

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kadcyla 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Kadcyla 160 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Флакон от 100 mg за еднократна употреба, съдържащ прах за концентрат за инфузионен разтвор, който след разтваряне доставя 5 ml от 20 mg/ml трастузумаб емтанзин (trastuzumab emtansine) (вж. точка 6.6).

Флакон от 160 mg за еднократна употреба, съдържащ прах за концентрат за инфузионен разтвор, след реконституиране доставя 8 ml от 20 mg/ml трастузумаб емтанзин (виж точка 6.6).

Трастузумаб емтанзин е конюгат антитяло-лекарство, който съдържа трастузумаб, хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло, произвеждано от култура от суспендирани клетки от бозайник (яйчник от китайски хамстер), ковалентно свързано с DM1, микротубулен инхибитор, чрез стабилния тиоетерен линкер МСС (4-[N-малеимидометил] циклохексан-1-карбоксилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бял до почти бял лиофилизиран прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Kadcyla, като самостоятелно средство, е показан за лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен, неподходящ за резекция локално напреднал или метастазирал рак на гърдата, които преди това са получавали трастузумаб и таксан, отделно или в комбинация. Пациентите трябва:

- да са получавали предшестваща терапия за локално напреднало или метастазирало заболяване или
- да са развили рецидив на заболяването по време на или до шест месеца след завършване на адювантна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Kadcyla трябва да се предписва само от лекар и да се прилага под наблюдението на медицински специалист с опит в лечението на пациенти с рак.

Пациентите, лекувани с трастузумаб емтанзин, трябва да имат HER2 положителен туморен статус, определен като скор 3 + посредством имунохистохимия (ИХХ), или съотношение от

$\geq 2,0$ с *in situ* хибридизация (ISH), оценено чрез *in vitro* диагностикум (ИВД), притежаващ CE марка. Ако не се разполага с ИВД с CE марка, HER2 статусът трябва да се оцени чрез алтернативен валидиран тест.

За да се предотвратят лекарствени грешки, важно е да се проверят етикетите на флаконите, за да е сигурно, че лекарственият продукт, който се приготвя и прилага, е Kadcyra (трастузумаб емтанзин), а не Herceptin (трастузумаб).

Дозировка

Препоръчаната доза трастузумаб емтанзин е 3,6 mg/kg телесно тегло, прилаган като интравенозна инфузия през 3 седмици (21-дневен цикъл). Пациентите трябва да се лекуват до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.

Началната доза трябва да се приложи като 90-минутна интравенозна инфузия. Пациентите трябва да се наблюдават по време на инфузията и в продължение на най-малко 90 минути след началната инфузия за треска, студени тръпки или други реакции, свързани с инфузията. По време на приложението мястото на инфузия трябва да бъде наблюдавано внимателно за възможна подкожна инфилтрация (виж точка 4.8).

Ако предшестващата инфузия се понесе добре, последващите дози на трастузумаб емтанзин може да се прилагат като 30-минутни инфузии. Пациентите трябва да се наблюдават по време на инфузията и в продължение на най-малко 30 минути след нея.

Скоростта на инфузия на трастузумаб емтанзин трябва да се забави или вливането да се преустанови, ако пациентката развие симптоми, свързани с инфузията (виж точки 4.4 и 4.8). Приложението на трастузумаб емтанзин трябва да се преустанови в случай на животозастрашаващи реакции към инфузията.

Трябва да се разполага с лекарствени продукти за лечение на алергични/анафилактични реакции към инфузията, както и с оборудване за спешни случаи, за незабавна употреба (виж точка 4.4).

Забавяне или пропускане на доза

Ако планираната доза е пропусната, тя трябва да се приложи възможно най-скоро; да не се чака до следващия планиран цикъл. Графикът на приложение трябва да се коригира, за да се поддържа 3-седмичен интервал между дозите. Следващата доза трябва да се приложи в съответствие с препоръките за дозиране (виж точка 4.2 Дозировка).

Изменение на дозата

Овлабяването на симптомните нежелани реакции може да наложи временно прекъсване, намаление на дозата или преустановяване на лечението с Kadcyra според указанията, дадени в текста и в Таблицы 1 до 5.

Дозата на Kadcyra не трябва да се повишава отново след като е била намалена.

Таблица 1 Схема на намаление на дозата

Схема на намаление на дозата (Началната доза е 3,6 mg/kg)	Доза за приложение
Първо намаление на дозата	3 mg/kg
Второ намаление на дозата	2,4 mg/kg
Необходимост от по-нататъшно намаление на дозата	Преустановете лечението

Таблица 2 Указания за изменение на дозата при повишени трансминази (AST/ALT)

Степен 2 (> 2,5 до ≤ 5 × ГГН)	Степен 3 (> 5 до ≤ 20 × ГГН)	Степен 4 (> 20 × ГГН)
Не е необходимо изменение на дозата.	Не прилагайте трастузумаб емтанзин до възстановяване на AST/ALT до степен ≤ 2 (>2,5 до ≤ 5 × ГГН) и след това намалете дозата (виж таблица 1).	Преустановете приложението на трастузумаб емтанзинемтанзин.

ALT = аланин трансминаза; AST = аспартат трансминаза; ГГН = горна граница на нормата.

Таблица 3 Указания за изменение на дозата при хипербилирубинемия

Степен 2 (> 1,5 до ≤ 3 × ГГН)	Степен 3 (> 3 до ≤ 10 × ГГН)	Степен 4 (> 10 × ГГН)
Не прилагайте трастузумаб емтанзин до възстановяване на общия билирубин до степен ≤ 1 (> ГГН до 1,5 × ГГН). Не е необходимо изменение на дозата.	Не прилагайте трастузумаб емтанзин до възстановяване на общия билирубин до степен ≤ 1 (>ГГН до 1,5 × ГГН) и след това намалете дозата (виж таблица 1).	Преустановете приложението на трастузумаб емтанзинемтанзин.

ГГН = горна граница на нормата.

Таблица 4 Указания за изменение на дозата при тромбоцитопения

Степен 3	Степен 4
Тромбоцити: 25 000 до < 50 000/mm ³	Тромбоцити: < 25 000/mm ³
Не прилагайте трастузумаб емтанзин до възстановяване на броя на тромбоцитите до ≤ степен 1 (напр. тромбоцити ≥ 75 000/mm ³). Не е необходимо изменение на дозата.	Не прилагайте трастузумаб емтанзин до възстановяване на броя на тромбоцитите до ≤ степен 1 (напр. тромбоцити ≥ 75 000/mm ³) и след това намалете дозата (виж таблица 1).

Таблица 5 Изменение на дозите при левовентрикулна дисфункция

LVEF LVEF < 40%	LVEFLVEF > 45%	LVEFLVEF 40% до ≤ 45% и намаление на < 10% точки от изходно ниво	LVEFLVEF 40% до ≤ 45% и намаление на ≥ 10% точки от изходно ниво	Симптомна ЗСН
Не прилагайте трастузумаб емтанзин. Повторете оценката на LVEFLVEF до 3 седмици. Ако LVEF < 40% се потвърди, преустановете приложението на трастузумаб емтанзин.	Продължете лечението с трастузумаб емтанзин.	Продължете лечението с трастузумаб емтанзин. Повторете оценката на LVEF до 3 седмици.	Не прилагайте трастузумаб емтанзин. Повторете оценката на LVEF до 3 седмици. Ако LVEF не се е възстановила до 10% точки от изходно ниво, преустановете приложението на трастузумаб емтанзин.	Преустановете приложението на трастузумаб емтанзин.

LVEF = Лявовентрикулна фракция на изтласкване

Периферна невропатия

Приложението на трастузумаб емтанзин трябва временно да се преустанови при пациенти с периферна невропатия степен 3 или 4 до отзвучаване до ≤ степен 2. При повторно лечение може да се има предвид намаление на дозата според схемата за намаление на дозата (виж Таблица 1).

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години. Няма достатъчно данни за установяване на безопасността и ефикасността при пациенти ≥ 75 години поради ограничени данни в тази подгрупа. Популационният фармакокинетичен анализ показва, че възрастта няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на трастузумаб емтанзин (вижте точка 5.1 и 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на началната доза при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (виж точка 5.2). Евентуалната необходимост за коригиране на дозата при пациенти с тежко бъбречно увреждане не може да се определи поради недостатъчно данни и затова пациенти с тежко бъбречно увреждане трябва да се проследяват внимателно.

Пациенти с чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността при пациенти с чернодробно увреждане не са проучвани. Не може да се направят конкретни препоръки за дозиране (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при деца и девойки на възраст под 18 години не са установени, тъй като няма релевантна употреба при педиатричната популация за показанието метастазирал рак на гърдата (МРГ).

Начин на приложение

Трастузумаб емтанзин трябва да се реконституира и разрежи от медицински специалист и да се приложи като интравенозна инфузия. Той не трябва да се прилага като интравенозна струйна или болус инжекция.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За подобряване на проследимостта на биологичните лекарствени продукти търговското име на приложения продукт трябва ясно да се впише (или посочи) в картоната на пациентката.

С оглед на предпазване от лекарствени грешки е важно да проверите етикетите на флаконите, за да се уверите, че лекарствения продукт, който ще се приготви и приложи е Kadcyla (trastuzumab emtansine), а не трастузумаб.

Белодробна токсичност

По време на клиничните изпитвания с трастузумаб емтанзин са съобщени случаи на интерстициална белодробна болест (ИББ), включително пневмонит, понякога водещо до остър респираторен дистрес синдром или фатален изход (виж точка 4.8). Признаците и симптомите включват диспнея, кашлица, умора и белодробни инфилтрати.

При пациенти, при които се установи ИББ или пневмонит, се препоръчва окончателно преустановяване на лечението с трастузумаб емтанзин.

