, n = 8) jetrno okvaro.

- Plazemske koncentracije DM1 in DM1 vsebujočih presnovkov (Lys-MCC-DM1 in MCC-DM1) so bile nizke in primerljive med bolniki z jetrno okvaro ali brez nje.
- Sistemska izpostavljenost trastuzumabu emtanzinu (AUC) v 1. ciklu je bila pri bolnikih z blago jetrno okvaro približno 38 %, pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro pa 67 % nižja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Izpostavljenost trastuzumabu emtanzinu (AUC) v 3. ciklu po dajanju ponavljajočih se odmerkov bolnikom z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem jeter je bila v območju, ki so ga opazili pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughovi lestvici) formalne farmakokinetične študije niso bile izvedene in populacijski farmakokinetični podatki niso bili zbrani.

Druge posebne skupine bolnikov

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da rasa po vsem sodeč ne vpliva na farmakokinetiko trastuzumaba emtanzina. Ker je bila večina oseb v kliničnih študijah trastuzumaba emtanzina žensk, vpliva spola na farmakokinetiko trastuzumaba emtanzina niso formalno ocenili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikologija in/ali farmakologija pri živalih

Podgane in opice so uporabo trastuzumaba emtanzina dobro prenašale v odmerkih do 20 mg/kg (podgane) in 10 mg/kg (opice); to pri obeh vrstah ustreza 2040 µg DM1/m² in je približno enakovredno kliničnemu odmerku trastuzumaba emtanzina pri bolnikih. V študijah toksičnosti v skladu z dobro laboratorijsko prakso so v obeh živalskih modelih ugotovili delno ali popolnoma reverzibilne od odmerka odvisne toksične učinke; izjema so bili ireverzibilni periferni aksonski toksični učinki (opaženi le pri opicah ob uporabi ≥ 10 mg/kg) in ireverzibilni reproduktivni toksični učinki (opaženi le pri podganah ob uporabi 60 mg/kg). Glavni toksični učinki so prizadeli jetra (zvišanje jetrnih encimov) ob uporabi ≥ 20 mg/kg oz. ≥ 10 mg/kg, kostni mozeg (zmanjšanje števila trombocitov in belih krvnih celic)/hematološke vrednosti ob uporabi ≥ 20 mg/kg oz. ≥ 10 mg/kg ter limfatične organe ob uporabi ≥ 20 mg/kg oz. ≥ 3 mg/kg (vse prve vrednosti veljajo za podgane in vse druge za opice).

Mutagenost

V mikrojedrnem preizkusu *in vivo* na kostnem mozgu podgan z enkratnim odmerkom je bil DM1 aneugeničen ali klastogen ob izpostavljenostih, primerljivih povprečni največji koncentraciji DM1, izmerjeni pri ljudeh, ki so dobili trastuzumab emtanzin. DM1 *in vitro* ni bil mutagen v bakterijskem preizkusu reverzne mutacije (Amesov test).

Poslabšanje plodnosti in teratogenost

Študij plodnosti pri živalih za oceno učinka trastuzumaba emtanzina niso izvedli, vendar je na podlagi rezultatov splošnih študij toksičnosti na živalih mogoče pričakovati neželene učinke na plodnost.

Namenskih študij embrio-fetalnega razvoja s trastuzumabom emtanzinom pri živalih niso izvedli. V kliničnem okolju so ugotovili razvojno toksičnost trastuzumaba, čeprav je na podlagi predkliničnega programa ni bilo pričakovati. Poleg tega so v predkliničnih študijah ugotovili razvojno toksičnost majtanzina, zaradi česar lahko predvidevamo, da bo DM1, citotoksična majtanzinoidna sestavina trastuzumaba emtanzina, ki zavira mikrotubule, podobno teratogen in potencialno embriotoksičen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Sukcinska kislina
Natrijev hidroksid
Saharoza
Polisorbat 20

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati ali redčiti z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Za pripravo ali redčenje se ne sme uporabljati raztopine glukoze (5-%), ker povzroči agregacijo beljakovine.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

4 leta

Pripravljena raztopina

Kemijska in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine med uporabo sta dokazani za do 120 ur (5 dni) pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, ko je pripravljena s sterilno vodo za injekcije ali 0,45-% (4,5 mg/ml) natrijevim kloridom. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ga ne uporabimo takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo in pred uporabo odgovoren uporabnik in običajno ta čas ni daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bila priprava izvedena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Razredčena raztopina

