

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kadcyla 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Kadcyla 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka jednorazowego użytku zawiera 100 mg proszku do sporządzenia 5 ml koncentratu roztworu trastuzumabu emtanzyny o stężeniu 20 mg/ml do infuzji po rozpuszczeniu (patrz punkt 6.6).

Fiolka jednorazowego użytku zawiera 160 mg proszku do sporządzenia 8 ml koncentratu roztworu trastuzumabu emtanzyny o stężeniu 20 mg/ml do infuzji po rozpuszczeniu (patrz punkt 6.6).

Trastuzumab emtanzyna jest koniugatem przeciwciała z lekiem, który zawiera trastuzumab, humanizowane przeciwciała monoklonalne IgG1 wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaczych (komórki jajnika chomika chińskiego), związane kowalencyjnie z DM1, inhibitorem mikrotubul, poprzez stabilny łącznik tioeterowy MCC (4-[N-maleimidometylo] cykloheksano-1-karboksylan).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek liofilizatu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kadcyla, stosowany w monoterapii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie. Pacjenci:

- po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub
- u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Kadcyla powinien być przepisywany przez lekarza i podawany pod nadzorem personelu medycznego, który ma doświadczenie w leczeniu chorych na nowotwory.

Pacjenci otrzymujący trastuzumab emtanzynę powinni mieć HER2-dodatniego raka - wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek $\geq 2,0$ w badaniu hybrydyzacji *in situ* (ISH). Badania te należy wykonać za pomocą testów do diagnostyki *in vitro* (ang. In Vitro Diagnostic - IVD) z oznaczeniem CE. W przypadku niedostępności testu CE IVD badanie należy wykonać za pomocą innego zwalidowanego testu.

W celu uniknięcia błędów medycznych ważne jest, aby sprawdzić etykietę fiołki, w celu upewnienia się, że przygotowanym i podawanym produktem leczniczym jest Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), a nie produkt leczniczy Herceptin (trastuzumab).

Dawkowanie

Zalecaną dawką trastuzumabu emtanzyny jest 3,6 mg/kg masy ciała podawaną w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy). Pacjenci powinni być leczeni do czasu progresji nowotworu lub osiągnięcia nieakceptowalnej toksyczności.

Dawkę początkową należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Pacjenci powinni być obserwowani w trakcie infuzji i przez co najmniej 90 minut po pierwszym wlewie, gdyż może wystąpić gorączka, dreszcze lub inne reakcje związane z infuzją. Należy ściśle monitorować miejsce wkłucia ze względu na możliwość podskórnego przenikania produktu leczniczego podczas podawania (patrz punkt 4.8).

Jeśli wcześniejszy wlew produktu był dobrze tolerowany, kolejne dawki trastuzumabu emtanzyny można podawać w 30-minutowych wlewach. Pacjenci powinni być obserwowani w trakcie infuzji i przez co najmniej 30 minut po jej zakończeniu.

Szybkość wlewu trastuzumabu emtanzyny należy zmniejszyć lub przerwać go, jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z infuzją (patrz punkty 4.4 i 4.8). W przypadku zagrażających życiu reakcji na wlew należy zakończyć terapię trastuzumabem emtanzyną.

Leki stosowane w przypadku alergicznych/anafilaktycznych reakcji na wlew, a także sprzęt ratowniczy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia (patrz punkt 4.4).

Opóźnienie lub pominięcie podania

W przypadku pominięcia podania planowanej dawki, należy ją podać tak szybko, jak to możliwe; nie należy czekać do następnego cyklu. Schemat podawania należy skorygować w celu utrzymania 3-tygodniowego odstępu pomiędzy dawkami. Następną dawkę należy podać zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania (patrz punkt 4.2, Dawkowanie).

Modyfikacja dawki

Postępowanie w przypadku objawowych działań niepożądanych może wiązać się z okresowym przerwaniem terapii, zmniejszeniem dawki lub zakończeniem leczenia produktem leczniczym Kadcyła, jak podano w wytycznych zawartych w tekście i tabelach 1. do 5.

Nie należy zwiększać dawki produktu leczniczego Kadcyła po jej redukcji.

Tabela 1 Schemat redukcji dawki

Schemat redukcji dawki (Dawka początkowa wynosi 3,6 mg/kg)	Zredukowana dawka
Pierwsze zmniejszenie dawki	3 mg/kg
Drugie zmniejszenie dawki	2,4 mg/kg
Konieczne dalsze zmniejszenie dawki	Przerwać leczenie

Tabela 2 Zasady modyfikacji dawki przy zwiększonej aktywności aminotransferaz (AspAT/AlAT)

Stopień 2. ($> 2,5$ do $\leq 5 \times$ GGN)	Stopień 3. (> 5 do $\leq 20 \times$ GGN)	Stopień 4. ($> 20 \times$ GGN)
Nie ma potrzeby modyfikowania dawki.	Stosować trastuzumab emtanzynę, jeśli AspAT/AlAT zmniejszy się do stopnia ≤ 2 . ($> 2,5$ do $< 5 \times$ GGN), a następnie zmniejszyć dawkę (patrz tabela 1).	Zakończyć leczenie trastuzumabem emtanzyną.

AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; GGN = górna granica normy.

Tabela 3 Zasady modyfikacji dawki w przypadku hiperbilirubinemii

Stopień 2. ($> 1,5$ do $\leq 3 \times$ GGN)	Stopień 3. (> 3 do $\leq 10 \times$ GGN)	Stopień 4. ($> 10 \times$ GGN)
Stosować trastuzumab emtanzynę, kiedy stężenie bilirubiny zmniejszy się do stopnia ≤ 1 . ($> \text{GGN}$ do $1,5 \times$ GGN). Nie ma potrzeby modyfikowania dawki.	Stosować trastuzumab emtanzynę, jeśli stężenie bilirubiny zmniejszy się do stopnia ≤ 1 . ($> \text{GGN}$ do $1,5 \times$ GGN), a następnie zredukować dawkę (patrz tabela 1).	Zakończyć leczenie trastuzumabem emtanzyną.

GGN = górna granica normy.

Tabela 4 Zasady modyfikacji dawki w przypadku trombocytopenii

Stopień 3. (poziom płytek $25\ 000$ do $< 50\ 000/\text{mm}^3$)	Stopień 4. (poziom płytek $< 25\ 000/\text{mm}^3$)
Stosować trastuzumab emtanzynę, kiedy stężenie płytek krwi osiągnie stopień ≤ 1 . (np. poziom płytek $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$). Nie ma potrzeby modyfikowania dawki.	Stosować trastuzumab emtanzynę, kiedy stężenie płytek krwi osiągnie stopień ≤ 1 . (np. poziom płytek $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$), a następnie zmniejszyć dawkę (patrz tabela 1).

Tabela 5 Zasady modyfikacji dawki u pacjentów z dysfunkcją komory serca

LVEF < 40%	LVEF > 45%	LVEF 40% do ≤ 45% z jednoczesnym zmniejszeniem frakcji wyrzutowej o < 10 punktów procentowych od wartości wyjściowej	LVEF 40% do ≤ 45% z jednoczesnym zmniejszeniem frakcji wyrzutowej o ≥ 10 punktów procentowych od wartości wyjściowej	Objawowa CHF
Nie stosować trastuzumabu emtanzyny. LVEF ocenić ponownie w ciągu 3 tygodni. Jeśli w badaniu kontrolnym LVEF wyniesie < 40%, zakończyć leczenie trastuzumabem emtanzyną.	Kontynuować terapię trastuzumabem emtanzyną.	Kontynuować terapię trastuzumabem emtanzyną. LVEF ponownie ocenić w ciągu 3 tygodni.	Nie stosować trastuzumabu emtanzyny. LVEF ocenić ponownie w ciągu 3 tygodni. Jeśli wartość LVEF jest nadal mniejsza o ≥ 10 punktów procentowych od wartości wyjściowej, należy zakończyć terapię trastuzumabem emtanzyną.	Zakończyć leczenie trastuzumabem emtanzyną.

LVEF = frakcja wyrzutowa lewej komory

Neuropatia obwodowa

Terapię trastuzumabem emtanzyną należy czasowo przerwać u chorych, u których stwierdzono neuropatię obwodową w stopniu 3. lub 4., aż do momentu uzyskania stopnia ≤ 2. W przypadku wznowienia terapii można rozważyć redukcję dawki zgodnie z postępowaniem przedstawionym w schemacie redukcji dawki (patrz tabela 1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Nie ma wystarczających danych, pozwalających na określenie bezpieczeństwa i skuteczności terapii u pacjentów w wieku ≥ 75 lat ze względu na ograniczoną liczbę danych w tej podgrupie chorych. Populacyjne dane farmakokinetyczne wskazują, że wiek nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę trastuzumabu emtanzyny (patrz punkt: 5.1 i 5.2).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie wymaga się dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2). Ze względu na brak wystarczających danych, nie można określić potencjalnej konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, dlatego należy dokładnie monitorować chorych z ciężką niewydolnością nerek.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego nie były badane u pacjentów z niewydolnością wątroby. Podanie szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie chorych nie jest możliwe (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż w tej populacji nie stwierdza się rozsiańego raka piersi (MBC).