Пациенти с диспнея в покой поради усложнения на напреднало злокачествено заболяване и съпътстващи заболявания може да бъдат изложени на повишен риск от белодробни събития.

Хепатотоксичност

По време на лечение с трастузумаб емтанзин в клиничните изпитвания е наблюдавана хепатотоксичност, предимно под формата на безсимптомно увеличение на концентрациите на серумните трансaminaзи (трансaminит степен 1-4) (виж точка 4.8). Повишенията на трансaminaзите обикновено са преходни с максимално повишение в ден 8 след приложение на терапията и последващо възстановяване до степен 1 или по-малка преди следващия цикъл. Наблюдаван е също кумулативен ефект върху трансaminaзите (процентът на пациенти с отклонения в ALT/AST степен 1-2 се увеличава при последващите цикли).

В повечето случаи пациентите с повишени трансaminaзи се подобряват до степен 1 или до нормата до 30 дни от последната доза на трастузумаб емтанзин (виж точка 4.8).

При пациенти, лекувани с трастузумаб емтанзин, са наблюдавани сериозни хепатобилиарни нарушения, включително нодуларна регенеративна хиперплазия (НРХ) на черния дроб, понякога с фатален изход, поради лекарство-индуцирано чернодробно увреждане. Наблюдаваните случаи може да бъдат объркани със съпътстващи заболявания и/или едновременно приложение на лекарствени продукти с известен хепатотоксичен потенциал.

Чернодробната функция трябва да се проследява преди започване на лечение и преди всяка доза. Пациенти с повишени нива на ALAT на изходно ниво (напр. поради чернодробни метастази) може да са предразположени към чернодробно увреждане с по-висок риск от чернодробно събитие степен 3-5 или повишени нива на чернодробните функционални

показатели. Намалението на дозите или преустановяване на лечението поради повишени серумни трансминази и общ билирубин е уточнено в точка 4.2.

Установени са случаи на нодуларна регенеративна хиперплазия (НРХ) на черния дроб при чернодробни биопсии на пациенти, лекувани с трастузумаб емтанзин. НРХ е рядко чернодробно заболяване, характеризиращо се с широко разпространена доброкачествена трансформация на чернодробния паренхим в малки регенеративни нодули. НРХ може да доведе до нециротична портална хипертония. Диагнозата НРХ може да се потвърди само чрез хистопатология. НРХ трябва да се има предвид при всички пациенти с клинични симптоми на портална хипертония и/или цирозоподобна находка при компютърна томография (КТ) на черния дроб, но с нормални трансминази и без други прояви на цироза. След диагностициране на НРХ лечението с трастузумаб емтанзин трябва да се преустанови окончателно.

Трастузумаб емтанзин не е проучван при пациенти със серумни трансминази $> 2,5 \times$ ГГН или общ билирубин $> 1,5 \times$ ГГН преди започване на лечение. Лечението при пациенти със серумни трансминази $> 3 \times$ ГГН и едновременно общ билирубин $> 2 \times$ ГГН трябва да се преустанови окончателно.

Лявовентрикулна дисфункция

Пациентите, лекувани с трастузумаб емтанзин, са изложени на повишен риск от развитие на лявовентрикулна дисфункция. При пациенти, лекувани с трастузумаб емтанзин, е наблюдавана лявовентрикулна фракция на изтласкване (LVEF) $< 40\%$ и поради това възникването на симптомна застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) представлява потенциален риск (виж точка 4.8). Общите рискови фактори за сърдечно събитие и тези, идентифицирани при адювантни изпитвания при рак на гърдата с терапия с трастузумаб, включват напреднала възраст (> 50 години), ниски стойности на LVEF на изходно ниво ($< 55\%$), ниски нива на LVEF преди или след употреба на паклитаксел при адювантни условия, преди или при едновременна употреба на антихипертензивни лекарствени продукти, предшестваща терапия с антрациклин и висок ИТМ ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

Стандартно изследване на сърдечната функция (ехокардиограма или MUGA сканиране) трябва да се извършва преди започване на терапията и на редовни интервали (напр. през три месеца) по време на лечението. В клиничните изпитвания пациентите са имали LVEF $\geq 50\%$ на изходно ниво. Пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), сериозна сърдечна аритмия, налагаща лечение, анамнеза за миокарден инфаркт или нестабилна стенокардия до 6 месеца след рандомизирането или настояща диспнея при покой поради напреднало злокачествено заболяване са изключвани от клиничните изпитвания. При случаи на лявовентрикулна дисфункция приложението трябва да се отложи или лечението да се преустанови според нуждите (вж. точка 4.2).

Реакции, свързани с инфузията

Лечението с трастузумаб емтанзин не е проучвано при пациенти, при които трастузумаб е окончателно преустановен реакции, свързани с инфузията (РСИ). При тези пациенти лечение не се препоръчва. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за реакции, свързани с инфузията, особено по време на първата инфузия.

Съобщава се за реакции, свързани с инфузията (поради освобождаване на цитокини), характеризиращи се с един или повече от следните симптоми: зачервяване на кожата, студени тръпки, пирексия, диспнея, хипотония, хрипове, бронхоспазм и тахикардия. Обикновено тези симптоми не са тежки (виж точка 4.8). При повечето пациенти тези реакции отзвучават в продължение на няколко часа до ден след завършване на инфузията. Лечението трябва да се прекъсне при пациенти с тежки РСИ до отзвучаване на признаците и симптомите. Съображенията за подновяване на лечението трябва да се основават на клинична оценка на тежестта на реакцията. Лечението трябва да се преустанови окончателно в случай на животозастрашаваща реакция, свързана с инфузията (виж точка 4.2).

Реакции на свръхчувствителност

Лечението с трастузумаб емтанзин не е проучвано при пациенти, при които трастузумаб е преустановен окончателно поради свръхчувствителност. При тези пациенти не се препоръчва лечение с трастузумаб емтанзин.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за реакции на свръхчувствителност/алергични реакции, които може да имат същите клинични прояви като РСИ. При клиничните изпитвания с трастузумаб емтанзин са наблюдавани сериозни анафилактични реакции. Трябва да се разполага с лекарствени продукти за лечение на такива реакции, както и с оборудване за спешни случаи, за незабавна употреба. В случай на истинска реакция на свръхчувствителност (при която тежестта на реакцията се увеличава при последващи инфузии) лечението с трастузумаб емтанзин трябва да се преустанови окончателно.

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения или намален брой тромбоцити често се съобщава при трастузумаб емтанзин и е най-честата нежелана реакция, водеща до преустановяване на лечението (виж точка 4.8). При клиничните изпитвания честотата и тежестта на тромбоцитопения са били по-високи при пациенти от азиатски произход (виж точка 4.8).

Наблюдавани са събития, свързани с кръвене, с фатален изход. В клиничните изпитвания се съобщава за тежки хеморагични събития, включително кръвоизлив в централната нервна система. Тези събития не зависят от етническия произход. В някои от наблюдаваните случаи пациентите са получавали също антикоагулантна терапия.

Препоръчва се проследяване на броя на тромбоцитите преди всяка доза трастузумаб емтанзин. Пациенти с тромбоцитопения ($\leq 100\,000/\text{mm}^3$) и пациенти на антикоагулантно лечение (напр. варфарин, хепарин, нискомолекулни хепарини) трябва да се проследяват внимателно по време на лечение с трастузумаб емтанзин. Трастузумаб емтанзин не е изследван при пациенти с брой на тромбоцитите $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ преди започване на лечение. При намаляване на броя на тромбоцитите до степен 3 или повече ($< 50\,000/\text{mm}^3$) не трябва да се прилага трастузумаб емтанзин до възстановяване на броя на тромбоцитите до степен 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) (виж точка 4.2).

Невротоксичност

При клиничните изпитвания с трастузумаб емтанзин се съобщава за периферна невропатия, главно степен 1 и предимно сензорна. Пациенти с периферна невропатия степен ≥ 3 на изходно ниво са изключвани от клинични изпитвания. Лечението с трастузумаб емтанзин трябва временно да се преустанови при пациенти, получили периферна невропатия степен 3 или 4 до отзвучаване на симптомите или подобряването им до степен ≤ 2 . Пациентите трябва непрекъснато да се проследяват клинично за признаци/симптоми на невротоксичност.

Съдържание на натрий в помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. той практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани формални проучвания за взаимодействията.

Изследванията на метаболизма *in vitro* върху човешки чернодробни микрозомни показват, че DM1, компонент на трастузумаб емтанзин, се метаболизира главно от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP3A5. Едновременната употреба на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр., кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол) с трастузумаб емтанзин трябва да се избягва поради потенциал за повишаване на експозицията и токсичността на DM1. Трябва да се помисли за употребата на алтернативен лекарствен продукт без или с минимален потенциал за инхибиране на CYP3A4. Ако едновременната употреба на мощни инхибитори на CYP3A4 не

може да се избегне, трябва да се помисли за отлагане на лечението с трастузумаб емтанзин до изчистването на мощните инхибитори на СУР3А4 от кръвообращението (приблизително 3 елиминационни полуживота на инхибиторите), когато е възможно. Ако се прилага едновременно мощен инхибитор на СУР3А4 и лечението с трастузумаб емтанзин не може да се отложи, пациентите трябва да се наблюдават внимателно за нежелани реакции.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, докато получават трастузумаб емтанзин и в продължение на 6 месеца след последната доза трастузумаб емтанзин. Пациентите мъже и техните партньорки трябва също да прилагат ефективна контрацепция.