Pripravljena raztopina zdravila Kadcyła, razredčena v infuzijski vrečki z 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje ali 0,45-% (4,5 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje, je stabilna do 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, če je bila pripravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Če raztopino razredčimo z 0,9-% natrijevim kloridom se med shranjevanjem lahko pojavijo delci (glejte poglavje 6.6).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Za pogoje shranjevanja zdravila po pripravi in razredčenju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kadcyła 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo Kadcyła je na voljo v 15-ml (100 mg) vialah iz stekla tipa 1, ki imajo zamašek iz sive butilne gume, prekrit s fluorosmolnim laminatom, in so zapečateni z aluminijsko zaporo z belo plastično snemno zaporko.

Pakiranje z 1 vialo.

Kadcyła 160 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo Kadcyła je na voljo v 20-ml (160 mg) vialah iz stekla tipa 1, ki imajo zamašek iz sive butilne gume, prekrit s fluorosmolnim laminatom, in so zapečateni z aluminijsko zaporo z vijoličasto plastično snemno zaporko.

Pakiranje z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Uporabiti je treba ustrezen aseptični postopek. Uporabiti je treba ustrezne postopke za pripravo kemoterapevtikov.

Pripravljena raztopina zdravila Kadcyła se lahko razredči v infuzijskih vrečkah iz polivinilklorida (PVC) ali brezlateksnega brez-PVC poliolefina.

Če je koncentrat za infundiranje razredčen z 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje, je treba za infundiranje uporabiti 0,20- ali 0,22-mikronski polietersulfonski (PES) filter v liniji.

Za preprečitev napak pri dajanju zdravila je pomembno preveriti nalepke na vialah in tako zagotoviti, da je pripravljeno in uporabljeno zdravilo res zdravilo Kadcyła (trastuzumab emtanzin) in ne drugo zdravilo, ki vsebuje trastuzumab (npr. trastuzumab ali trastuzumab derukstekan).

Navodila za pripravo

- 100-mg viala trastuzumaba emtanzina: S sterilno injekcijsko brizgo počasi injicirajte v vialo 5 ml sterilne vode za injekcije ali 0,45-% (4,5 mg/ml) natrijev klorid.
- 160-mg viala trastuzumaba emtanzina: S sterilno injekcijsko brizgo počasi injicirajte v vialo 8 ml sterilne vode za injekcije ali 0,45-% (4,5 mg/ml) natrijev klorid.
- Vialo rahlo vrtite, dokler se zdravilo povsem ne raztopi. Ne stresajte.

Pripravljeno raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati, da ne vsebuje delcev in nima spremenjene barve. Pripravljena raztopina mora biti brez vidnih delcev in bistra do rahlo opalescenčna. Pripravljena raztopina mora biti brezbarvna do blede rjave barve. Če pripravljena raztopina vsebuje vidne delce, je motna ali spremenjene barve, je ne uporabite.

Navodila za redčenje

Glede na odmere 3,6 mg trastuzumaba emtanzina na kilogram telesne mase določite potrebno količino pripravljene raztopine (glejte poglavje 4.2):

$$\text{Količina (ml)} = \frac{\text{celotni odmerek za aplikacijo} = (\text{telesna masa (kg)} \times \text{odmerek (mg/kg)})}{20 \text{ (mg/ml, koncentracija pripravljene raztopine)}}$$

Ustrezno količino raztopine je treba odvzeti iz viala in dodati infuzijski vrečki, ki vsebuje 250 ml 0,45-% (4,5 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali 0,9-% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za infundiranje. Raztopine glukoze (5-%) se ne sme uporabljati (glejte poglavje 6.2). 0,45-% (4,5 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje se lahko uporabi brez 0,20- ali 0,22- μ m polietersulfonskega (PES) filtra v liniji. Če je za infundiranje uporabljena 0,9-% (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za infundiranje, je treba uporabiti 0,20- ali 0,22-mikronski polietersulfonski (PES) filter v liniji. Ko je infuzija pripravljena, jo je treba takoj infundirati. Infuzije med shranjevanjem ne smete zamrzniti ali stresati.