Sposób podawania

Trastuzumab emtanzyna powinien zostać rozpuszczony i rozcieńczony przez personel medyczny i podany w formie wlewu dożylnego. Nie wolno podawać leku w szybkim wstrzyknięciu lub w bolusie.

Instrukcja dotycząca rozpuszczania i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa podawanego produktu powinna być czytelnie wpisana (lub określona) w dokumentacji pacjenta.

W celu uniknięcia błędów medycznych ważne jest, aby sprawdzić etykietę fiolki, w celu upewnienia się, że przygotowanym i podawanym produktem leczniczym jest Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), a nie Herceptin (trastuzumab).

Toksyczność płucna

W badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny obserwowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ILD), w tym zapalenie płuc; niektóre z nich prowadziły do ostrej niewydolności oddechowej lub zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.8). Objawy obejmowały duszność, kaszel, zmęczenie i nacieki zapalne w płucach.

Zaleca się zakończenie leczenia trastuzumabem emtanzyną u pacjentów, u których rozpoznano ILD lub zapalenie płuc.

U pacjentów z dusznością spoczynkową związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami towarzyszącymi może występować zwiększone ryzyko powikłań płucnych.

Hepatotoksyczność

W przeprowadzonych badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny wystąpiła hepatotoksyczność, przede wszystkim pod postacią bezobjawowego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (stopień 1.– 4.) (patrz punkt 4.8). Zwiększenie aktywności aminotransferaz było najczęściej przemijające, osiągając największe nasilenie w 8 dobie po podaniu produktu leczniczego. Następnie obserwowano zmniejszenie toksyczności do stopnia 1. lub jej ustąpienie przed następnym cyklem. Stwierdzono również efekt kumulacyjny (odsetek pacjentów ze zwiększeniem ALAT/AspAT w stopniu 1.-2. zwiększał się wraz z kolejnymi cyklami).

U pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz w większości przypadków w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki trastuzumabu emtanzyny następowała poprawa pod postacią zmniejszenia toksyczności do 1. stopnia nasilenia lub powrotu do wartości prawidłowych (patrz punkt 4.8).

U pacjentów poddanych terapii trastuzumabem emtanzyną wystąpiły ciężkie zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych, w tym guzkowy przerost regeneracyjny (NRH) wątroby albo przypadki zgonów z powodu polekowego uszkodzenia wątroby. Wpływ na wystąpienie tych powikłań mogły mieć również choroby współistniejące i (lub) jednocześnie stosowane leki o znanym potencjale hepatotoksycznym.

Czynność wątroby należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia oraz przed podaniem kolejnych dawek. Pacjenci z wyjściowo zwiększoną aktywnością ALAT (np. związanych z przerzutami do wątroby) są predysponowani do rozwoju niewydolności wątroby i mają większe ryzyko wystąpienia toksyczności wątrobowej w stopniu 3.-5. lub zwiększenia poziomu wyników badań laboratoryjnych wątroby. Zasady dotyczące zmniejszania dawki lub zakończenia terapii w wyniku zwiększenia aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy przedstawiono w punkcie 4.2. Przypadki guzowatego przerostu regeneracyjnego (NRH) wątroby rozpoznano pobierając biopsję wątroby u pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną. NRH jest rzadką chorobą wątroby charakteryzującą się rozległą, łagodną zmianą mięszu wątroby w małe guzki regeneracyjne; NRH może prowadzić do nadciśnienia wrotnego bez marskości. NRH rozpoznaje się jedynie za pomocą badania histopatologicznego. Wystąpienie NRH należy wziąć pod uwagę u wszystkich chorych z klinicznymi objawami nadciśnienia wrotnego i (lub) obrazem podobnym do marskości wątroby widocznym w tomografii komputerowej (TK) wątroby, ale z prawidłową aktywnością aminotransferaz i bez innych cech marskości wątroby. W przypadku rozpoznania NRH należy przerwać terapię trastuzumabem emtanzyną.

Trastuzumabu emtanzyny nie badano u pacjentów z aktywnością aminotransferaz w surowicy $> 2,5 \times$ GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times$ GGN przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku aktywności aminotransferaz w surowicy $> 3 \times$ GGN oraz jednocześnie stężenia bilirubiny całkowitej $> 2 \times$ GGN należy zakończyć terapię trastuzumabem emtanzyną.

Dysfunkcja lewej komory

U pacjentów poddanych terapii trastuzumabem emtanzyną istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia dysfunkcji lewej komory. U chorych leczonych trastuzumabem emtanzyną obserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) $< 40\%$, dlatego istnieje ryzyko wystąpienia objawowej zastoinowej niewydolności serca (CHF) (patrz punkt 4.8). Do czynników ryzyka powikłań kardiologicznych, w tym czynników poznanych w badaniach klinicznych z trastuzumabem stosowanym w ramach leczenia uzupełniającego, należą: starszy wiek (> 50 lat), wyjściowo mała wartość LVEF ($< 55\%$), mała wartość LVEF przed terapią lub po stosowaniu paklitakselu w leczeniu uzupełniającym, wcześniejsze lub jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych, wcześniejsza terapia antracyklinami oraz duże BMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

Należy wykonywać standardowe badania oceniające czynność serca (echokardiogram lub wielobramkową angiografię radioizotopową, MUGA) przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach czasu (np. co 3 miesiące) w trakcie terapii. W większości badań klinicznych wyjściowa wartość LVEF pacjentów wynosiła $\geq 50\%$. Z udziału w badaniach wykluczono chorych z zastoinową niewydolnością serca, ciężkimi, wymagającymi leczenia zaburzeniami rytmu serca, zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie lub niestabilną dusznicą bolesną w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją lub z dusznością spoczynkową spowodowaną zaawansowaną chorobą nowotworową. W przypadku wystąpienia zaburzeń lewej komory serca należy odroczyć podanie kolejnej dawki lub zakończyć terapię (patrz punkt 4.2).

Reakcje związane z wlewem

Nie badano wpływu terapii trastuzumabem emtanzyną u pacjentów, u których przerwano leczenie trastuzumabem z powodu wystąpienia reakcji związanej z wlewem (IRR); nie zaleca się terapii tym produktem leczniczym w tej grupie pacjentów. Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia reakcji związanych z wlewem, zwłaszcza podczas pierwszego podania.

Obserwowano reakcje związane z wlewem (w wyniku uwolnienia cytokin) charakteryzujące się wystąpieniem jednego lub więcej z podanych objawów: zaczerwienienie skóry, dreszcze, gorączka, duszność, niskie ciśnienie tętnicze, świszczący oddech, skurcz oskrzeli i tachykardia. Zazwyczaj

nasilenie tych objawów nie było duże (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów objawy te ustępowały w ciągu kilku godzin lub jednego dnia po przerwaniu wlewu. Terapię trastuzumabem emtanzyną należy przerwać u pacjentów, u których wystąpiła ciężka reakcja związana z wlewem, aż do ustąpienia objawów. Ponowne włączenie terapii należy rozważyć na podstawie klinicznej oceny stopnia nasilenia reakcji. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją zagrażających życiu (patrz punkt 4.2).

Reakcje nadwrażliwości

Nie badano wpływu terapii trastuzumabem emtanzyną u pacjentów, u których przerwano leczenie trastuzumabem z powodu nadwrażliwości; nie zaleca się stosowania trastuzumabu emtanzyny u tych chorych.

Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia nadwrażliwości/reakcji alergicznych, których objawy mogą być takie same jak w przypadku reakcji związanej z wlewem. W badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny obserwowano ciężkie reakcje anafilaktyczne.

Leki stosowane w przypadku takich reakcji, a także sprzęt ratowniczy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia. Jeśli wystąpi nadwrażliwość (z nasileniem reakcji podczas kolejnych wlewów), należy zakończyć leczenie trastuzumabem emtanzyną.

Małopłytkowość

Małopłytkowość, czyli zmniejszenie ilości płytek krwi, była częstym powikłaniem obserwowanym w trakcie terapii trastuzumabem emtanzyną i była najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia terapii (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych częstość występowania oraz nasilenie małopłytkowości były większe u pacjentów pochodzenia azjatyckiego (patrz punkt 4.8).