Бременност

Няма данни от употребата на трастузумаб емтанзин при бременни жени. Трастузумаб, компонент на трастузумаб емтанзин, може да предизвика фетално увреждане или смърт, когато се прилага на бременна жена. В постмаркетинговите условия се съобщава за случаи на олигохидрамнион, някои от които свързани с фатална белодробна хипоплазия, при бременни жени, получавали трастузумаб. Проучвания при животни с майтанзин, сродно химично съединение от същия клас на майтанзиноидите като DM1, показват, че се очаква DM1, цитотоксичният компонент на трастузумаб емтанзин, инхибиращ микротубулите, да бъде тератогенен и потенциално ембриотоксичен (виж точка 5.3).

Приложение на трастузумаб емтанзин при бременни жени не се препоръчва и, преди да забременеят, жените трябва да бъдат информирани за възможността от увреждане на плода. Жените, които забременеят, трябва незабавно да се свържат със своя лекар. Ако бременна жена се лекува с трастузумаб емтанзин, препоръчва се внимателно наблюдение от мултидисциплинарен екип.

Кърмене

Не е известно дали трастузумаб емтанзин се екскретира в кърмата. Тъй като много лекарствени продукти се екскретират в кърмата и поради потенциала за сериозни нежелани реакции при кърмачетата, жените трябва да преустановят кърменето преди започване на лечение с трастузумаб емтанзин. Жените може да започнат да кърмят 6 месеца след завършване на лечението.

Фертилитет

Не са провеждани репродуктивни проучвания и проучвания за токсичност за развитието с трастузумаб емтанзин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Трастузумаб емтанзин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Значението на съобщените нежелани реакции, като напр. умора, главоболие, замаяване и замъглено зрение, за способността за шофиране и работа с машини не е известно. Пациентите, получили реакции, свързани с инфузията, трябва да се посъветват да не шофират и да не работят с машини до отзвучаване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на трастузумаб емтанзин е оценена при 88 пациенти с рак на гърдата в клинични изпитвания фаза I и II. При тази пациентска популация:

- най-честите сериозни НЛР са пирексия, тромбоцитопения, повръщане, коремна болка, гадене, запек, диария, диспнея и пневмонит.

- най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР) ($\geq 25\%$) с трастузумаб емтанзин са кръвоизлив (включително епистаксис), повишени трансаминази, умора, мускулно-скелетна болка и главоболие. Повечето от съобщените НЛР са с тежест степен 1 или 2.
- най-честите НЛР степен 3 или 4 ($> 2\%$) според общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) (NCI-CTCAE) са тромбоцитопения, умора, повишени трансаминази, анемия, хипокалиемия, мускулно-скелетна болка и неутропения.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

НЛР при 884 пациенти, лекувани с трастузумаб емтанзин, са представени в Таблица 6. НЛР по-долу са изброени по системо-органен клас (СОК) и категории за честота по MedDRA. Категориите за честота са определени като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота и СОК нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. При съобщаването на НЛР са използвани NCI-CTCAE за оценка на токсичността.

Таблица 6 Списък на НЛР при пациенти, лекувани с трастузумаб емтанзин

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения, анемия	Неутропения, левкопения	
Нарушения на имунната система		Лекарствена свръхчувствителност	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия		
Психични нарушения	Безсъние		
Нарушения на нервната система	Периферна невропатия, главоболие, замаяване	Дизгеузия, нарушение на паметта	
Нарушения на очите		Сухота в очите, конюнктивит, замъглено зрение, засилено съзхоотделяне	
Сърдечни нарушения		Лявовентрикулна дисфункция	
Съдови нарушения	Кръвоизлив	Хипертония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис, кашлица, диспнея		Пневмонит (ИББ)
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит, диария, повръщане, гадене, запек, сухота в устата, коремна болка	Диспепсия, кървене от венците	

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Хепатобилиарни нарушения			Хепатотоксичност, чернодробна недостатъчност, нодуларна регенеративна хиперплазия, портална хипертония
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Сърбеж, алопеция, нарушение на ноктите, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, уртикария	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно-скелетна болка, артралгия, миалгия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора, пирексия, астения, студени тръпки	Периферен оток	Екстравазация на мястото на инжектиране
Изследвания	Повишени трансаминази	Повишена алкална фосфатаза в кръвта	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакции, свързани с инфузията	

Описание на избрани нежелани реакции

Повишени трансаминази (AST/ALT)

По време на лечението с трастузумаб емтанзин в клиничните изпитвания е наблюдавано повишение на серумните трансаминази (степен 1-4) (виж точка 4.4). Повишението на трансаминазите обикновено е преходно. Наблюдаван е кумулативен ефект на трастузумаб емтанзин върху трансаминазите, като обикновено те се възстановяват при преустановяване на лечението. Повишени трансаминази се съобщават при 28% от пациентите в клиничните изпитвания. Повишение на AST и ALT степен 3 или 4 се съобщава съответно при 4,1% и 2,8% от пациентите и обикновено възниква през ранните цикли на лечение (1-6). По принцип, чернодробните събития степен ≥ 3 не са свързани с лош клиничен изход. Последващите стойности при проследяването показват тенденция към подобряване до граници, позволяващи на пациентката да остане в клиничното изпитване и да продължи да получава изпитваното лекарство в същата или намалена доза. Не е наблюдавана връзка между експозицията на трастузумаб емтанзин (AUC), максималната серумна концентрация на трастузумаб емтанзин (C_{max}), общата експозиция на трастузумаб (AUC) или C_{max} на DM1 и повишението на трансаминазите. За изменение на дозите при поява на повишени трансаминази вижте точка 4.2 и 4.4.

Лявоентрикулна дисфункция

Лявоентрикулна дисфункция се съобщава при 2,0% от пациентите в клиничните изпитвания с трастузумаб емтанзин. Повечето от събитията са безсимптомно понижаване на LVEF степен 1 или 2. Събития степен 3 или 4 се съобщават при 0,3% от пациентите. Тези нечести събития степен 3 или 4 обикновено възникват в ранните цикли на лечение (1-2). Препоръчва се допълнително проследяване на LVEF при пациенти с LVEF $\leq 45\%$ (виж Таблица 5 в точка 4.2 за конкретно изменение на дозите).

Реакции, свързани с инфузията

Реакциите, свързани с инфузията, се характеризират с един или повече от следните симптоми: зачервяване на кожата, студени тръпки, пирексия, диспнея, хипотония, хрипове, бронхоспазъм и тахикардия. Реакции, свързани с инфузията, се съобщават при 4,5% от пациентите в клиничните изпитвания с трастузумаб емтанзин, като е съобщено едно събитие степен 3 и нито едно степен 4. Реакциите, свързани с инфузията, отзвучават за няколко часа до ден след прекратяване на инфузията. Не е наблюдавана връзка с дозата в клиничните изпитвания. За изменение на дозите при реакции, свързани с инфузията, вижте точки 4.2 и 4.4.

Реакции на свръхчувствителност

Свръхчувствителност се съобщава при 2,6% от пациентите в клиничните изпитвания с трастузумаб емтанзин, като не се съобщават събития степен 3 или 4. Като цяло, повечето реакции на свръхчувствителност са леки или умерени по тежест и отзвучават след лечение. За изменение на дозите при реакции на свръхчувствителност вижте точки 4.2 и 4.4.

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения или намален брой тромбоцити се съобщава при 31,4% от пациентите в клиничните изпитвания с трастузумаб емтанзин и тя е най-честата нежелана реакция, водеща до преустановяване на лечението (1,4%). Повечето от пациентите са имали събития степен 1 или 2 ($\geq 50\,000/\text{mm}^3$), като най-ниските стойности възникват към ден 8 и обикновено се подобряват до степен 0 или 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) до следващата планирана доза. В клиничните изпитвания честотата и тежестта на тромбоцитопенията са по-високи при пациенти от азиатски произход. Независимо от расата, честотата на събития степен 3 или 4 ($< 50\,000/\text{mm}^3$) е 11,3% при пациентите, лекувани с трастузумаб емтанзин. Тежки хеморагични събития (степен ≥ 3) са възникнали при 1,7% от всички пациенти, лекувани с трастузумаб емтанзин, и при 1% от пациентите от азиатски произход, лекувани с трастузумаб емтанзин. При някои от наблюдаваните случаи пациентите са получавали също антикоагулантна терапия. Наблюдавани са събития на кървене с фатален изход. За изменение на дозите при тромбоцитопения вижте точки 4.2 и 4.4.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имунен отговор към трастузумаб емтанзин. Общо 836 пациенти от шест клинични изпитвания са тествани в многобройни времеви точки за антитела към трастузумаб емтанзин. След приложението 5,3% (44/836) от тестваните пациенти са били положителни за анти-трастузумаб емтанзин антитела в една или повече времеви точки. Клиничното значение на анти-трастузумаб емтанзин антителата още не е известно.

Екстравазация

В клиничните изпитвания с трастузумаб емтанзин са наблюдавани реакции поради екстравазация. Тези реакции обикновено са леки и включват еритем, чувствителност, кожно дразнене, болка или подуване на мястото на инфузия. Тези реакции са наблюдавани по-често до 24 часа от инфузията. До този момент няма специално лечение при екстравазация на трастузумаб емтанзин.

Лабораторни отклонения

Таблица 7 показва лабораторните отклонения, наблюдавани при пациенти, лекувани с трастузумаб емтанзин в клинично проучване TDM4370g/BO21977.