Odlaganje

Pripravljeno zdravilo ne vsebuje konzervansov in je namenjeno samo za enkratno uporabo. Ves neporabljeni del zavržite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. november 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 17. september 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCA BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCA BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Švica

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva za zdravilo Kadcyla (trastuzumab emtanzin) dogovoriti s pristojnim nacionalnim organom v vsaki državi članici pred prihodom zdravila Kadcyla (trastuzumaba emtanzina) na trg.

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da ob prihodu zdravila Kadcyla (trastuzumaba emtanzina) na trg, vsi zdravstveni delavci, ki lahko predpišejo, izdajo ali aplicirajo zdravilo Kadcyla (trastuzumab emtanzin) in/ali zdravilo Herceptin (trastuzumab) prejmejo paket izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce, ki ga sestavljajo:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kadcyla (trastuzumab emtanzin)
- Informacije za zdravstvene delavce

Informacije za zdravstvene delavce morajo vsebovati naslednja ključna sporočila:

1. Zdravilo Kadcyla (trastuzumab emtanzin) je drugačno od drugih zdravil, ki vsebujejo trastuzumab, kot sta zdravili Herceptin (trastuzumab) in Enhertu (trastuzumab derukstekan) z različnimi učinkovinami, ki se nikoli ne smejo uporabljati izmenljivo.
2. Zdravilo Kadcyla (trastuzumab emtanzin) NI generična različica zdravila Herceptin (trastuzumaba) in ima različne lastnosti, indikacije in odmerke.
3. Zdravilo Kadcyla (trastuzumab emtanzin) je konjugat protitelesa in zdravila, ki vsebuje humanizirano anti-HER2 IgG1 protitelo trastuzumab in DM1, zaviralec mikrotubulov (majtanzijski derivat).
4. Zdravila Kadcyla (trastuzumaba emtanzina) ne zamenjajte ali uporabljajte sočasno z drugim zdravilom, ki vsebuje trastuzumab, kot sta zdravili Herceptin (trastuzumab) in Enhertu (trastuzumab derukstekan).
5. Zdravila Kadcyla (trastuzumaba emtanzina) ne uporabljajte sočasno s kemoterapijo.
6. Zdravila Kadcyla (trastuzumaba emtanzina) ne dajajte v odmerkih, večjih od 3,6 mg/kg vsake 3 tedne.
7. Če je recept za zdravilo Kadcyla (trastuzumab emtanzin) elektronski, je pomembno zagotoviti, da je predpisano zdravilo trastuzumab emtanzin in ne drugo zdravilo, ki vsebuje trastuzumab, kot sta zdravili Herceptin (trastuzumab) in Enhertu (trastuzumab derukstekan).
8. Pri predpisovanju, pripravi infuzijske raztopine in aplikaciji zdravila Kadcyla (trastuzumab emtanzin) se mora uporabljati oziroma potrjevati zaščiteno ime Kadcyla in celotno nezaščiteno ime (trastuzumab emtanzin). Preveriti je treba, da je nezaščiteno ime trastuzumab emtanzin.
9. Z namenom preprečevanja napak pri uporabi zdravila je pomembno pregledati Povzetek glavnih značilnosti zdravila ter preveriti škatlo zdravila in nalepko na viali, da se zagotovi, da je pripravljeno in aplicirano zdravilo Kadcyla (trastuzumab emtanzin) in ne drugo zdravilo, ki vsebuje trastuzumab, kot sta zdravili Herceptin (trastuzumab) in Enhertu (trastuzumab derukstekan).
10. Opis glavnih razlik med zdravili podjetja Roche: Kadcyla (trastuzumab emtanzin), Herceptin in subkutani Herceptin (trastuzumab) glede indikacij, odmerka, aplikacije in ovojnine.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Kadcyla 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
trastuzumab emtanzin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg trastuzumaba emtanzina.
Po rekonstituciji vsebuje ena viala s 5 ml raztopine 20 mg/ml trastuzumaba emtanzina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:
sukcinska kislina, natrijev hidroksid, saharoza, polisorbit 20.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala s 100 mg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo po pripravi in redčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično zdravilo

Uporabite pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo citotoksičnih zdravil