Obserwowano przypadki krwawień zakończone zgonem. W badaniach klinicznych wystąpiły ciężkie przypadki powikłań krwotocznych, w tym krwawień do ośrodkowego układu nerwowego. Powikłania te nie zależały od pochodzenia etnicznego. Część chorych, u których wystąpiły te powikłania, była poddana również terapii przeciwzakrzepowej.

Zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi przed podaniem każdej dawki trastuzumabu emtanzyny. Pacjenci z małopłytkowością ($\leq 100\ 000/\text{mm}^3$) oraz pacjenci stosujący leczenie przeciwkrzepliwie (np. warfarynę, heparynę, heparyny drobnocząsteczkowe) powinni być ściśle monitorowani podczas terapii trastuzumabem emtanzyną. Nie badano trastuzumabu emtanzyny u pacjentów z liczbą płytek krwi $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ przed rozpoczęciem terapii. W przypadku zwiększenia nasilenia małopłytkowości do stopnia 3. lub większego ($< 50\ 000/\text{mm}^3$) nie należy stosować trastuzumabu emtanzyny do momentu zmniejszenia nasilenia toksyczności do stopnia 1. ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$) (patrz punkt 4.2).

Neurotoksyczność

W badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny wystąpiły przypadki neuropatii obwodowej, głównie czuciowej, w 1. stopniu nasilenia toksyczności. Pacjentów z neuropatią obwodową w stopniu ≥ 3 . wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Stosowanie trastuzumabu emtanzyny u chorych z neuropatią obwodową w stopniu 3. lub 4. należy okresowo przerwać do uzyskania zmniejszenia nasilenia tego powikłania do stopnia ≤ 2 . Chorych należy regularnie monitorować w celu wykrycia objawów neurotoksyczności.

Zawartość sodu w substancjach pomocniczych

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Wyniki badań dotyczących metabolizmu, przeprowadzone w warunkach *in vitro* w mikrosomach ludzkiej wątroby, wskazują, że DM1, składnik trastuzumabu emtanzyny, jest metabolizowany przede wszystkim przez enzym CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP3A5. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazolu, itraconazolu,

klarytromycyny, atazanawiru, indynawiru, nefazodonu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny i worykonazolu) z trastuzumabem emtanzyną, ponieważ może to zwiększać stężenie DM1 i toksyczność. Należy rozważyć stosowanie alternatywnego produktu leczniczego, który nie hamuje lub hamuje w bardzo małym stopniu CYP3A4. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, o ile to możliwe, należy rozważyć opóźnienie podania trastuzumabu emtanzyny, aż do momentu usunięcia inhibitorów CYP3A4 z krążenia (około 3 czasy półtrwania inhibitorów). Natomiast jeżeli jednocześnie stosuje się silny inhibitor CYP3A4, a terapii trastuzumabem emtanzyną nie można opóźnić, w takich przypadkach należy ściśle monitorować pacjenta w celu wykrycia działań niepożądanych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas terapii trastuzumabem emtanzyną oraz przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki trastuzumabu emtanzyny. Mężczyźni lub ich partnerki powinni również stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania trastuzumabu emtanzyny u kobiet w ciąży. Trastuzumab, składnik trastuzumabu emtanzyny, może powodować uszkodzenie lub zgon płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. Po wprowadzeniu trastuzumabu do obrotu, u dzieci kobiet ciężarnych poddanych tej terapii stwierdzono przypadki małowodzia, niektóre z nich prowadzące do śmiertelnej hipoplazji płuc. Wyniki badań na zwierzętach z wykorzystaniem majtanzyny, ściśle powiązany związek chemiczny tej samej klasy majtanzynoidu co DM1, sugerują, że DM1, cytotoksyczny składnik trastuzumabu emtanzyny, hamujący mikrotubule, może wykazywać działanie teratogenne i potencjalnie embriotoksyczne (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania trastuzumabu emtanzyny u kobiet w ciąży. Kobiety przed zajściem w ciążę powinny zostać poinformowane o możliwości uszkodzenia płodu. Natomiast chore, które zaszły w ciążę, powinny natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli kobietę ciężarną poddaje się terapii trastuzumabem emtanzyną, zaleca się ściśle monitorowanie przez wielodyscyplinarny zespół.

Karmienie piersią

Nie ustalono, czy trastuzumab przenika do mleka matki. Ponieważ wiele produktów leczniczych przenika do mleka kobiecego i ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, kobiety powinny przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem terapii trastuzumabem emtanzyną. Pacjentki mogą rozpocząć karmienie piersią po 6 miesiącach od zakończeniu leczenia.

Płodność

Nie przeprowadzono badań z zakresu zaburzeń płodności i toksyczności rozwoju u chorych leczonych trastuzumabem emtanzyną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Trastuzumab emtanzyna nie wywiera wpływu lub wpływa nieistotnie na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nie ustalono znaczenia zgłaszanych działań niepożądanych, takich jak zmęczenie, bóle i zawroty głowy lub zaburzenie widzenia na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których występują reakcje związane z wlewem nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu emtanzyny oceniono w badaniach klinicznych u 884 pacjentów z rakiem piersi. W populacji biorącej udział w tych badaniach:

- najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były gorączka, małopłytkowość, wymioty, ból brzucha, nudności, zaparcia, biegunka, duszność oraz zapalenie płuc.
- najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem trastuzumabu emtanzyny ($\geq 25\%$) były: krwawienia (w tym krwawienia z nosa), zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmęczenie, bóle mięśniowo-szkieletowe i ból głowy. Większość zgłoszonych działań niepożądanych było w 1. lub 2. stopniu nasilenia toksyczności.
- najczęstszymi ($> 2\%$) działaniami niepożądanymi w stopniu 3. lub 4. według kategorii (ang. NCI-CTCAE) National Cancer Institute –Common Terminology Criteria for Adverse Events były małopłytkowość, zmęczenie, zwiększenie aktywności aminotransferaz, niedokrwistość, hipokaliemia, bóle mięśniowo-szkieletowe oraz neutropenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u 884 pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną, przedstawiono w tabeli 6. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji MedDRA uwzględniając podstawowe klasy układowo-narządowe (SOC) oraz kategorie częstości. Częstość zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy oraz klas układowo-narządowych (SOC) częstości występowania działań niepożądanych wymieniono zgodnie z malejącym nasileniem. Działania niepożądane zgłaszano zgodnie z kryteriami toksyczności NCI-CTCAE.

Tabela 6 Tabelaryczna lista działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie układu moczowego		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	małopłytkowość, niedokrwistość	neutropenia, leukopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość na produkt leczniczy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia		
Zaburzenia psychiczne	bezsenność		
Zaburzenia układu nerwowego	neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy	zaburzenia smaku, zaburzenia pamięci	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zaburzenia oka		zespół suchego oka, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia, zwiększone łzawienie	
Zaburzenia serca		dysfunkcja lewej komory	
Zaburzenia naczyniowe	krwawienia	nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa, kaszel, duszność		zapalenie płuc (ILD)
Zaburzenia żołądka i jelit	zapalenie jamy ustnej, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ból brzucha	niestrawność, krwawienie dziąseł	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			hepatotoksyczność, niewydolność wątroby, guzowaty przerost regeneracyjny, nadciśnienie wrotne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	świąd skóry, łysienie, zaburzenia paznokci, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów, bóle mięśni		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku	zmęczenie, gorączka, osłabienie, dreszcze	obrzęki obwodowe	wynacznienie w miejscu iniekcji
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności aminotransferaz	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		reakcje związane z wlewem	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie stężenia aminotransferaz (AspAT/AlAT)

W badaniach klinicznych podczas terapii trastuzumabem emtanzyną występowało zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (stopień 1. – 4.) (patrz punkt 4.4), które było na ogół przemijające. Obserwowano kumulacyjny efekt trastuzumabu emtanzyny na aminotransferazy, który zazwyczaj ustępował po zakończeniu leczenia. Zwiększenie aktywności aminotransferaz wystąpiło u 28% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych. Zwiększenie stężenia aminotransferaz AspAT i AlAT w stopniu 3. lub 4. stwierdzono odpowiednio u 4,1% i 2,8 % pacjentów; najczęściej powikłanie to występowało w pierwszych cyklach (1. – 6.). Ogólnie, nie stwierdzono zwiększenia niepowodzeń u chorych z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu ≥ 3 .; kolejne pomiary aktywności aminotransferaz były mniejsze pozwalając na pozostanie chorego w badaniu i

kontynuowanie terapii w tej samej lub zredukowanej dawce. Nie obserwowano związku między ekspozycją na trastuzumab emtanzynę (AUC), maksymalnym stężeniem trastuzumabu emtanzyny w surowicy (C_{max}), całkowitą ekspozycją na trastuzumab (AUC) lub maksymalnym stężeniem (C_{max}) DM1, a zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Modyfikacje dawki w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz, patrz punkty 4.2 oraz 4.4.