Таблица 7 Лабораторни отклонения, наблюдавани при пациенти, лекувани с трастузумаб емтанзин в клиничното изпитване TDM4370g/BO21977

Показател	Трастузумаб емтанзин		
	Всички степени (%)	Степен 3 (%)	Степен 4 (%)
Чернодробни			
Повишен билирубин	20	< 1	0
Повишена AST	98	7	< 1
Повишена ALT	82	5	< 1
Хематологични			
Понижени тромбоцити	84	14	3
Понижен хемоглобин	62	4	1
Понижени неутрофили	39	4	< 1
Калий			
Намален калий	34	3	<1

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**

4.9 Предозиране

Няма известен антидот при предозиране на трастузумаб емтанзин. В случай на предозиране пациентката трябва да се наблюдава внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично лечение. Съобщават се случаи на предозиране при лечение с трастузумаб емтанзин, най-често свързани с тромбоцитопения, и има един смъртен случай. При фаталния случай пациентката неправилно е получила трастузумаб емтанзин 6 mg/kg и е починала приблизително 3 седмици след предозирането. Не е установена причинно-следствена връзка с трастузумаб емтанзин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства, антинеопластични средства, моноклонално антитяло, АТС код: L01XC14

Механизъм на действие

Kadcyla, трастузумаб емтанзин, е прицелен към HER2 конюгат антитяло-лекарство, който съдържа хуманизиран анти-HER2 IgG1, трастузумаб, ковалентно свързан с микротубулния инхибитор DM1 (майтаниново производно) чрез стабилния тиоетерен линкер MCC (4-[N-малеимидометил] циклоhexан-1-карбоксилат). Емтанзин се отнася до комплекса MCC-DM1. Средно 3,5 DM1 молекули са конюгирани с всяка молекула трастузумаб.

Конюгирането на DM1 с трастузумаб придава селективност на цитотоксичното средство към HER2-свърхекспресиращите туморни клетки, като по този начин увеличава вътреклетъчното доставяне на DM1 директно до злокачествените клетки. След свързване с HER2, трастузумаб емтанзин се подлага на рецептор-медирана интернализация и последващо лизозомно разграждане, водещо до освобождаване на DM1-съдържащи цитотоксични катаболити (предимно лизин-MCC-DM1).

Трастузумаб емтанзин притежава механизмите на действие на трастузумаб и DM1:

- Както трастузумаб, трастузумаб емтанзин се свързва с домейн IV на екстрацелуларния домейн на HER2 (ECD), както и с Fcγ рецепторите и комплемент C1q. Освен това, както трастузумаб, трастузумаб емтанзин инхибира отделянето на HER2 ECD, инхибира сигнализирането по пътя на фосфатидилинозитол 3-киназата (PI3-K) и медира антияло-зависимата клетъчно-медирана цитотоксичност (ADCC) в човешки клетки на рак на гърдата, които свърхекспресират HER2.
- DM1, цитотоксичният компонент на трастузумаб емтанзин, се свързва с тубулин. Чрез инхибиране на полимеризацията на тубулин, както DM1, така и трастузумаб емтанзин, предизвикват спиране на развитието на клетките в G2/M фаза от клетъчния цикъл, което в края на краищата води до апоптозна клетъчна смърт. Резултатите от *in vitro* тестовете за цитотоксичност показват, че DM1 е 20-200 пъти по-мошен от таксаните и вина алкалоидите.
- Предназначението на линкера MCC е ограничаване на системното освобождаване и увеличаване на прицелното доставяне на DM1, което се доказва чрез откриване на много ниски нива на свободен DM1 в плазмата.

Клинична ефикасност

TDM4370g/BO21977

Едно рандомизирано, многоцентрово, международно открито клинично изпитване фаза III е проведено при пациенти с HER2-положителен, неподходящ за резекция, локално напреднал рак на гърдата (ЛНРГ) или МРГ, които са получили предшествашо лечение с таксан и терапия, основана на трастузумаб, включително пациенти, които са получили предшестваша терапия с трастузумаб и таксан в адювантни условия и които са имали рецидив по време на или до шест месеца след завършване на адювантната терапия. Подходящи за включване са били само пациентите с функционален статус 0 или 1 според Източната кооперативна група по онкология (Eastern Cooperative Oncology Group) (ECOG). Преди включването е било необходимо централно потвърждение на HER2-положителния статус с проби от тумора на гърдата, определен като скор 3+ чрез IHC, или генна амплификация чрез ISH. Характеристиките на пациентите и туморите на изходно ниво са добре балансирани между групите на лечение. Пациентите с лекувани мозъчни метастази са включвани, ако не се нуждаят от терапия за контрол на симптомите. При пациентите, рандомизирани на трастузумаб емтанзин, медианата на възрастта е 53 години, повечето болни са жени (99,8%), повечето са бели (72%) и 57% са имали заболяване, положително за естрогенни и/или прогестеронови рецептори. Клиничното изпитване сравнява безопасността и ефикасността на трастузумаб емтанзин с тези на лапатиниб плюс капецитабин. Общо 991 пациенти са рандомизирани да получават трастузумаб емтанзин или лапатиниб плюс капецитабин както следва:

- Рамото с трастузумаб емтанзин: трастузумаб емтанзин 3,6 mg/kg интравенозно в продължение на 30-90 минути на Ден 1 от 21-дневен цикъл
- Контролна група (лапатиниб плюс капецитабин): лапатиниб 1 250 mg/ден перорално веднъж дневно в 21-дневен цикъл плюс капецитабин 1 000 mg/m² перорално два пъти дневно в Дни 1-14 от 21-дневен цикъл

Съставните първични крайни точки за ефикасност на клиничното изпитване са преживяемост без прогресия (ПБП), оценена от независима комисия за оценка на данните (IRC) и обща преживяемост (ОП) (вж. Таблица 8 и Фигури 1 и 2).

Времето до прогресия на симптомите, определено чрез намаление от 5 точки в скората, получен от подskalата Индекс от резултатите от клинични проучвания при рак на гърдата (Outcome Index-Breast (TOI-B) на въпросника („Функционална оценка на терапията при рак на гърдата– най-добро качество на живот“ (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life) (FACT-B QoL), също е оценявано по време на клиничното изпитване. Промяна от 5 точки в TOI-B се счита за клинично значима. Кадсула удължава съобщеното от пациентите време до прогресия на симптомите със 7,1 месеца, сравнено с 4,6 месеца при контролното рамо (коефициент на риск 0,796 (0,667, 0,951); р-стойност 0,0121). Данните са от отворено проучване и не могат да се направят категорични заключения.

Таблица 8 Обобщение на данните за ефикасност от клинично проучване TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Лапатиниб + капецитабин n = 496	Трастузумаб емтанзин n = 495
Първични крайни точки		
Преживяемост без прогресия (ПБП), оценена чрез IRC		
Брой (%) пациенти със събитие	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Медиана на продължителност на ПБП (месеци)	6,4	9,6
Коефициент на риск (стратифициран*)	0,650	
95% ДИ за коефициента на риск	(0,549, 0,771)	
р-стойност (Log-rank тест, стратифициран*)	< 0,0001	
Обща преживяемост (ОП)**		
Брой (%) пациенти, които са починали	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Медиана на продължителност на преживяемостта (месеци)	25,1	30,9
Коефициент на риск (стратифициран*)	0,682	
95% ДИ за коефициента на риск	(0,548, 0,849)	
р-стойност (Log-rank тест*)	0,0006	
Ключови вторични крайни точки		
ПБП, оценена от изследователя		
Брой (%) пациенти със събитие	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Медиана на продължителност на ПБП (месеци)	5,8	9,4
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,658 (0,560, 0,774)	
р-стойност (Log-rank тест*)	<0,0001	
Честота на обективен отговор (ЧОО)		
Пациенти с измеримо заболяване	389	397
Брой пациенти с ОО (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Разлика (95% ДИ)	12,7% (6,0, 19,4)	

	Лапатиниб + капецитабин n = 496	Трастузумаб емтанзин n = 495
p-стойност (хи квадрат тест на Mantel-Haenszel*)	0,0002	
Продължителност на обективния отговор (месеци)		
Брой пациенти с ОО	120	173
Медиана 95% ДИ	6,5 (5,5, 7,2)	12,6 (8,4, 20,8)

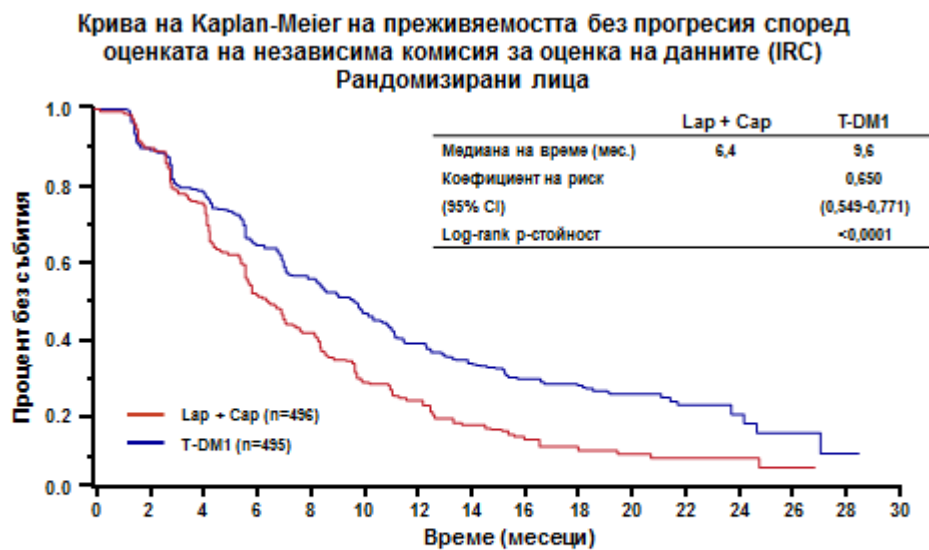
ОП: обща преживяемост; ПБП: преживяемост без прогресия; ЧОО: честота на обективен отговор; ОО: обективен отговор; IRC: независима комисия; HR: коефициент на риск; ДИ: доверителен интервал

* Стратифициран по: географски регион (Съединени щати, Западна Европа, други), брой на предшестващи химиотерапевтични схеми на лечение за локално напреднало или метастазирало заболяване (0-1 срещу > 1), и висцерално срещу невисцерално заболяване.