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/885/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Kadcyla 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
trastuzumab emtanzin
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

za intravensko uporabo po pripravi in redčenju

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Kadcyla 160 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
trastuzumab emtanzin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 160 mg trastuzumaba emtanzina.
Po rekonstituciji vsebuje ena viala z 8 ml raztopine 20 mg/ml trastuzumaba emtanzina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:
sukcinska kislina, natrijev hidroksid, saharoza, polisorbat 20.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala s 160 mg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo po pripravi in redčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično zdravilo

Uporabite pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo citotoksičnih zdravil

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/885/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Kadcyla 160 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
trastuzumab emtanzin
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

za intravensko uporabo po pripravi in redčenju

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

160 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Kadcyla 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje Kadcyla 160 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje trastuzumab emtanzin

Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Kadcyla in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Kadcyla
3. Kako boste dobili zdravilo Kadcyla
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kadcyla
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Kadcyla in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Kadcyla

Zdravilo Kadcyla vsebuje učinkovino trastuzumab emtanzin; učinkovina je sestavljena iz dveh med seboj povezanih delov:

- trastuzumaba – to je monoklonsko protitelo, ki se selektivno veže na antigen (tarčno beljakovino), ki se imenuje humani receptor za epidermalni rastni dejavnik 2 (HER2). HER2 najdemo v velikih količinah na površini nekaterih rakavih celic, kjer spodbuja njihovo rast. Ko se trastuzumab veže na HER2, zaustavi rast teh celic in povzroči njihovo smrt.
- DM1 – to je učinkovina proti raku, ki postane aktivna, ko zdravilo Kadcyla vstopi v rakavo celico.

Za kaj uporabljamo zdravilo Kadcyla

Zdravilo Kadcyla uporabljamo za zdravljenje raka dojke pri odraslih:

- če imajo rakave celice na svoji površini veliko beljakovine HER2 – zdravnik bo zato opravil preiskavo rakavih celic,
- če ste že prejeli zdravilo trastuzumab in zdravilo, imenovano taksan,
- če se vam je rak razširil v okolico dojke ali v druge dele telesa (se je razsejal),
- če se rak ni razširil v druge dele telesa in bo zdravljenje potekalo po operaciji (zdravljenje po operaciji se imenuje adjuvantno zdravljenje).

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Kadcyla

Zdravila Kadcyla ne smete dobiti

- če ste alergični na trastuzumab emtanzin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če kaj od navedenega velja za vas, ne smete dobiti zdravila Kadcyla. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden boste dobili zdravilo Kadcyla.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom prejemanja zdravila Kadcyła se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli kakšno resno z infundiranjem povezano reakcijo zaradi uporabe trastuzumaba, za katero so značilni simptomi, kot so rdečica, mrazenje, povišana telesna temperatura, kratka sapa, težave pri dihanju, hiter srčni utrip ali padec krvnega tlaka,
- če prejimate zdravila za redčenje krvi (npr. varfarin, heparin),
- če ste v preteklosti imeli kakršne koli težave z jetri. Zdravnik vam bo pred in redno med zdravljenjem kontroliral kri, da bo preveril delovanje jeter.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden boste dobili zdravilo Kadcyła.

Bodite pozorni na neželene učinke

Zdravilo Kadcyła lahko poslabša nekatera obstoječa stanja oz. bolezni ali povzroči neželene učinke. Podrobnosti o tem, na katere neželene učinke morate biti pozorni, so zapisane v poglavju 4.

Zdravniku ali medicinski sestri morate takoj povedati, če med prejemanjem zdravila Kadcyła opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- **Težave z dihanjem:** Zdravilo Kadcyła lahko povzroči resne težave z dihanjem, na primer kratko sapo (lahko v mirovanju ali med izvajanjem kakršne koli dejavnosti) in kašelj. To so lahko znaki vnetja pljuč, ki je lahko resno in se lahko konča celo s smrtjo. Če se pri vas pojavi pljučna bolezen, bo zdravnik morda končal zdravljenje s tem zdravilom.
- **Težave z jetri:** Zdravilo Kadcyła lahko povzroči vnetje ali okvaro jetrnih celic, ki lahko prepreči normalno delovanje jeter. Vnete ali poškodovane jetrne celice lahko v kri sproščajo več določenih snovi (jetrnih encimov), kot je normalno, tako da je raven jetrnih encimov v krvi na preiskavah krvi zvišana. Večinoma ne boste imeli zaradi tega nobenih simptomov. Med simptomi je lahko porumenelost kože in očesnih beločnic (zlatenica). Pred zdravljenjem in redno med njim bo vaš zdravnik opravili nekatere preiskave krvi za preverjanje delovanja jeter.