Dysfunkcja lewej komory

Dysfunkcję lewej komory stwierdzono u 2,0% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny. W większości przypadków zmniejszenie LVEF było bezobjawowe w stopniu 1. lub 2. Toksyczność w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 0,3% pacjentów. Te niezbyt częste działania w stopniu 3. i 4. występowały zazwyczaj w początkowych cyklach leczenia (1.–2.). Zaleca się dodatkowo monitorować pacjentów z LVEF \leq 45% (patrz tabela 5 w punkcie 4.2 dotyczącym specjalnych modyfikacji dawki).

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z wlewem charakteryzują się wystąpieniem jednego lub więcej z objawów: zaczerwienienia skóry, dreszczy, gorączki, duszności, niskiego ciśnienia tętniczego, świszczącego oddechu, skurczu oskrzeli i tachykardii. Reakcje związane z infuzją stwierdzono u 4,5% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny, w tym zgłoszono jeden przypadek nasilenia toksyczności w stopniu 3. i żadnych przypadków w stopniu 4. Reakcje związane z wlewem ustępowały w ciągu kilku godzin do doby po przerwaniu infuzji. W badaniach klinicznych nie obserwowano związków pomiędzy dawką produktu leczniczego a wystąpieniem powikłania. Modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem, patrz punkty 4.2 i 4.4.

Reakcje nadwrażliwości

Nadwrażliwość wystąpiła u 2,6% pacjentów leczonych w badaniach klinicznych z trastuzumabem emtanzyną, bez przypadków toksyczności 3. lub 4. stopnia. Większość reakcji nadwrażliwości miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępowała po leczeniu. Modyfikacje dawki w przypadku reakcji nadwrażliwości, patrz punkty 4.2 i 4.4.

Małopłytkowość

Małopłytkowość, czyli zmniejszenie liczby płytek krwi, wystąpiła u 31,4% pacjentów w badaniach klinicznych z trastuzumabem emtanzyną i była najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia terapii (1,4%). U większości pacjentów małopłytkowość wystąpiła w 1. lub 2. stopniu nasilenia (\geq 50 000/mm³) osiągając nadir w 8 dobie, a następnie najczęściej zmniejszenie stopnia nasilenia do 0 lub 1. (\geq 75 000/mm³) przy podaniu następnego dawki. W badaniach klinicznych częstość oraz nasilenie małopłytkowości były większe u pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Niezależnie od rasy częstość występowania działań w stopniu 3. lub 4. ($<$ 50 000/mm³) wyniosła 11,3% u pacjentów poddanych terapii trastuzumabem emtanzyną. Ciężkie przypadki powikłań krwotocznych (w stopniu \geq 3.) stwierdzono u 1,7% wszystkich pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną i u 1% chorych z populacji azjatyckiej leczonych trastuzumabem emtanzyną. Część chorych, u których wystąpiły te powikłania, była poddana również terapii przeciwwzakrzepowej. Stwierdzono również przypadki krwawień zakończone zgonem. Modyfikacje dawki w przypadku małopłytkowości, patrz punkty 4.2 i 4.4.

Immunogenność

Tak jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji immunologicznej w wyniku stosowania trastuzumabu emtanzyny. Zbadano 836 pacjentów biorących udział w sześciu badaniach klinicznych w wielu punktach czasowych, aby określić obecność przeciwciał przeciwterapeutycznych (ATA) skierowanych przeciw trastuzumabowi emtanzynie. U 5,3% (44/836) pacjentów po podaniu produktu leczniczego stwierdzono pozytywny wynik badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciw trastuzumabowi emtanzynie w jednym lub więcej punktów czasowych po podaniu produktu leczniczego. Nie ustalono do tej pory znaczenia klinicznego przeciwciał skierowanych przeciw trastuzumabowi emtanzynie.

Podanie pozanaczyniowe

W badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny obserwowano reakcje po wynacznieniu. Były one zazwyczaj łagodne i obejmowały zmiany pod postacią rumienia, tkliwości, podrażnienia skóry, bólu lub obrzęku w miejscu wkłucia. Reakcje te częściej obserwowano w ciągu 24 godzin od podania wlewu. Nie poznano do tej pory swoistego leczenia w przypadku wynacznienia trastuzumabu emtanzyny.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W tabeli 7 przedstawiono zestawienie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych zaobserwowanych u pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną w badaniu klinicznym TDM4370g/BO21977.

Tabela 7 Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które wystąpiły u pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną w badaniu klinicznym TDM4370g/BO21977

Parametr	Trastuzumab emtanzyna		
	Wszystkie stopnie łącznie (%)	Stopień 3. (%)	Stopień 4. (%)
Wątrobowe			
Hiperbilirubinemia	20	<1	0
Zwiększenie aktywności AspAT	98	7	<1
Zwiększenie aktywności AlAT	82	5	<1
Hematologiczne			
Małopłytkowość	84	14	3
Niedokrwistość	62	4	1
Neutropenia	39	4	<1
Potas			
Hipokaliemia	34	3	<1

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie poznano dotychczas antidotum do stosowania w przypadku przedawkowania trastuzumabu emtanzyny. W takiej sytuacji pacjent powinien być ściśle monitorowany w celu wykrycia objawów działań niepożądanych, w razie potrzeby należy rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe. W zgłoszonych przypadkach przedawkowania trastuzumabu emtanzyny wystąpiła zwłaszcza małopłytkowość. Stwierdzono jeden zgon, w przypadku którego pacjentowi nieprawidłowo podano trastuzumab emtanzynę w dawce 6 mg/kg. Pacjent zmarł 3 tygodnie po przedawkowaniu; nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem trastuzumabu emtanzyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC14

Mechanizm działania

Kadcyla, trastuzumab emtanzyna, jest koniugatem leku chemicznego i przeciwciała skierowanego przeciw HER2 – trastuzumabu, który jest humanizowanym przeciwciałem anty-HER2 IgG1, związanego kowalentnie z inhibitorem mikrotubul DM1 (pochodna majtanzyny) przez stabilny łącznik tioeterowy MCC (4-[N-maleimidometylo] cykloheksano-1-karboksylan). Emtanzyna jest kompleksem MCC-DM1. Średnio 3,5 cząsteczki DM1 jest sprzężonych z każdą cząsteczką trastuzumabu.

Sprzężenie DM1 z trastuzumabem powoduje selektywne działanie leków cytotoksycznych przeciw komórkom nowotworowym wykazującym nadmierną ekspresję HER2, a tym samym zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie DM1 bezpośrednio w komórkach rakowych. Po połączeniu z HER2, trastuzumab emtanzyna ulega internalizacji za pośrednictwem receptora, a następnie degradacji lizosomalnej, powodując uwolnienie katabolitów zawierających DM1 (przede wszystkim lizynę-MCC-DM1).

Mechanizm działania trastuzumabu emtanzyny wynika z aktywności trastuzumabu i DM1.

- Trastuzumab emtanzyna, tak jak trastuzumab, łączy się z domeną IV zewnątrzkomórkowej domeny (ECD) receptora, a także z receptorami Fcγ i dopełniaczem C1q. Poza tym trastuzumab emtanzyna, tak jak trastuzumab, hamuje aktywność domeny ECD receptora HER2, hamując przekazywanie sygnału szlaku kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3-K) i pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC) w ludzkich komórkach raka piersi wykazujących nadmierną ekspresję HER2.
- DM1, cytotoksyczny składnik trastuzumabu emtanzyny, łączy się z tubuliną. Hamując polimeryzację tubuliny zarówno DM1, jak i trastuzumab emtanzyna, powodują zatrzymanie komórek w fazie G2/M cyklu komórkowego, co ostatecznie prowadzi do śmierci komórek na drodze apoptozy. Wyniki badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro* dotyczących wpływu cytotoksycznego wykazały, że DM1 jest 20–200 razy bardziej skuteczny niż taksany i alkaloidy barwnika.
- Łącznik MCC ogranicza ogólnoustrojowe uwalnianie DM1 i zwiększa jego stężenie w miejscu docelowym, co wykazano stwierdzając bardzo małe stężenie wolnego DM1 w osoczu.