** Междинният анализ на ОП е проведен при 331 наблюдавани събития. Тъй като границата за ефикасност при този анализ е преминала, той се счита за окончателен анализ.

Полза от лечението е наблюдавана в подгрупата на пациентите, които са получили рецидив до 6 месеца след завършване на адювантното лечение и не са получавали предшестваща системна противоракова терапия при метастази (n=118); коефициентите на риск за ПБП и ОП са съответно 0,51 (95% ДИ: 0,30, 0,85) и 0,61 (95% ДИ: 0,32, 1,16). Медианата на ПБП за групата с трастузумаб емтанзин е 10,8 месеца, а медианата на ОП не е достигната в сравнение с 5,7 месеца и 27,9 месеца съответно за групата с лапатиниб плюс капецитабин.

Фигура 1 Крива на Kaplan-Meier за преживяемостта без прогресия, оценена от независима комисия за оценка на данните (IRC)



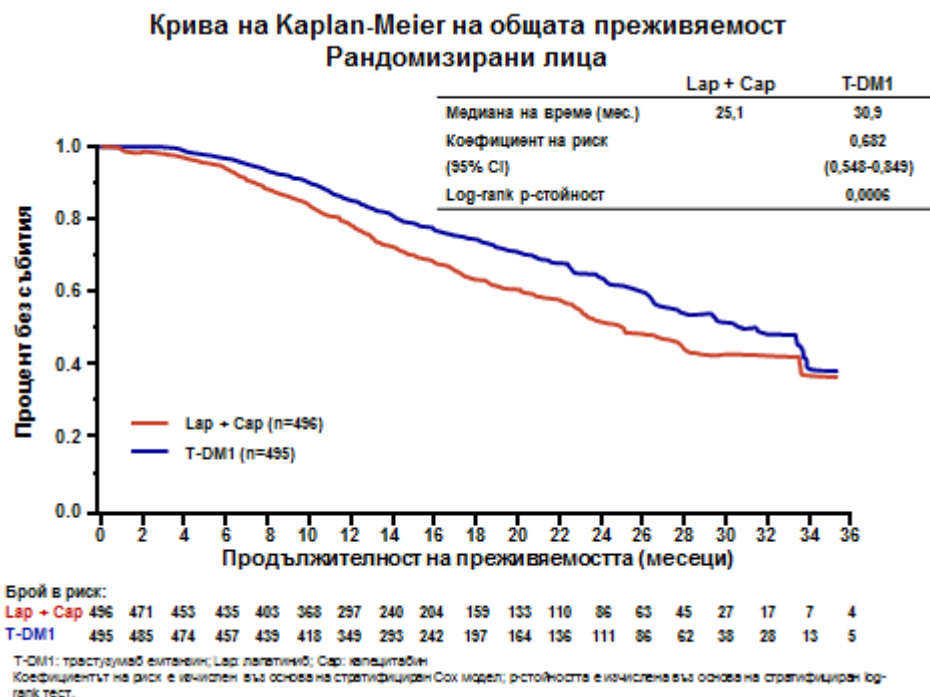
Брой в риск:

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Lap + Cap 496	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0
T-DM1 495	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0

T-DM1: трастузумаб емтанзин; Lap: лапатиниб; Cap: капецитабин

Коефициентът на риск е изчислен въз основа на стратифициран Cox модел; стойността е изчислена въз основа на стратифициран log-rank тест.

Фигура 2 Крива на Карпан-meier на общата преживяемост



В клиничното изпитване TDM4370g/BO21977 е наблюдава последователна полза от лечението с трастузумаб емтанзин в повечето предварително определени оценявани подгрупи, което поддържа общия резултат. В подгрупата на пациентите със заболяване, отрицателно за хормонални рецептори (n=426), коефициентите на риск за ПБП и ОП са съответно 0,56 (95% ДИ: 0,44, 0,72) и 0,75 (95% ДИ: 0,54, 1,03). В подгрупата на пациентите със заболяване, положително за хормонални рецептори (n=545), коефициентите на риск за ПБП и ОП са съответно 0,72 (95% ДИ: 0,58, 0,91) и 0,62 (95% ДИ: 0,46, 0,85).

В подгрупата на пациентите с неизмеримо заболяване (n=205), основано на оценката на IRC, коефициентите на риск за ПБП и ОП са съответно 0,91 (95% ДИ: 0,59, 1,42) и 0,96 (95% ДИ: 0,54, 1,68). Пациенти ≥ 65 годишна възраст (n=138 от двете рамена на лечение) коефициентът на риск за преживяемост без прогресия (PFS) и обща преживяемост (ОП) са били респективно 1,06 (95% CI: 0,368, 1,66) и 1,05 (95% CI: 0,58, 1,91). При пациентите на възраст от 65 до 74 години (n=113), основано на оценката на IRC, коефициентите на риск за ПБП и ОП са съответно 0,88 (95% ДИ: 0,53, 1,45) и 0,74 (95% ДИ: 0,37, 1,47). При пациентите на възраст 75 години или повече, основано на оценката на IRC, коефициентите на риск за ПБП и ОП са съответно 3,51 (95% ДИ: 1,22, 10,13) и 3,45 (95% ДИ: 0,94, 12,65). В подгрупата на пациентите на 75 години или повече не е доказана полза по отношение на ПБП или ОП, но тя е твърде малка (n=25), за да се направят окончателни заключения.

TDM4450g

Едно рандомизирано, многоцентрово, открито клинично изпитване фаза II оценява ефектите на трастузумаб емтанзин в сравнение с трастузумаб плюс доцетаксел при пациенти с HER2-положителен МРГ, които не са получавали предшестваща химиотерапия за метастазирало заболяване. Пациентите са рандомизирани на трастузумаб емтанзин 3,6 mg/kg интравенозно през 3 седмици (n = 67) или трастузумаб 8 mg/kg интравенозна натоварваща доза, последвана от 6 mg/kg интравенозно през 3 седмици плюс доцетаксел 75-100 mg/m² интравенозно през 3 седмици (n = 70).

Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (ПБП), оценена от изследователя. Медиана на ПБП е 9,2 месеца в групата с трастузумаб плюс доцетаксел и 14,2 месеца в групата с трастузумаб емтанзин (коефициент на риск 0,59; p = 0,035) с медианно проследяване от приблизително 14 месеца в двете групи. Честотата на обективен отговор (ЧОО) е 58,0% при трастузумаб плюс доцетаксел и 64,2% при трастузумаб емтанзин. Медианната

продължителност на отговор не е достигната при трастузумаб емтанзин срещу 9,5 месеца в контролната група.

емтанзин TDM4374g

Едно открито клинично изпитване фаза II с една група оценява ефектите на трастузумаб емтанзин при пациенти с HER2-положителен неизлечим ЛАВС или МРГ. Всички пациенти са лекувани преди това с HER2-насочени терапии (трастузумаб и лапатиниб) и химиотерапия (антрациклин, таксан и капецитабин) при неoadювантни, адювантни условия, локално напреднало или метастазирало заболяване. Медианният брой на противоракови средства, които пациентите са получили при всякакви условия е 8,5 (граница 5-19), а при метастазирало заболяване е 7,0 (граница 3-17), включително всички средства, предназначени за лечението на рака на гърдата.

Пациентите (n = 110) са получавали 3,6 mg/kg трастузумаб емтанзин интравенозно през 3 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Ключовите анализи за ефикасност са ЧОО въз основа на независим преглед на рентгенологичните данни и продължителност на обективния отговор. ЧОО е 32,7% (95% ДИ: 24,1, 42,1) n = 36 респонденти според прегледа на IRC и изследователите. Медианната продължителност на отговор според IRC не е достигната (95% ДИ, 4,6 месеца до невъзможно да се оцени).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с трастузумаб емтанзин във всички подгрупи на педиатричната популация при рак на гърдата (виж точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Трастузумаб емтанзин е прилаган интравенозно. Не са провеждани проучвания с други пътища на въвеждане.

Разпределение

Пациентите в TDM4370g/BO21977, които са получили 3,6 mg/kg трастузумаб емтанзин интравенозно през 3 седмици, са имали средна максимална серумна концентрация (C_{max}) на трастузумаб емтанзин 83,4 (\pm 16,5) μ g/mlml. Въз основа на популационния ФК анализ, след интравенозно приложение централният обем на разпределение на трастузумаб емтанзин е 3,13 L и се приближава до обема на плазмата.

Биотрансформация (трастузумаб емтанзин и DM1)

Очаква се, че трастузумаб емтанзин претърпява деконюгация и катаболизъм чрез протеолиза в клетъчните лизозоми.

Проучванията на метаболизма *in vitro* в човешки чернодробни микросоми показва, че DM1, компонент на трастузумаб емтанзин с малка молекула, се метаболизира предимно от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP3A5. DM1 не инхибира основните CYP450 ензими *in vitro*. В човешка плазма катаболитите на трастузумаб емтанзин MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 и DM1 се откриват в ниски нива. *In vitro* DM1 е субстрат на P-гликопротеина (P-gp).

Елиминиране

Въз основа на популационния фармакокинетичен (ФК) анализ, след интравенозно приложение на трастузумаб емтанзин при пациенти с HER2-положителен метастазирал рак на гърдата клирънсът на трастузумаб емтанзин е 0,68 L/ден, а елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) е приблизително 4 дни. Не е наблюдавано кумулиране на трастузумаб емтанзин след многократно приложение на интравенозна инфузия през 3 седмици.