Druga redka nepravilnost, ki se lahko pojavi na jetrih, je stanje, imenovano nodularna regenerativna hiperplazija (NRH). Ta nepravilnost povzroči spreminjanje zgradbe jeter in lahko spremeni delovanje jeter. Sčasoma to lahko povzroči simptome, na primer občutek napihnjenosti ali oteklost trebuha zaradi kopičenja tekočine, ali krvavitve iz nenormalnih žil v požiralniku ali danki.

- **Težave s srcem:** Zdravilo Kadcyła lahko oslabi srčno mišico. Če je srčna mišica šibka, se pri bolniku lahko pojavijo simptomi, na primer kratka sapa v mirovanju ali med spanjem, bolečine v prsih, oteklost nog ali rok in občutek hitrega ali nerednega bitja srca. Pred zdravljenjem in redno med njim vam bo zdravnik preverjal srčno delovanje. Če opazite katerega od navedenih neželenih učinkov, morate to nemudoma povedati zdravniku.
- **Z infundiranjem povezane reakcije ali alergijske reakcije:** Zdravilo Kadcyła lahko povzroči rdečico, napade mrazenja, zvišano telesno temperaturo, težave z dihanjem, nizek krvni tlak, hitro bitje srca, nenadno oteklost obraza, jezika ali težave s požiranjem med infundiranjem zdravila ali prvi dan zdravljenja po njem. Zdravnik ali medicinska sestra bosta preverjala, ali imate katerega od teh neželenih učinkov. Če se pri vas pojavi reakcija, bodo infundiranje upočasnili ali ustavili in vas zdravili, da bi nevtralizirali neželene učinke. Po izboljšanju simptomov se lahko infundiranje nadaljuje.
- **Težave s krvavitvami:** Zaradi zdravila Kadcyła se vam lahko zmanjša število krvnih ploščic (trombocitov) v krvi. Krvne ploščice sodelujejo pri strjevanju krvi, zato se lahko pojavijo nepričakovane modrice ali krvavitve (na primer iz nosu ali dlesni). Kri vam bo zdravnik redno pregledoval, da bi ugotovili, ali se je morda zmanjšalo število krvnih ploščic. Če opazite nepričakovane modrice ali krvavitve, morate to nemudoma povedati zdravniku.

- **Nevrološke težave:** Zdravilo Kadcyła lahko okvari živce. Pojavijo se lahko mravljinčenje, bolečine, omrtvičenost, srbenje, občutek gomazenja ali zbadanje v dlaneh in stopalih. Zdravnik bo preverjal možnosti znakov in simptomov nevroloških težav.
- **Reakcije na mestu injiciranja:** če med infundiranjem na mestu infundiranja začutite pekoč občutek, bolečino ali občutljivost, to lahko pomeni, da je zdravilo Kadcyła steklo iz krvne žile. Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Če je zdravilo Kadcyła steklo iz krvne žile, lahko v nekaj dneh ali tednih po infundiranju pride do bolečine, spremembe barve, mehurjev in odstopanja kože (kožna nekroza).

Če opazite katerega od navedenih neželenih učinkov, morate to takoj povedati zdravniku ali medicinski sestri.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Kadcyła ni priporočljivo za bolnike, mlajše od 18 let. Podatkov o tem, kako deluje v tej starostni skupini, namreč ni.

Druga zdravila in zdravilo Kadcyła

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravniku ali farmacevtu povedati, če jemljete:

- katero koli zdravilo za redčenje krvi, kot je varfarin, ali zdravilo, ki zmanjša sposobnost za tvorjenje krvnih strdkov, kot so zdravila z acetilsalicilno kislino,
- zdravila proti glivičnim okužbam ketokonazol, itrakonazol ali vorikonazol,
- antibiotik proti okužbam klaritromicin ali telitromicin,
- zdravila proti HIV atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir ali sakvinavir,
- zdravilo proti depresiji, imenovano nefazodon.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden dobite zdravilo Kadcyła.

Nosečnost

Zdravilo Kadcyła ni priporočljivo, če ste noseči, ker lahko škoduje nerojenemu otroku.