Skuteczność kliniczna

TDM4370g/BO21977

Przeprowadzono randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, międzynarodowe badanie kliniczne III fazy z udziałem pacjentów z HER2 dodatnim, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym (LABC) lub przerzutowym rakiem piersi (MBC). Do badania włączono pacjentów wcześniej poddanych terapii trastuzumabem i taksanem, w tym chorych u których leki te stosowano w ramach leczenia uzupełniającego, u których nawrót nowotworu wystąpił w trakcie terapii uzupełniającej lub do 6 miesięcy od jej zakończenia. Włączano jedynie chorych, u których stan sprawności-PS według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) oceniono na 0 lub 1. Przed włączeniem pacjenta do badania, w laboratorium centralnym w próbkach pochodzących z guza piersi potwierdzano dodatni status HER2 określany na 3+ za pomocą IHC lub przeprowadzając badanie amplifikacji genu z użyciem ISH. Grupy badania były dobrze zrównoważone pod względem wyjściowych cech pacjentów i nowotworu. Istniała możliwość włączenia do badania pacjentów z przerzutami do mózgu, jeśli wcześniej stosowano leczenie z tego powodu, a pacjenci nie wymagali leczenia kontrolującego objawy. Mediana wieku chorych w ramieniu z trastuzumabem emtanzyną wyniosła 53 lata, większość chorych w tym ramieniu badania stanowiły kobiety (99,8%) rasy kaukaskiej (72%), u 57% występowała ekspresja receptorów estrogenowych i (lub) progesteronowych. W badaniu porównano bezpieczeństwo i skuteczność trastuzumabu emtanzyny z terapią lapatynibem w połączeniu z kapecytabiną. Do dwóch ramion badania z trastuzumabem emtanzyną lub lapatynibem w połączeniu z kapecytabiną przydzielono losowo w następujący sposób 991 pacjentów:

- ramię trastuzumab emtanzyna: trastuzumab emtanzyna podawany dożylnie w dawce 3,6 mg/kg w ciągu 30–90 minut w pierwszym dniu 21-dniowego cyklu;

- ramię kontrolne (lapatynib z kapecytabiną): lapatynib w dawce 1250 mg/dobę podawany doustnie raz na dobę w cyklu 21-dniowym oraz kapecytabina w dawce 1000 mg/m² podawana doustnie dwa razy na dobę w dniach 1.–14. w 21-dniowym cyklu.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania oceniającymi skuteczność terapii były równorzędnie: czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) określany przez niezależny komitet oceniający (IRC) oraz czas przeżycia całkowitego (OS) (patrz tabela 8 i ryc.1 do 2).

Podczas badania klinicznego oceniano również czas do nasilenia objawów choroby, definiowany jako zmniejszenie liczby punktów o 5 w skali Trials Outcome Index-Breast (TOI-B), która wchodzi w skład kwestionariusza Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life (FACT-B QoL). Uważa się, że zmiana o 5 punktów w skali TOI-B ma istotne znaczenie kliniczne. W tym otwartym badaniu klinicznym Kadcyła opóźniła czas do wystąpienia objawów klinicznych progresji raportowanych przez pacjenta do 7,1 miesiąca wobec 4,6 miesiąca raportowanych w ramieniu kontrolnym (Hazard względny HR 0,796 (0,667, 0,951); wartość p=0,0121).

Tabela 8 Podsumowanie skuteczności terapii w badaniu TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatynib + Kapecytabina n = 496	Trastuzumab emtanzyna n = 495
Pierwszorzędowe punkty końcowe		
Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) wg niezależnego komitetu oceniającego		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Mediana PFS (miesiące)	6,4	9,6
Hazard względny (HR) (stratyfikowany*)	0,650	
95% przedział ufności (CI) HR	(0,549; 0,771)	
p (test log-rank, stratyfikowany*)	< 0,0001	
Czas przeżycia całkowitego (OS)**		
Liczba zgonów (%)	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	25,1	30,9
Hazard względny (HR) (stratyfikowany*)	0,682	
95% przedział ufności (CI) HR	(0,548; 0,849)	
p (test log-rank*)	0,0006	
Główne drugorzędowe punkty końcowe		
PFS określany przez badacza		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Mediana PFS (miesiące)	5,8	9,4
Hazard względny (HR) (95% CI)	0,658 (0,560, 0,774)	
p (test log-rank*)	< 0,0001	

	Lapatynib + Kapecytabina n = 496	Trastuzumab emtanzyna n = 495
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)		
Pacjenci z chorobą mierzalną	389	397
Liczba pacjentów z obiektywną odpowiedzią (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Różnica (95% CI)	12,7% (6,0; 19,4)	
p (test chi-kwadrat Mantela-Haenszela*)	0,0002	
Czas trwania obiektywnej odpowiedzi (miesiące)		
Liczba pacjentów z obiektywną odpowiedzią	120	173
Mediana czasu odpowiedzi (95% CI)	6,5 (5,5; 7,2)	12,6 (8,4; 20,8)

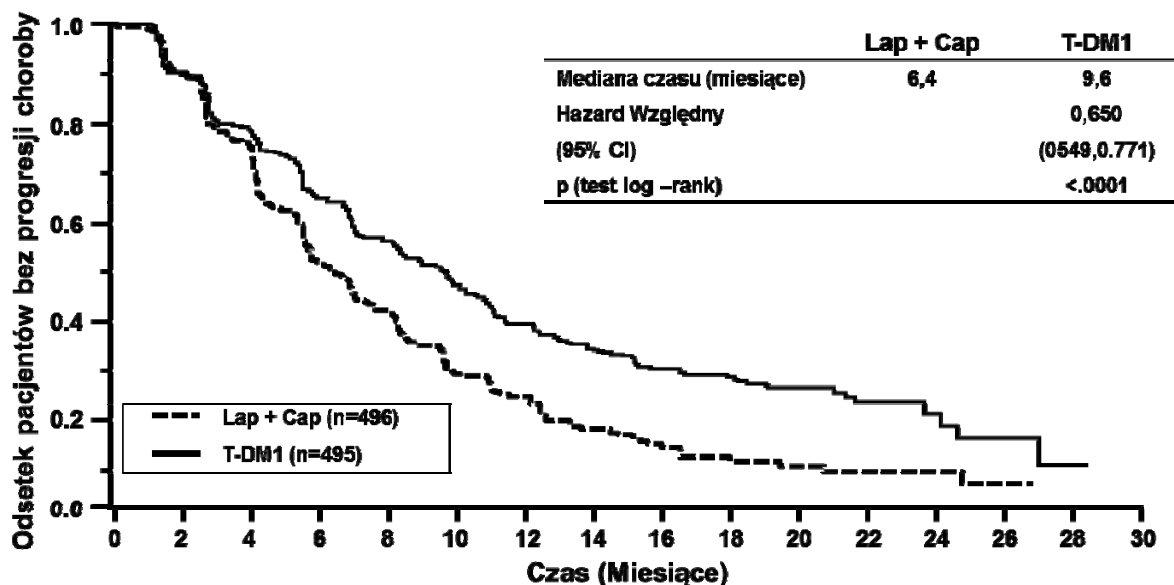
OS: przeżycie całkowite, PFS: czas przeżycia bez progresji choroby, ORR: odsetek obiektywnych odpowiedzi, OR: obiektywna odpowiedź, IRC: niezależny komitet oceniający, HR: hazard względny, CI: przedział ufności

*Stratyfikacja pod względem: regionu świata (Stany Zjednoczone, Europa Zachodnia, inne), liczby wcześniejszych linii chemioterapii z powodu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (0–1 vs. >1) oraz obecności przerzutów do narządów miękkich (tak vs. nie).

** Wyniki wstępnej analizy OS przeprowadzonej po wystąpieniu 331 zdarzeń. W analizie tej uzyskano istotność statystyczną, dlatego jej wyniki uznano za końcowe.

Korzyść z leczenia odnieśli pacjenci, u których do nawrotu choroby doszło w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego i których nie poddano wcześniej paliatywnej terapii systemowej (n = 118); hazard względny PFS i OS wyniosły odpowiednio 0,51 (95% CI: 0,30; 0,85) i 0,61 (95% CI: 0,32; 1,16). Mediana PFS w ramieniu z trastuzumabem emtanzyną wyniosła 10,8 miesięcy, nie osiągnięto mediany OS. Natomiast w ramieniu, w którym stosowano lapatynib z kapecytabiną, mediany PFS i OS wyniosły odpowiednio 5,7 i 27,9 miesięcy.