Въз основа на популационния ФК анализ, телесното тегло, албуминът, сумата от най-дългите диаметри на таргетните лезии според Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (RECIST), отделеният от HER2 екстрацелуларен домейн (ECD), концентрациите на трастузумаб на изходно ниво и аспартат аминотрансферазата (AST) са идентифицирани като статистически значими ковариати за ФК показатели на трастузумаб емтанзин. Степента на влияние на тези ковариати върху експозицията на трастузумаб емтанзин обаче показва, че е малко вероятно тези ковариати да имат някакъв клинично значим ефект върху експозицията на трастузумаб емтанзин. Освен това, експлораторен анализ показва, че влиянието на ковариатите (т.е. бъбречна функция, раса и възраст) върху фармакокинетиката на общия трастузумаб и DM1 е ограничено и не е клинично значимо. При неклиничните проучвания катаболитите на трастузумаб емтанзин, включително DM1, Lys-MCC-DM1 и MCC-DM1, се екскретират предимно в жлъчката с минимално елиминирани чрез урината.

Линейност/нелинейност

Трастузумаб емтанзин, приложен интравенозно през 3 седмици, показва линейна ФК дозовия диапазон от 2,4 до 4,8 mg/kg. Пациентите, които са получили дози по-малки или равни на 1,2 mg/kg, са имали по-бърз клирънс.

Пациенти в старческа възраст

Популационният ФК анализ показва, че възрастта не повлиява ФК на трастузумаб емтанзин. Не е наблюдавана значима разлика във ФК на трастузумаб емтанзин при пациентите < 65 години (n = 577), между 65-75 години (n = 78) и пациенти > 75 години (n = 16).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е провеждано формално ФК проучване при пациенти с бъбречно увреждане. Популационният ФК анализ показва, че креатининовият клирънс не повлиява ФК на трастузумаб емтанзин. Фармакокинетиката на трастузумаб емтанзин при пациенти с леко (креатининов клирънс CLcr 60 до 89 ml/min, n = 254) или умерено (CLcr 30 до 59 ml/min, n = 53) бъбречно увреждане е подобна на тази при пациентите с нормална бъбречна функция (CLcr \geq 90 ml/min, n = 361). Фармакокинетичните данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CLcr 15 до 29 ml/min) са ограничени (n = 1), поради това не може да се направят препоръки за дозиране.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е провеждано формално ФК изследване при пациенти с чернодробно увреждане.

Други специални популации

Популационният ФК анализ показва, че расата изглежда не повлиява ФК на трастузумаб емтанзин. Тъй като повечето болни в клиничните изпитвания с трастузумаб емтанзин са жени, ефектът на пола върху ФК на трастузумаб емтанзин не е формално оценяван.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикология и/или фармакология при животни

Приложението на трастузумаб емтанзин се понася добре от плъхове и маймуни съответно при дози до 20 и 10 mg/kg, съответстващи на 2 040 μ g DM1/m² и при двата вида, което е приблизително еквивалентно на клиничната доза трастузумаб емтанзин при пациенти. При GLP токсикологични проучвания, с изключение на необратима периферна аксонална токсичност (наблюдавана само при маймуни при \geq 10 mg/kg) и токсичност на репродуктивните органи (наблюдавана само при плъхове при 60 mg/kg), в двата животински модела е идентифицирана частично или напълно обратима дозозависима токсичност. Основните видове токсичност включват токсичност за черния дроб (повишения на чернодробните ензими) при \geq 20 mg/kg и \geq 10 mg/kg, за костния мозък (намален брой тромбоцити и бели кръвни клетки)/хематологична при \geq 20 mg/kg и \geq 10 mg/kg и за лимфоидните органи при \geq 20 mg/kg и \geq 3 mg/kg съответно при плъхове и маймуни.

Мутагенност

DM1 е анеугенен или кластогенен в *in vivo* костно-мозъчен микронуклеарен тест с единична доза при плъхове при експозиции, сравними със средните максимални концентрации на DM1, измерени при хора, на които е приложен трастузумаб емтанзин. DM1 не е мутагенен в *in vitro* бактериален тест за обратни мутации (Ames).

Увреждане на фертилитета и тератогенност

Не са провеждани насочени проучвания за фертилитета с трастузумаб емтанзин. Въз основа на резултатите от проучванията на общата токсичност при животни обаче може да се очакват нежелани ефекти върху фертилитета.

Не са провеждани насочени проучвания за ембрио-феталното развитие при животни с трастузумаб емтанзин. В клинични условия е идентифицирана токсичност за развитието при трастузумаб, въпреки че това не е било прогнозирано в предклиничната програма. Освен това в неклиничните проучвания е установена токсичност за развитието при майтанзин, което показва, че DM1, инхибиращият микротубулите цитотоксичен майтанзиноиден компонент на трастузумаб емтанзин, по подобен начин ще бъде тератогенен и потенциално ембриотоксичен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Янтарна киселина
Натриев хидроксид
Захароза
Полисорбат 20

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Разтвор на глюкоза (5%) не трябва да се използва за реконституиране или разреждане, тъй като предизвиква агрегация на протеина.

6.3 Срок на годност

3 години

Срок на годност на приготвения разтвор

Доказана е химична и физична стабилност на приготвения разтвор в периода на използване до 24 часа при 2°C до 8°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използват незабавно, флаконите с приготвен разтвор може да се съхраняват до 24 часа при 2°C до 8°C, при условие че разтварянето е извършено при контролирани и валидирани асептични условия, и след това трябва да се изхвърлят.

Срок на годност на разредения разтвор

Приготвеният разтвор на Kadcycla, разреден в инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инфузионен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%), е стабилен до 24 часа при 2°C до 8°C, при условие че е приготвен при контролирани и валидирани асептични условия. При съхранението може да се наблюдават видими частици, ако е разреден в 0,9% натриев хлорид (виж точка 6.6).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

За условията на съхранение след разтваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Kadcyla се доставя във флакони от стъкло тип I от 15 ml (100 mg) или 20 ml (160 mg), затворени със запушалка от сива бутилова гума, ламинирана с филм от флуоро-смола, и запечатани с алуминиева обкатка с бяло или лилаво пластмасово отчупващо се капаче.

Опаковка по 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Трябва да се използва подходяща асептична техника. Трябва да се използват подходящи процедури за приготвяне на химиотерапевтични лекарствени продукти.

Разреденият разтвор Kadcyla трябва да се разтвояра в инфузионни сакове от поливинил хлорид (PVC) или полиолефин без латекс.

При инфузията трябва да се използва in-line полиетерсулфонен (PES) филтър 0,22 микрона, когато инфузионният концентрат е разреден с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

За да се предотвратят лекарствени грешки, важно е да се проверят етикетите на флаконите, за да е сигурно, че лекарственият продукт, който се приготвя и прилага, е Kadcyla (трастузумаб емтанзин), а не Herceptin (трастузумаб).

Указания за разтваряне

- Флакон от 100 mg трастузумаб емтанзин: Със стерилна спринцовка бавно инжектирайте 5 ml стерилна вода за инжекции във флакона.
- Флакон от 160 mg трастузумаб емтанзин: Със стерилна спринцовка бавно инжектирайте 8 ml стерилна вода за инжекции във флакона.
- Леко завъртете флакона до пълно разтваряне. Не разклащайте.

Преди приложение приготвеният разтвор трябва да се инспектира визуално за наличие на видими частици и промяна в цвета. Приготвеният разтвор трябва да бъде без видими частици, бистър до слабо опалесцентен. Приготвеният разтвор трябва да бъде безцветен до бледокафяв. Да не се използва, ако приготвеният разтвор съдържа видими частици или е мътен или с променен цвят.

Указания за разреждане

Определете обема на необходимия приготвен разтвор въз основа на доза от 3,6 mg трастузумаб емтанзин/kg телесно тегло (виж точка 4.2):

$$\text{Обем (ml)} = \frac{\text{Обща доза за приложение (телесно тегло (kg) x доза (mg/kg))}{20 \text{ (mg/ml, концентрация на приготвения разтвор)}}$$

Подходящото количество разтвор трябва да се изтегли от флакона и да се прибави към инфузионния сак, съдържащ 250 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) или инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Не трябва да се използва разтвор на глюкоза (5%) (виж точка 6.2). Инфузионен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) може да се използва без 0,22 µm in-line полиетерсулфонен (PES) филтър. Ако за инфузията се използва инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), необходим е in-line

полиетерсулфонен (PES) филтър 0,22 микрона. След като се приготви, инфузията трябва да се приложи незабавно. Инфузията не трябва да се замразява или разклаща по време на съхранението.

Изхвърляне

Разтвореният продукт не съдържа консерванти и е предназначен само за еднократна употреба. Изхвърлете неизползваното количество.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Швейцария

Име и адрес на производителя на крайния продукт

DSM Pharmaceuticals, Inc.
5900 Martin Luther King Jr Highway
Greenville, North Carolina 27834
САЩ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Whylen
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПУР трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали за Kadcyла и план за комуникация с Националния компетентен орган на страните членки, преди Kadcyла да бъде пуснат на пазара.