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, morate to povedati zdravniku, preden boste prejeli zdravilo Kadcyła.
- Med zdravljenjem z zdravilom Kadcyła uporabljajte učinkovito kontracepcijsko zaščito, da ne boste zanosili. Z zdravnikom se posvetujte o tem, katera kontracepcija je za vas najprimernejša.
- Če ste bolnica, z uporabo kontracepcije nadaljujte vsaj še 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Kadcyła. Pred prenehanjem uporabe kontracepcije se posvetujte z zdravnikom.
- Moški bolniki s partnerkami, ki bi lahko zanosile, morajo med zdravljenjem in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Kadcyła uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Če med zdravljenjem z zdravilom Kadcyła zanosite, morate to takoj povedati zdravniku.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Kadcyła ne smete dojiti. Prav tako ne smete dojiti še 7 mesecev po zadnji infuziji zdravila Kadcyła. Ni znano, ali sestavine zdravila Kadcyła prehajajo v materino mleko. O tem se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi zdravilo Kadcyła vplivalo na vašo sposobnost za upravljanje vozil, vožnjo s kolesom ali uporabo orodij ali strojev. Če se vam pojavijo rdečica, napadi mrazenja, zvišana telesna temperatura, težave z dihanjem, nizek krvni tlak ali hitro bitje srca (z infundiranjem povezana reakcija), zamegljen vid, utrujenost, glavobol ali omotica, ne upravljajte vozil, ne kolesarite in ne uporabljajte orodij ali strojev, dokler te reakcije ne minejo.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Kadcyła

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Kadcyła 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

To zdravilo vsebuje 1,1 mg polisorbata 20 v eni viali, kar je enako 0,22 mg/ml.

Kadcyła 160 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

To zdravilo vsebuje 1,7 mg polisorbata 20 v eni viali, kar je enako 0,21 mg/ml.

Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako boste dobili zdravilo Kadcyła

Zdravilo Kadcyła vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v bolnišnici ali ambulantni:

- Zdravilo boste dobili s kapalno (intravensko infuzijo) v veno.
- Prejemali boste po eno infuzijo na 3 tedne.

Koliko zdravila Kadcyła boste dobili

- Dobili boste 3,6 mg zdravila Kadcyła na kilogram telesne mase. Zdravnik bo izračunal za vas ustrezen odmerek.
- Prvo infuzijo boste dobivali 90 minut. Zdravnik oziroma medicinska sestra vas bo opazovala med dajanjem zdravila in vsaj še 90 minut po prvem odmerku za primer, če bi se pojavil kateri koli neželeni učinek.
- Če boste prvo infuzijo dobro prenesli, boste novi odmerek na naslednjem obisku lahko dobili v 30 minutah. Zdravnik oziroma medicinska sestra vas bo opazovala med dajanjem zdravila in vsaj še 30 minut po odmerku za primer, če bi se pojavil kateri koli neželeni učinek.
- Celotno število infuzij, ki jih boste dobili, bo odvisno od vašega odziva na zdravljenje in od tega, za katero indikacijo se zdravite.
- Če se pri vas pojavijo neželeni učinki, se zdravnik lahko odloči za nadaljevanje zdravljenja z manjšim odmerkom, za odložitev naslednjega odmerka ali za prenehanje zdravljenja.

Če izpustite odmerek zdravila Kadcyła

Če pozabite priti na dajanje zdravila Kadcyła oziroma ga izpustite, se čim prej dogovorite za drug termin. Ne čakajte do naslednjega načrtovanega obiska.

Če ste prenehali zdravljenje z zdravilom Kadcyła

Zdravljenja s tem zdravilom ne prenehajte, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, morate to takoj povedati zdravniku ali medicinski sestri.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- Zdravilo Kadcyła lahko povzroči vnetje ali okvaro jetrnih celic. Posledica tega je zvišanje vrednosti jetrnih encimov na preiskavah krvi. Toda v večini primerov so zvišanja jetrnih encimov med zdravljenjem z zdravilom Kadcyła blaga in prehodna, ne povzročajo simptomov in ne prizadenejo delovanja jeter.