Rycina 1 Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) określanego przez niezależny komitet oceniający



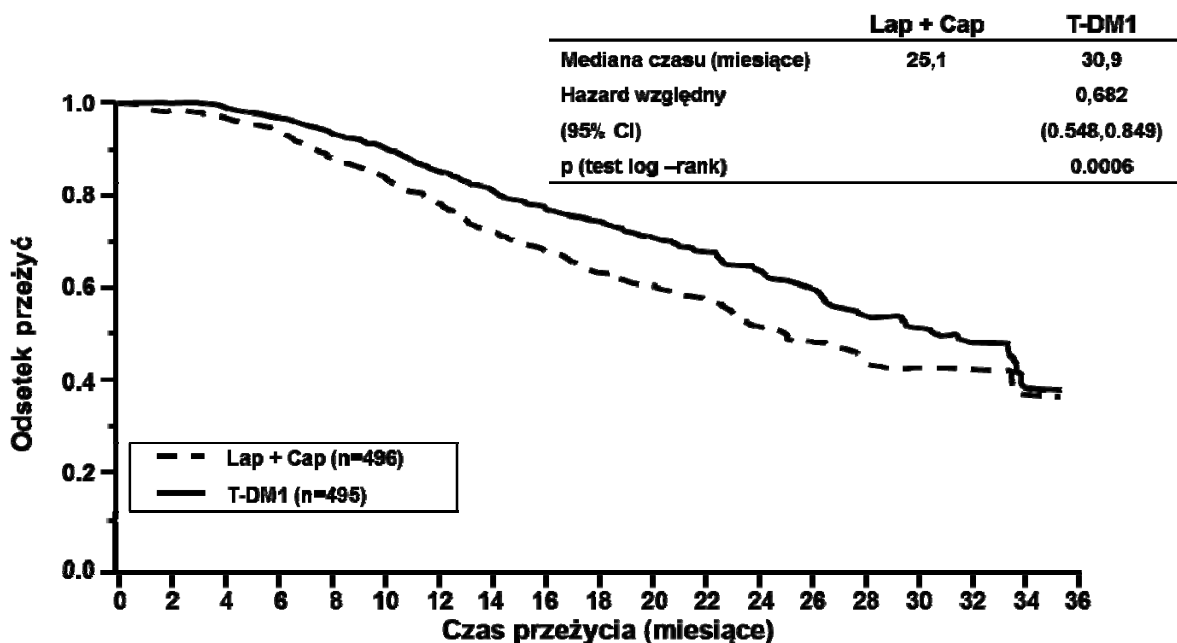
Liczba pacjentów narażonych:

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 emtanzyna; Lap: lapatynib; Cap: kapecytabina; IRC: independent review committee.

Hazard względny obliczono za pomocą stratyfikowanego modelu Cox'a wartość p za pomocą stratyfikowanego testu log-rank.

Rycina 2 Krzywa Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia



Liczba pacjentów narażonych:

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 emtanzyna; Lap: lapatynib; Cap: kapecytabina

Hazard względny obliczono za pomocą stratyfikowanego modelu Cox'a wartość p za pomocą stratyfikowanego testu log-rank.

W badaniu TDM4370g/BO21977 korzyść z terapii trastuzumabem emtanzyną wykazano zgodnie w większości określonych wcześniej podgrup, co potwierdza poprawność wyników w całej grupie chorych. W podgrupie pacjentów, u których w guzach nie stwierdzono ekspresji receptorów steroidowych (n = 426), hazardy względne PFS i OS wyniosły odpowiednio 0,56 (95% CI: 0,44; 0,72) i 0,75 (95% CI: 0,54; 1,03). Natomiast w podgrupie pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych (n = 426), hazardy względne PFS i OS wyniosły odpowiednio 0,72 (95% CI: 0,58; 0,91) i 0,62 (95% CI: 0,46; 0,85).

W podgrupie pacjentów z chorobą niemierzalną (n = 205) hazardy względne PFS i OS określone na podstawie niezależnego komitetu oceniającego wyniosły odpowiednio 0,91 (95% CI: 0,59; 1,42) i 0,96 (95% CI: 0,54; 1,68). Wśród pacjentów od 65 roku życia (n=138 w obu ramionach badania) względne współczynniki ryzyka HR czasu wolnego od progresji PFS oraz czasu całkowitego przeżycia (OS), ocenione retrospektywnie, wyniosły odpowiednio: 1,06 (95% CI : 0,68; 1,66) oraz 1,05 (95% CI: 0,58; 1,91). Dla chorych w wieku 65–74 lat (n =113) hazardy względne PFS i OS określone na podstawie niezależnego komitetu oceniającego wyniosły odpowiednio 0,88 (95% CI: 0,53; 1,45) oraz 0,74 (95% CI: 0,37; 1,47). Natomiast w przypadku pacjentów w wieku ≥ 75 lat hazardy względne PFS i OS określone na podstawie niezależnego komitetu oceniającego wyniosły odpowiednio 3,51 (95% CI: 1,22; 10,13) oraz 3,45 (95% CI: 0,94; 12,65). W podgrupie pacjentów w wieku ≥ 75 lat nie wykazano korzyści pod względem PFS ani OS, jednak grupa chorych była zbyt mała (n = 25), aby wyciągnąć ostateczne wnioski.

TDM4450g

W randomizowanym, wielośrodowym, otwartym badaniu II fazy oceniono wpływ trastuzumabu emtanzyny w porównaniu z terapią trastuzumabem i docetakselem u chorych na rozlanego HER2 dodatniego raka piersi, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii. Pacjentów losowo przydzielono do grupy z trastuzumabem emtanzyną stosowaną w dawce 3,6 mg/kg dożylnie co 3 tygodnie (n = 67) lub do ramienia z trastuzumabem podawanym dożylnie w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie podawanym co 3 tygodnie w dawce 6 mg/kg, w połączeniu z docetakselem w dawce 75 – 100 mg/m² podawanym dożylnie również co 3 tygodnie (n = 70).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) oceniany przez badaczy. Mediana PFS w ramieniu trastuzumabu z docetakselem wyniosła 9,2 miesiący w porównaniu z 14,2 miesiącami w ramieniu z trastuzumabem emtanzyną (HR = 0,59, p = 0,035), przy medianie czasu obserwacji wynoszącej około 14 miesięcy w obu ramionach. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 58,0% w ramieniu z trastuzumabem w połączeniu z docetakselem i 64,2% w ramieniu z trastuzumabem emtanzyną. Nie osiągnięto mediany czasu odpowiedzi u chorych stosujących trastuzumab emtanzynę, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła ona 9,5 miesiący.

TDM4374g

W otwartym, 1-ramiennym badaniu II fazy oceniono skuteczność trastuzumabu emtanzyny u pacjentów z opornym na leczenie, HER2 dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi. U wszystkich pacjentów wcześniej stosowano terapię skierowaną przeciw HER2 (trastuzumab i lapatynib) oraz chemioterapię (antracykliny, taksany i kapecytabinę) w ramach leczenia neoadiuwantowego, uzupełniającego, lub z powodu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Średnia liczba linii leczenia przeciwnowotworowego stosowanego wcześniej u pacjentów biorąc pod uwagę wszystkie wymienione sytuacje wyniosła 8,5 (zakres 5–19), a u chorych w ramach leczenia paliatywnego wyniosła 7,0 (zakres 3–17), biorąc pod uwagę wszystkie leki stosowane w terapii raka piersi.

Pacjentom (n = 110) podawano dożylnie trastuzumab emtanzynę w dawce 3,6 mg/kg co 3 tygodnie do czasu progresji nowotworu lub do osiągnięcia niedopuszczalnej toksyczności.

Przeprowadzono podstawową analizę skuteczności oceniając odsetek odpowiedzi całkowitych (ORR) na podstawie niezależnej opinii radiologicznej oraz określono czas trwania obiektywnej odpowiedzi. ORR wyniósł 32,7% (95% CI: 24,1; 42,1), odpowiedź na leczenie stwierdzono u 36 pacjentów, zarówno w ocenie niezależnego komitetu, jak i w ocenie badaczy. Nie osiągnięto mediany czasu

trwania odpowiedzi ocenianej przez niezależny komitet (95% CI; 4,6 miesiące do wartości nie do oszacowania).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego trastuzumab emtanzyna we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Trastuzumab emtanzynę należy podawać dożylnie. Nie przeprowadzono badań z innymi drogami podania.

Dystrybucja

Średnie maksymalne stężenie trastuzumabu emtanzyny w osoczu (C_{max}) u pacjentów biorących udział w badaniu TDM4370g/BO21977, u których dożylnie podawano dawkę 3,6 mg/kg masy ciała w odstępach co 3 tygodnie, wyniosło 83,4 (\pm 16,5) μ g/ml. Na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji objętość dystrybucji kompartmentu centralnego po dożylnym podaniu trastuzumabu emtanzyny wyniosła 3,13 l i była zbliżona do objętości osocza.