ПУР паралелно трябва осигури успоредно с пускането на пазара на Kadcyла, всички медицински специалисти, които могат да предписват, приготвят и прилагат Kadcyла и/или Herceptin, да получат обучителен пакет за медицинския специалист. Всеки такъв пакет трябва да съдържа:

- КХП на Kadcyла
- Информация за медицинския специалист

Информацията за медицинския специалист трябва да съдържа следните ключови послания:

1. Kadcyла и Herceptin са два много различни продукта с две различни активни вещества и никога не трябва да се използват взаимозаменяемо. Kadcyла HE е генеричен вариант на Herceptin и има различни свойства, индикации и доза.
2. Kadcyла е конюгат антитяло-лекарство, който съдържа човешко анти-HER2 IgG1 антитяло, трастузумаб, и DM1, микротубулен инхибитор, майтанзиноид.
3. Не замествайте и не комбинирайте Kadcyла с Herceptin.
4. Не прилагайте Kadcyла в комбинация с химиотерапия.
5. Не прилагайте дози Kadcyла, по-високи от 3,6 mg/kg веднъж на 3 седмици.
6. Ако Kadcyла се предписва електронно, е важно да се уверите, че изписаното лекарство е трастузумаб емтанзин, а не трастузумаб.
7. При предписване, приготвяне на инфузионния разтвор и прилагане на Kadcyла на пациентите, трябва да се използва и потвърждава както свободно избраното име Kadcyла, така и международно непатентно наименование на активното вещество (трастузумаб емтанзин). Трябва да се потвърди, че международното непатентно наименование на активното вещество е трастузумаб емтанзин.
8. За да се предотвратят лекарствени грешки е важно да се прегледа кратката характеристика на продукта и да се провери външната картонена опаковка и етикетите на флаконите, за да е сигурно, че лекарственият продукт, който се приготвя и прилага, е Kadcyла, а не Herceptin.
9. Описание на ключовите разлики между Kadcyла и Herceptin във връзка с индикациите, дозата, приложението и разликите в опаковките.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Да подаде данните за резултатите за обща преживяемост от основното клинично проуване, веднага щом станат налични.	ноември 2014 г.
Да подаде крайния доклад от проучването MARIANNE, веднага щом стане наличен.	април 2017 г.
Да подаде крайния доклад от проучването TH3RESA, веднага щом стане наличен.	август 2016 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ВТОРИЧНА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kadcyla 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
трастузумаб емтанзин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Флакон от 100 mg за еднократна употреба, съдържащ прах за концентрат за инфузионен разтвор, който след разтваряне доставя 5 ml от 20 mg/ml трастузумаб емтанзин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:
янтарна киселина, натриев хидроксид, захароза, полисорбат 20

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон от 100 mg

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ОО ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/0/00/000/000

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Kadcyla 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
трастузумаб емтанзин
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ОО ЕДИНИЦИ

100 mg

6. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ВТОРИЧНА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kadcyla 160 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
трастузумаб емтанзин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Флакон от 160 mg за еднократна употреба, съдържащ прах за концентрат за инфузионен разтвор, който след разтваряне доставя 8 ml от 20 mg/ml трастузумаб емтанзин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:
янтарна киселина, натриев хидроксид, захароза, полисорбат 20

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон от 160 mg

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане
Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ОО ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/0/00/000/000

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Kadcyla 160 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
трастузумаб емтанзин
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ОО ЕДИНИЦИ

160 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Kadcyla 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Kadcyla 160 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Трастузумаб емтанзин (Trastuzumab emtansine)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kadcyla и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Kadcyla
3. Как ще Ви се прилага Kadcyla
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kadcyla
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Kadcyla и за какво се използва

Какво представлява Kadcyla

Kadcyla съдържа активното вещество трастузумаб емтанзин, което се състои от две части, свързани в едно:

- трастузумаб – моноклонално антитяло, което се свързва избирателно с антиген (прицелен протеин), наречен рецептор 2 за човешки епидермален растежен фактор (HER2). HER2 се намира в големи количества по повърхността на някои от раковите клетки като стимулира техния растеж. Когато трастузумаб се свърже с HER2 той може да спре растежа на раковите клетки и да причини тяхната смърт.
- DM1 – противораково вещество, което става активно, когато Kadcyla влезе в раковата клетка.

За какво се използва Kadcyla

Kadcyla се използва за лечение на рак на гърдата при възрастни, когато:

- раковите клетки имат много HER2 протеини по повърхността си - Вашият лекар ще Ви изследва за това.
- вече сте получавали лекарството трастузумаб и лекарство, наречено таксан.
- ракът се е разпространил до участъци близо до гърдата или до други части на тялото

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Kadcyła

Не трябва да да Ви се прилага Kadcyła

- ако сте алергични към трастузумаб емтанзин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Не трябва да да Ви се прилага Kadcyła, ако горното се отнасят до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Kadcyła.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра преди да Ви се приложи Kadcyła, ако:

- някога сте имали сериозна реакция, свързана с инфузия, при употребата на трастузумаб, която се характеризира със зачервяване, тръпки, втрисане, задух, затруднено дишане, учестена сърдечна дейност или спад на кръвното налягане.
- приемате лекарства за разреждане на кръвта (напр. варфарин, хепарин).

Ако нещо от горните се отнася до вас (или не сте сигурни), говорете с вашия лекар или фармацевт, преди да ви се приложи Kadcyła.

Внимавайте за нежелани реакции

Kadcyła може да влоши някои съществуващи заболявания или да предизвика нежелани ефекти. Вижте точка 4 за повече подробности относно нежеланите ефекти, за които трябва да внимавате.

Кажете веднага на вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от следните сериозни нежелани ефекти, докато ви се прилага Kadcyła:

- **Проблеми с дишането:** Kadcyła може да причини сериозни проблеми с дишането, като напр. недостиг на въздух (при покой или докато извършвате каквато и да е дейност) и кашлица. Това може да са признаци на възпаление на белите дробове, което може да бъде сериозно и дори фатално. Ако развиете белодробно заболяване, вашият лекар може да спре лечението с това лекарство.
- **Проблеми с черния дроб:** Kadcyła може да предизвика възпаление или увреждане на клетките на черния дроб, които могат да попречат на нормалната функция на черния дроб. Възпалените или увредени чернодробни клетки може да отделят повече от нормалните количества от някои вещества (чернодробни ензими) в кръвообращението, което води до повишени чернодробни ензими в кръвните тестове. В повечето случаи вие няма да имате никакви симптоми. Някои симптоми може да бъдат пожълтяване на кожата и бялото на очите (жълтеница). Вашият лекар ще изследва кръвта Ви за да проверява чернодробната ви функция преди и редовно по време на лечението.

Друго рядко нарушение, което може да възникне в черния дроб, е състояние, известно като нодуларна регенеративна хиперплазия (НРХ). То променя структурата на черния дроб. Болните развиват множество възли в черния дроб, които може да променят неговите функции. С времето това може да доведе до симптоми като чувство за раздуване или подуване на корема, поради натрупване на течност или кървене от абнормни кръвоносни съдове в хранопровода или ректума.

- **Проблеми със сърцето:** Kadcyła може да отслаби сърдечния мускул. Когато сърдечният мускул е слаб, болните може да развият симптоми като недостиг на въздух при покой или по време на сън, болка в гърдите, подути глезени или ръце и усещане за ускорен или неравномерен пулс. Вашият лекар ще проверява Вашата сърдечна функция преди и редовно по време на лечението. Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако забележите някой от горните симптоми.

- **Реакции, свързани с инфузията, или алергични реакции:** Kadcyła може да предизвика зачервяване на кожата, пристъпи на треперене, треска, затруднено дишането, понижено кръвно налягане, учестен пулс, внезапно подуване на лицето, езика или затруднено преглъщане по време на инфузията или след инфузията в първия ден на лечение. Вашият лекар или медицинска сестра ще проверяват дали имате някои от тези нежеланите ефекти. Ако развиете реакция, те ще намалят или спрат инфузията и могат да ви приложат лечение за нежеланите реакции. Инфузията може да продължи след като симптомите отзвучат.
- **Проблеми, свързани с кръвене:** Kadcyła може да понижи броя на тромбоцитите в кръвта ви. Тромбоцитите помагат за съсирването на кръвта, така че вие може да получите неочаквани синини или кръвене (като напр. кръвене от носа, кръвене от венците). Вашият лекар ще изследва кръвта ви ще се проверява редовно за намален брой на тромбоцитите. Трябва да кажете незабавно на Вашият лекар, ако забележите неочаквани синини или кръвене.
- **Неврологични проблеми:** Kadcyła може да увреди нервите. Вие може да получите изтръпване, болка, скованост, сърбеж, мравучкане, боцкане в ръцете и стъпалата си. Вашият лекар ще ви наблюдава за признаци и симптоми на неврологични проблеми.

Кажете веднага на вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от горните нежелани ефекти.

Деца и юноши

Kadcyła не се препоръчва при хора на възраст под 18 години. Това е така, защото няма информация относно действието му в тази възрастова група.

Други лекарства и Kadcyła

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

По-специално, кажете на Вашия лекар или фармацевта, ако приемате:

- някакви лекарства за разреждане на кръвта като варфарин
- лекарства за гъбични инфекции, наречени кетоназол, итраконазол или вориконазол
- антибиотици за инфекции, наречени кларитромицин или телитромицин
- лекарства за HIV, наречени атанавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир или саквинавир
- лекарство за депресия, наречено нефазодон.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да Ви се приложи Kadcyła.

Бременност

Kadcyła не се препоръчва при бременни, защото това лекарство може да увреди плода.

- Кажете на Вашия лекар, преди да използвате Kadcyła, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- Прилагайте ефективна контрацепция, за да избегнете забременяване, докато се лекувате с Kadcyła. Говорете с Вашия лекар относно контрацепцията, която е най-добра за Вас.
- Трябва да продължите да използвате контрацепция в продължение на 6 месеца след последната доза Kadcyła. Говорете с Вашия лекар преди да спрете контрацепцията.
- Пациентите мъже или техните партньорки също трябва да прилагат ефективна контрацепция.
- Ако все пак забременеете по време на лечение с Kadcyła, кажете веднага на Вашия лекар.

Кърмене

Не трябва да кърмите по време на лечение с Kadcyła и в продължение на 6 месеца след последната инфузия на Kadcyła. Не е известно дали съставките на Kadcyła преминават в кърмата. Говорете с Вашия лекар за това.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Kadcyла да засегне способността Ви да шофирате, да карате велосипед, да работите с инструменти или машини. Ако получите зачервяване на кожата, пристъпи на треперене, треска, затруднено дишане, ниско кръвно налягане или учестен пулс (реакция, свързана с инфузията), замъглено зрение, умора, главоболие или замайване, не шофирайте, не карайте велосипед, не работете с инструменти или машини до отзвучаването на тези реакции.