- Nepričakovane modrice in krvavitve (na primer iz nosu).
- Mravljinčenje, bolečine, omrtvičenost, srbenje, občutek gomazenja ali zbadanja v dlaneh in stopalih. Ti simptomi lahko pomenijo okvaro živcev.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- Zardevanje, napadi mrazenja, zvišana telesna temperatura, težave z dihanjem, nizek krvni tlak ali hitro bitje srca med infundiranjem zdravila ali do 24 ur po njem – to so tako imenovane z infundiranjem povezane reakcije.
- Lahko se pojavijo težave s srcem. Večina bolnikov simptomov zaradi težav s srcem ne bo imela. Če se simptomi pojavijo, lahko opazite kašelj, kratko sapo v mirovanju ali med spanjem z ravnim vzglavjem, bolečino v prsih in otekle gležnje ali roke, občutek hitrega ali nerednega bitja srca.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- Vnetje pljuč lahko povzroči težave z dihanjem, na primer kratko sapo (lahko v mirovanju ali med izvajanjem kakršne koli dejavnosti), kašelj ali napade suhega kašlja – to so znaki vnetja pljučnega tkiva.
- Lahko se pojavijo alergijske reakcije. Večina bolnikov bo imela blage simptome, kot so srbenje ali stiskanje v prsih. V hujših primerih se lahko pojavijo oteklost obraza ali jezika, težave s požiranjem ali dihanjem.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- Porumenelost kože ali očesnih beločnic (zlatenica) – to so lahko znaki hude jetrne okvare.

Neznana pogostnost:

- Če raztopina za infundiranje Kadcyła pronica v predel okrog mesta infundiranja, se lahko pojavi bolečina, sprememba barve, mehurji in odstopanje kože (kožna nekroza) na mestu infundiranja. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če opazite katerega od navedenih resnih neželenih učinkov, morate to takoj povedati zdravniku ali medicinski sestri.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (pokaže se na preiskavi krvi)
- bruhanje
- driska
- suha usta
- okužbe sečil
- zaprtje
- bolečine v trebuhu
- kašelj
- kratka sapa
- vnetje v ustih
- težave s spanjem
- bolečine v mišicah ali sklepih
- zvišana telesna temperatura
- glavobol
- utrujenost
- šibkost

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- mrzlica ali gripi podobni simptomi
- zmanjšanje koncentracije kalija v krvi (pokaže se na preiskavi krvi)
- izpuščaj na koži
- zmanjšanje števila belih krvnih celic (pokaže se na preiskavi krvi)
- suhost oči, solzenje ali zamegljen vid
- pordelost ali okužba oči

- težave z želodcem
- oteklost nog ali rok ali obojih
- krvavitev iz dlesni
- zvišanje krvnega tlaka
- omotica
- motnje okusa
- srbenje
- težave s pomnjenjem
- izpadanje las
- kožna reakcija na dlane in podplatih (sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske)
- bolezni nohtov

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- Zdravilo Kadcyła lahko povzroči tudi stanje, imenovano nodularna regenerativna hiperplazija jeter. Ta povzroči spreminjanje zgradbe jeter. Bolnikom se v jetrih pojavijo številni vozlički, ki lahko spremenijo delovanje jeter. Sčasoma to lahko povzroči simptome, na primer občutek napihnjenosti ali oteklost trebuha zaradi kopičenja tekočine ali krvavitev iz nenormalnih žil v požiralniku ali danki.
- Če raztopina za infundiranje Kadcyła pronica v predel okrog mesta infundiranja, se lahko pojavi občutljivost ali pordelost kože ali oteklost na mestu infundiranja.

Če se vam kateri od neželenih učinkov pojavi po koncu zdravljenja z zdravilom Kadcyła, se morate posvetovati z zdravnikom ali medicinsko sestro in morate povedati, da ste dobivali zdravilo Kadcyła.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kadcyła

Zdravilo Kadcyła bodo shranjevali zdravstveni delavci v bolnišnici ali ambulantni.

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini in na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.
- Če je zdravilo Kadcyła pripravljeno v viali, je stabilno do 120 ur (5 dni) pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Po redčenju v infuzijski vrečki je raztopina stabilna 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, potem pa jo je treba zavreči.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kadcyła

- Učinkovina je trastuzumab emtanzin.
- Kadcyła 100 mg: Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg trastuzumaba emtanzina. Po rekonstituciji vsebuje ena viala s 5 ml raztopine 20 mg/ml trastuzumaba emtanzina.
- Kadcyła 160 mg: Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 160 mg trastuzumaba emtanzina. Po rekonstituciji vsebuje ena viala z 8 ml raztopine 20 mg/ml trastuzumaba emtanzina.
- Druge sestavine zdravila so sukcijska kislina, natrijev hidroksid (glejte poglavje 2 Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Kadcyła), saharoza in polisorbit 20.