Metabolizm (trastuzumabu emtanzyny i DM1)

Trastuzumab emtanzyna ulega dekonjugacji, a następnie jest katabolizowany na zasadzie proteolizy w lizosomach komórek.

W badaniach dotyczących metabolizmu, przeprowadzonych w warunkach *in vitro* w mikrosomach ludzkiej wątroby, wykazano, że DM1, mała cząsteczka wchodząca w skład trastuzumabu emtanzyny, jest metabolizowana przede wszystkim przez CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP3A5. DM1 w warunkach *in vitro* nie hamował głównych enzymów cytochromu CYP 450. Stężenie metabolitów trastuzumabu emtanzyny: MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 oraz DM1 w ludzkim osoczu było małe. W badaniach *in vitro* DM1 był substratem glikoproteiny P (P-gp).

Wydalenie

Na podstawie wyników populacyjnej analizy farmakokinetycznej, przeprowadzonej w oparciu o dane chorych na HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi, u których dożylnie stosowano trastuzumab emtanzynę, stwierdzono, że klirens trastuzumabu emtanzyny wyniósł 0,68 l/dobę, a okres półtrwania ($t_{1/2}$) około 4 dni. Nie obserwowano kumulacji trastuzumabu emtanzyny po wielokrotnym podaniu wlewów dożylnych w odstępie 3-tygodniowym.

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej wykazano, że następujące czynniki miały istotnie statystyczny wpływ na farmakokinetykę trastuzumabu emtanzyny: masa ciała, stężenie albumin, suma najdłuższych wymiarów zmian targetowych ocenianych według kryteriów Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST), obecność zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2 w osoczu (ECD), wyjściowe stężenie trastuzumabu w surowicy i stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). Jednak mały wpływ tych czynników na aktywność trastuzumabu emtanzyny sugeruje, że nie będą one miały żadnego istotnego klinicznie wpływu na działanie trastuzumabu emtanzyny. Dodatkowo w analizie eksploratywnej wykazano, że wpływ czynników (parametrów nerkowych, rasy i wieku) na farmakokinetykę trastuzumabu połączonego z DM1 był niewielki i nie był klinicznie istotny. W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że metabolity trastuzumabu emtanzyny, w tym DM1, Lys-MCC-DM1 i MCC-DM1 są wydalane przede wszystkim z żółcią i w minimalnym stopniu z moczem.

Liniowość/nieliniowość farmakokinetyki

Trastuzumab emtanzyna wykazywał farmakokinetykę liniową po dożylnym podaniu w dawkach od 2,4 do 4,8 mg/kg w odstępach co 3 tygodnie; pacjenci, u których stosowano dawki \leq 1,2 mg/kg wykazywali większy klirens.

Pacjenci w podeszłym wieku

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej wykazano, że wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę trastuzumabu emtanzyny. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w farmakokinetyce trastuzumabu emtanzyny wśród pacjentów < 65 lat (n = 577), pacjentów w wieku 65 – 75 lat (n = 78) oraz pacjentów > 75 lat (n = 16).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie przeprowadzono badania oceniającego farmakokinetykę u pacjentów z niewydolnością nerek. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej stwierdzono, że klirens kreatyniny nie wpływa na farmakokinetykę trastuzumabu emtanzyny. Farmakokinetyka trastuzumabu emtanzyny u pacjentów z łagodną (klirens kreatyniny [Cl_{kr}] 60 – 89 ml/min, n = 254) lub umiarkowaną (Cl_{kr} 30 – 59 ml/min, n = 53) niewydolnością nerek była podobna do pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($Cl_{kr} \geq 90$ ml/min, n = 361). Dane farmakokinetyczne u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (Cl_{kr} 15 – 29 ml/min) są ograniczone (n = 1), w związku z tym nie można zaprezentować zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie przeprowadzono badania oceniającego farmakokinetykę u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Inne szczególne grupy pacjentów

Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że rasa nie ma wpływu na farmakokinetykę trastuzumabu emtanzyny. Większość pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny stanowiły kobiety, dlatego nie badano wpływu płci na farmakokinetykę trastuzumabu emtanzyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia i/lub farmakologia u zwierząt

Stosowanie trastuzumabu emtanzyny w dawce do 20 mg/kg i 10 mg/kg odpowiednio u szczurów i małp było dobrze tolerowane i przekładało się na dawkę DM1 = 2040 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ u obu gatunków zwierząt, co odpowiada w przybliżeniu dawce trastuzumabu emtanzyny stosowanej u ludzi. W badaniach nad toksycznością, przeprowadzonych zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej stwierdzono w obu modelach zwierzęcych częściowo lub całkowicie odwracalną toksyczność zależną od dawki, z wyjątkiem nieodwracalnego uszkodzenia aksonów obwodowych (które wystąpiło tylko u małp po stosowaniu dawki ≥ 10 mg/kg) i uszkodzenia czynności narządów układu rozrodczego (u szczurów w przypadku dawki 60 mg/kg). Najczęstszymi powikłaniami toksycznymi były: uszkodzenie wątroby (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) po stosowaniu dawki ≥ 20 mg/kg i ≥ 10 mg/kg, szpiku kostnego (małopłytkowość i leukopenia)/powikłania hematologiczne po dawce ≥ 20 mg/kg i ≥ 10 mg/kg oraz uszkodzenie organów limfopoezy po podaniu dawki ≥ 20 mg/kg i ≥ 3 mg/kg, odpowiednio u szczurów i małp.

Mutagenność

DM1 wykazywało działanie aneugeniczne lub klastogenne na jąderka komórek szpiku kostnego w badaniu przeprowadzonym w warunkach *in vivo* po podaniu pojedynczej dawki szczurom, która była porównywalna ze średnimi maksymalnymi stężeniami DM1, zmierzonymi u ludzi otrzymujących trastuzumab emtanzynę. DM1 nie wykazywał działania mutagennego *in vitro* w teście mutacji bakteryjnych (test Ames).

Zaburzenia płodności i efekt teratogeny

Nie przeprowadzono badań dedykowanych zagadnieniu płodności z użyciem trastuzumabu emtanzyny. Jednakże biorąc pod uwagę wyniki badań dotyczących ogólnej toksyczności u zwierząt, można oczekiwać szkodliwego wpływu produktu leczniczego na płodność.

Nie przeprowadzono badań ukierunkowanych na ocenę wpływu trastuzumabu emtanzyny na rozwój zarodka i płodu u zwierząt. Toksyczność trastuzumabu na rozwój stwierdzono w ramach praktyki klinicznej, chociaż nie stwierdzono jej w badaniach nieklinicznych. Ponadto, w badaniach

nieklinicznych wykazano toksyczność majtanzyny na rozwój, co sugeruje, że DM1, cytotoksyczny składnik trastuzumabu emtanzyny, będący pochodną majtanzyny, hamujący mikrotubule, będzie wykazywał podobne działanie teratogenne i potencjalnie embriotoksyczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas bursztynowy
Wodorotlenek sodu
Sacharoza
Polisorbat 20

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać ani nie rozcieńczać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Nie należy stosować 5% roztworu glukozy w celu przygotowania roztworu lub rozcieńczenia, ponieważ powoduje on agregację białek.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności przygotowanego roztworu

Przygotowany roztwór wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po jego sporządzeniu. Jeśli nie zostanie zużyty od razu, można go przechowywać do 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C, pod warunkiem, że roztwór został przygotowany w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach pełnej aseptyki. Po upływie tego czasu produkt leczniczy należy wyrzucić.

Okres ważności rozcieńczonego roztworu

Przygotowany roztwór produktu leczniczego Kadcyła, zawierający roztwór chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór chlorku sodu do infuzji o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%), jest trwały przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, pod warunkiem, że został przygotowany w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach pełnej aseptyki. Podczas przechowywania można zaobserwować cząsteczki, jeśli jako rozpuszczalnik wykorzystano 0,9% chlorek sodu (patrz punkt 6.6).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Kadcyła jest dostępny w fiolkach o pojemności 15 ml (100 mg) lub 20 ml (160 mg) wykonanych ze szkła typu I, zamkniętych szarym korkiem z gumy butylowej powlekanym warstwą fluoro-żywicy, zabezpieczonym aluminiowym uszczelnieniem z białym lub fioletowym plastikowym wieczkiem typu flip-off.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy przestrzegać właściwych technik aseptyki. Przygotowując produkt leczniczy należy stosować odpowiednie procedury dotyczące przygotowania chemioterapeutyków.