Важна информация за някои от помощните вещества на Kadcyла

Това лекарство съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на доза. То практически не съдържа натрий.

3. Как ще Ви се прилага Kadcyла

Kadcyла ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра в болница или клиника:

- Той се прилага като капково вливане във вена (интравенозна инфузия).
- Ще Ви се прилага една инфузия през 3 седмици.

Каква доза ще Ви се прилага

- Ще Ви се прилагат 3,6 mg Kadcyла на всеки килограм телесно тегло. Вашият лекар ще изчисли точната доза за Вас.
- Първата инфузия ще се приложи в продължение на 90 минути. Вие ще бъдете наблюдавани от лекар или медицинска сестра, докато се прилага инфузията и в продължение на най-малко 90 минути след началната доза, в случай че имате някакви нежелани ефекти.
- Ако първата инфузия се понесе добре, инфузията при следващото Ви посещение може да се приложи за 30 минути. Вие ще бъдете наблюдавани от лекар или медицинска сестра, докато се прилага инфузията и в продължение на най-малко 30 минути след това, в случай че имате някакви нежелани ефекти.
- Общият брой на инфузиите, които ще Ви се приложат, зависи от това как се повлияват от лечението.
- Ако получите нежелани ефекти, Вашият лекар може да реши да продължи лечението Ви, но да понижи дозата, да отложи следващото прилагане или да спре лечението.

Ако сте пропуснали да приемете Kadcyла

Ако забравите или пропуснете насрочената дата за приложение на Kadcyла, се запишете за друга дата възможно най-скоро. Не чакайте следващото планирано посещение.

Ако сте спрели лечението с Kadcyла

Не спирайте лечението с това лекарство, без първо да говорите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от следните сериозни нежелани ефекти.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Kadcyла може да предизвика възпаление или увреждане на клетките на черния дроб, водещо до повишени чернодробни ензими в кръвните тестове. В повечето случаи обаче по време на лечение с Kadcyла нивата на чернодробните ензими са повишени леко и временно, не предизвикват никакви симптоми и не засягат чернодробната функция.

- Неочаквана поява на синини или кървене (като напр. кървене от носа) като възможен признак на тромбоцитопения.
- Изтръпване, болка, скованост, сърбеж, мравучкане, боцкане в ръцете и стъпалата. Тези симптоми може да показват увреждане на нервите.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Зачервяване на кожата, пристъпи на треперене, треска, затруднено дишане, ниско кръвно налягане или учестен пулс по време на инфузията или до 24 часа след нея – това са т.нар. реакции, свързани с инфузията
- Могат да настъпят сърдечни проблеми. Повечето пациенти може да нямат симптоми на сърдечни проблеми. При поява на симптоми може да се наблюдават кашлица, задух при покой или по време на сън по гръб, гръдна болка и подуване на краката и глезените, ускорен или неправилен сърдечен ритъм

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Възпаление на белите дробове, проблеми с дишането, като напр. недостиг на въздух (при покой или докато извършвате каквато и да е дейност), кашлица или пристъпи на суха кашлица – това са признаци на възпаление на белодробната тъкан.
- Кожата и бялото на очите ви може да пожълтеят (жълтеница) – това може да бъдат признаци на тежко чернодробно увреждане.
- Алергични реакции могат да се появят при повечето пациенти, които могат да имат умерено изразени симптоми на сърбеж или стягане в областта на гръдния кош. В по-тежките случаи може да настъпят подуване на лицето или езика, затруднено преглъщане, затруднено дишане.

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от горните сериозни нежелани ефекти.

Другите нежелани ефекти включват

Много чести:

- намален брой на червените кръвни клетки (доказва се с кръвен тест)
- повръщане
- диария
- сухота в устата
- инфекция на пикочните пътища
- запек
- коремна болка
- кашлица
- задух
- възпаление на устата
- студени тръпки или грипоподобни симптоми
- намаление на нивата на калия (доказва се с кръвен тест)
- безсъние
- мускулна или ставна болка
- треска
- главоболие
- кожни обриви
- чувство на умора
- слабост

Чести:

- намален брой на бели кръвни клетки (доказва се с кръвен тест)
- сухота в очите, сълзящи очи или замъглено зрение
- зачервяване или инфекция на очите

- нарушено храносмилане
- подуване на краката и/или ръцете
- кървене от венците
- повишено кръвно налягане
- чувство на замайване
- нарушения на вкуса
- сърбеж
- нарушение на паметта
- косопад
- кожна реакция ръка-крак (синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия)
- нарушение на ноктите

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Друго нарушение, което може да се предизвика от Kadcyła, е състояние, известно като нодуларна регенеративна хиперплазия на черния дроб. То променя структурата на черния дроб. Болните развиват множество възли в черния дроб, които може да променят функциите на черния дроб. С времето това може да доведе до симптоми като чувство за раздуване или подуване на корема, поради натрупване на течност или кървене от абнормни кръвоносни съдове в хранопровода или ректума.
- Ако инфузионният разтвор Kadcyła попадне в областта около мястото на инжектиране, може да получите болезненост или зачервяване на кожата или подуване на мястото на инжектиране.

Ако получите някакви нежелани ефекти след спиране на лечението ви с Kadcyła, говорете с вашия лекар или медицинска сестра и им кажете, че сте лекувани с Kadcyła.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kadcyła

Kadcyła ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката.

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
- Когато е приготвен като инфузионен разтвор, Kadcyła е стабилен до 24 часа при 2°C до 8°C и след това трябва да се изхвърли.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kadcyła

- Активното вещество е трастузумаб емтанзин.
- Всеки флакон от 100 mg за еднократна употреба, съдържащ прах за концентрат за инфузионен разтвор, е предназначен да доставя 5 ml от 20 mg/ml трастузумаб емтанзин.

- Всеки от флакон 160 mg за еднократна употреба, съдържащ прах за концентрат за инфузионен разтвор, е предназначен да доставя 8 ml от 20 mg/ml трастузумаб емтанзин.
- Другите съставки са янтарна киселина, натриев хидроксид (вижте точка 2 “Важна информация за някои от помощните вещества на Kadcyła”, захароза и полисорбат 20.

Как изглежда Kadcyła и какво съдържа опаковката

- Kadcyła е бял до почти бял лиофилизиран прах за концентрат за инфузионен разтвор, доставян в стъклени флакони.
- Kadcyła се продава в опаковки, съдържащи 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(Виж Обединеното кралство)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

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

Roche Προдукти (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

United Kingdom

Roche Προдукти Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

За да се предотвратят лекарствени грешки, важно е да се проверят етикетите на флаконите, за да е сигурно, че лекарственият продукт, който се приготвя и прилага, е Kadcyra (трастузумаб емтанзин), а не Нерсертин (трастузумаб). Kadcyra трябва да се разтваря и разрежда от медицински специалист и да се прилага като интравенозна инфузия. Той не трябва да се прилага като интравенозна или болус инжекция.

Винаги съхранявайте това лекарство в затворената оригинална опаковка при температура 2°C-8°C в хладилник. Флакон с Kadcyra - приготвен разтвор с вода за инжекции (не се доставя), е стабилен в продължение на 24 часа при 2°C – 8 °C след разтваряне и не трябва да се замразява.

Трябва да се използва подходяща асептична техника. Трябва да се използват подходящи процедури за приготвяне на химиотерапевтични лекарствени продукти.

Необходима е употреба на 0,22 микронен in-line полиетерсулфонен (PES) филтър за инфузия, когато концентратът за инфузия е разреден с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Указания за реконституиране

- **Kadcyla 100 mg:** Със стерилна спринцовка бавно инжектирайте 5 ml стерилна вода за инжекции във флакона от 100 mg трастузумаб емтанзин.
- **Kadcyla 160 mg:** Със стерилна спринцовка бавно инжектирайте 8 ml стерилна вода за инжекции във флакона от 160 mg трастузумаб емтанзин.
- Леко завъртете флакона до пълно разтваряне. Не разклащайте.

Преди приложение реконституираният разтвор трябва да се инспектира визуално за наличие на твърди частици и промяна на цвета. Реконституираният разтвор трябва да бъде без видими частици, бистър до слабо опалесцентен. Реконституираният разтвор трябва да бъде безцветен до бледо кафяв. Да не се използва, ако реконституираният разтвор съдържа видими частици или е мътен или с променен цвят.

Изхвърлете неизползваното количество. Реконституираният продукт не съдържа консерванти и е предназначен само за еднократна употреба.

Указания за разреждане

Определете обема на необходимия реконституиран разтвор въз основа на доза от 3,6 mg трастузумаб емтанзин/kg телесно тегло (виж точка 4.2):

$$\text{Обем (ml)} = \frac{\text{Обща доза за приложение (телесно тегло (kg) x доза (mg/kg))}{20 \text{ (mg/ml, концентрация на реконституирания разтвор)}}$$

Подходящото количество разтвор трябва да се изтегли от флакона и да се прибави към инфузионния сак, съдържащ 250 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) или инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Не трябва да се използва разтвор на глюкоза (5%) (виж точка 6.2). Инфузионен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) може да се използва без 0,22 µm in-line полиетерсулфонен (PES) филтър. Ако за инфузията се използва инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), необходим е 0,22 микронен in-line полиетерсулфонен (PES) филтър. След като се приготви, инфузията трябва да се приложи незабавно. Инфузията не трябва да се замразява или разклаща по време на съхранението. Ако е разреден асептично, продуктът може да се съхранява до 24 часа на 2°C до 8°C.