Izgled zdravila Kadcyła in vsebina pakiranja

- Zdravilo Kadcyła je bel ali skoraj bel liofiliziran prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje v steklenih vialah.
- Zdravilo Kadcyła je na voljo v pakiranjih z 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

Za preprečitev napak pri dajanju zdravila je pomembno preveriti nalepke na vialah in tako zagotoviti, da je pripravljeno in uporabljeno zdravilo res zdravilo Kadcyła (trastuzumab emtanzin) in ne drugo zdravilo, ki vsebuje trastuzumab (npr. trastuzumab ali trastuzumab derukstekan).

Zdravilo Kadcyła mora pripraviti in razredčiti zdravstveni delavec; zdravilo je treba dati kot intravensko infuzijo. Ne sme se ga dajati kot hiter intravenski odmerek ali bolus.

Zdravilo shranjujte v dobro zaprti originalni ovojni v hladilniku pri temperaturi 2 °C – 8 °C. Po pripravi vial zdravila Kadcyła z vodo za injekcije ali 0,45-% (4,5 mg/ml) natrijevim kloridom (ni priložen/-a) je pripravljena raztopina stabilna do 120 ur (5 dni) pri temperaturi 2 °C – 8 °C. Pripravljene raztopine se ne sme zamrzniti.

Uporabiti je treba ustrezen aseptični postopek in tudi ustrezne postopke za pripravo kemoterapevtikov.

Pripravljena raztopina zdravila Kadcyła se lahko razredči v infuzijskih vrečkah iz polivinilklorida (PVC) ali brezlateksnega brez-PVC poliolefina.

Če je koncentrat za infundiranje razredčen z 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje, je treba za infundiranje uporabiti 0,20- ali 0,22-mikronski polietersulfonski (PES) filter v liniji.

Navodila za pripravo

- **Kadcyła 100 mg:** s sterilno injekcijsko brizgo počasi injicirajte 5 ml sterilne vode za injekcije ali 0,45-% (4,5 mg/ml) natrijev klorid v 100-mg vialo trastuzumaba emtanzina.
- **Kadcyła 160 mg:** s sterilno injekcijsko brizgo počasi injicirajte 8 ml sterilne vode za injekcije ali 0,45-% (4,5 mg/ml) natrijev klorid v 160-mg vialo trastuzumaba emtanzina.
- Vialo rahlo vrtite, dokler se zdravilo povsem ne raztopi. Ne stresajte.

Pripravljeno raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati, da ne vsebuje delcev in nima spremenjene barve. Pripravljena raztopina mora biti brez vidnih delcev in bistra do rahlo opalescenčna. Pripravljena raztopina mora biti brezbarvna do blede rjave barve. Če je pripravljena raztopina motna ali spremenjene barve, je ne uporabite.

Ves neuporabljeni del zavrzite. Pripravljeno zdravilo ne vsebuje konzervansov in je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Navodila za redčenje

Glede na odmerek 3,6 mg trastuzumaba emtanzina na kilogram telesne mase določite potrebno količino pripravljene raztopine:

$$\text{Količina (ml)} = \frac{\text{celotni odmerek za aplikacijo} = (\text{telesna masa (kg)} \times \text{odmerek (mg/kg)})}{20 \text{ (mg/ml, koncentracija pripravljene raztopine)}}$$

Ustrezno količino raztopine je treba odvzeti iz vial in dodati infuzijski vrečki, ki vsebuje 250 ml 0,45-% (4,5 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali 0,9-% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za infundiranje. Raztopine glukoze (5-%) se ne sme uporabljati. 0,45-% (4,5 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje se lahko uporabi brez 0,20- ali 0,22-µm polietersulfonskega (PES) filtra v liniji. Če je za infundiranje uporabljena 0,9-% (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za infundiranje, je treba uporabiti 0,20- ali 0,22-mikronski polietersulfonski (PES) filter v liniji. Ko je infuzija pripravljena, jo je treba takoj infundirati. Infuzije med shranjevanjem ne smete zamrzniti ali stresati. Če je razredčena v aseptičnih pogojih, je lahko shranjena do 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.