Przygotowany roztwór produktu leczniczego Kadcyła powinien być rozcieńczony w workach z polichlorku winylu (PVC) lub z poliolefiny bez lateksu i bez PVC.

Stosowanie wbudowanego filtra polietersulfonowego (PES) o średnicy porów 0,22 mikronów jest wymagane, jeśli koncentrat do infuzji jest rozcieńczany roztworem chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

W celu uniknięcia błędów medycznych ważne jest, aby sprawdzić etykietę fiolki, w celu upewnienia się, że przygotowanym produktem leczniczym jest Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), a nie produkt leczniczy Herceptin (trastuzumab).

Instrukcja rozpuszczania

- Fiolka zawierająca 100 mg trastuzumabu emtanzyny: przy użyciu jałowej igły powoli wprowadzić do fiolki 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań.
- Fiolka zawierająca 160 mg trastuzumabu emtanzyny: przy użyciu jałowej igły powoli wprowadzić do fiolki 8 ml jałowej wody do wstrzykiwań.
- Należy delikatnie obracać fiolką aż do całkowitego rozpuszczenia. Nie wstrząsać.

Przed podaniem przygotowany roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmiany barwy. Przygotowany roztwór nie powinien zawierać widocznych cząstek stałych, powinien być przezroczysty do lekko opalizującego. Przygotowany roztwór powinien być bezbarwny do jasnobrązowego. Nie należy używać przygotowanego roztworu, jeśli zawiera widoczne cząsteczki stałe, jest mętny lub przebarwiony.

Instrukcja rozcieńczania

Należy określić objętość rozpuszczanego roztworu przeliczając dawkę 3,6 mg trastuzumabu emtanzyny na 1kg masy ciała (patrz punkt 4.2):

$$\text{Objętość (ml)} = \frac{\text{Całkowita dawka przygotowana do podania} = (\text{masa ciała (kg)} \times \text{dawka (mg/kg)})}{20 \text{ (mg/ml, stężenie rozpuszczonego roztworu)}}$$

Odpowiednią ilość roztworu należy pobrać z fiolki i dodać do worka zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%) lub roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Nie należy stosować (5%) roztworu glukozy (patrz punkt 6.2). Roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%) można używać bez wbudowanego filtra polietersulfonowego (PES) o średnicy porów 0,22 µm. W przypadku użycia roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) wymagane jest zastosowanie wbudowanego filtra polietersulfonowego (PES) o średnicy porów 0,22 mikronów. Produkt należy podać natychmiast po przygotowaniu. Nie należy zamrażać ani wstrząsać produktu leczniczego podczas przechowywania.

Postępowanie z odpadami

Rozpuszczony produkt nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Niewykorzystaną dawkę produktu leczniczego należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczególne informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznych substancji czynnych

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Szwajcaria

Nazwa i adres wytwórcy produktu końcowego

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny (MAH) uzgodni zawartość i format materiałów edukacyjnych dotyczących produktu leczniczego Kadcyła oraz plan ich komunikacji z kompetentnymi narodowymi władzami przed wprowadzeniem produktu leczniczego Kadcyła w każdym Państwie Członkowskim.

Podmiot odpowiedzialny (MAH) równoległe z wprowadzeniem produktu Kadcyła do obrotu dostarczy zestaw materiałów edukacyjnych dla pracowników służby zdrowia do wszystkich pracowników służby zdrowia, którzy mogą przepisywać, wydawać lub podawać produkt Kadcyła i (lub) Herceptin. Zestaw materiałów edukacyjnych dla pracowników opieki zdrowotnej składa się z:

- Charakterystyki produktu leczniczego Kadcyła
- Informacji dla pracowników opieki zdrowotnej

Informacja dla pracowników opieki zdrowotnej powinna zawierać następujące główne elementy:

1. Produkty Kadcyła i Herceptin są dwoma różnymi produktami leczniczymi z różnymi substancjami czynnymi których nigdy nie można stosować zamiennie. Produkt leczniczy Kadcyła NIE jest odpowiednikiem produktu leczniczego Herceptin, ma inne właściwości, wskazania i dawkę do stosowania.
2. Produkt leczniczy Kadcyła jest koniugatem przeciwciała z lekiem chemicznym, który zawiera trastuzumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 przeciw HER2 i DM1 majtanzynoidowym inhibitorem mikrotubul.
3. Nie zastępować produktu leczniczego Kadcyła produktem leczniczym Herceptin ani z nim nie łączyć.
4. Nie podawać produktu leczniczego Kadcyła w połączeniu z chemioterapią
5. Nie podawać produktu leczniczego Kadcyła w dawce większej niż 3,6 mg/kg co 3 tygodnie
6. Jeżeli recepta na produkt leczniczy Kadcyła jest wypisana w formie elektronicznej, ważne jest upewnienie się, że przepisany lekiem jest trastuzumab emtanzyna a nie trastuzumab.
7. Zarówno nazwa własna Kadcyła i jego pełna nazwa międzynarodowa (trastuzumab emtanzyna) powinny być stosowane i potwierdzone w czasie przepisywania, przygotowania roztworu do wlewu i podawania leku Kadcyła pacjentom. Należy zweryfikować, że stosowanym lekiem jest lek o międzynarodowej nazwie trastuzumab emtanzyna.
8. W celu uniknięcia błędów medycznych ważne jest sprawdzenie charakterystyki produktu leczniczego, opakowania zewnętrznego i etykiety fiolki, w celu upewnienia się, że przygotowanym i podawanym produktem leczniczym jest Kadcyła a nie Herceptin.
9. Opis głównych różnic pomiędzy produktem leczniczym Kadcyła i produktem leczniczym Herceptin w zakresie wskazań, dawkowania, sposobu podawania i opakowania.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Złożenie danych dotyczących przeżycia całkowitego z badań rejestracyjnych gdy będą dostępne	listopad 2014
Złożenie raportu końcowego z badania klinicznego MARIANNE gdy będzie dostępny	kwiecień 2017
Złożenie raportu końcowego z badania klinicznego TH3RESA gdy będzie dostępny	sierpień 2016

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kadcyla 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trastuzumab emtanzyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Fiolka jednorazowego użytku zawiera 100 mg proszku do sporządzenia 5 ml koncentratu roztworu
trastuzumabu emtanzyny o stężeniu 20 mg/ml do infuzji po rozpuszczeniu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Kwas bursztynowy, wodorotlenek sodu, sacharoza, polisorbat 20.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka zawiera 100 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C)

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Kadcyla 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trastuzumab emtanzyna
Do podawania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podawania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
DAWEK**

100 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kadcyla 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trastuzumab emtanzyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Fiolka jednorazowego użytku zawiera 160 mg proszku do sporządzenia 8 ml koncentratu roztworu
trastuzumabu emtanzyny o stężeniu 20 mg/ml do infuzji po rozpuszczeniu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Kwas bursztynowy, wodorotlenek sodu, sacharoza, polisorbat 20.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka zawiera 160 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W
MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C)

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Kadcyla 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trastuzumab emtanzyna
Do podawania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podawania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
DAWEK**

160 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

Kadcyla 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji Kadcyla 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji trastuzumab emtanzyna

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kadcyla i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kadcyla
3. Jak stosować lek Kadcyla
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kadcyla
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Kadcyla i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Kadcyla

Lek Kadcyla zawiera substancję czynną o nazwie trastuzumab emtanzyna, składający się z dwóch połączonych ze sobą cząsteczek:

- trastuzumab - przeciwciało monoklonalne, które wiąże się wybiórczo z antygenem (białko docelowe) nazywanym receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2). HER2 występuje w dużych ilościach na powierzchni niektórych komórek rakowych i pobudza ich rozrost. Kiedy trastuzumab wiąże się z HER2, może hamować wzrost komórek rakowych i powodować ich śmierć.
- DM1 - substancja o działaniu przeciwnowotworowym, która staje się aktywna gdy lek Kadcyla znajdzie się w komórce nowotworowej.

W jakim celu stosuje się lek Kadcyla

Lek Kadcyla jest stosowany w leczeniu raka piersi u dorosłych pacjentów:

- jeśli na powierzchni komórek nowotworowych występuje wiele receptorów HER2 – lekarz zleci przeprowadzenie odpowiednich badań w tym kierunku
- wcześniej leczonych lekiem o nazwie trastuzumab oraz lekiem, zaliczanym do grupy taksanów
- z przerzutami nowotworowymi w okolicy piersi lub w innych narządach.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kadcyla

Kiedy nie stosować leku Kadcyla

- jeśli pacjent ma uczulenie na trastuzumab emtanzynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeżeli powyższa sytuacja dotyczy pacjenta nie należy stosować leku Kadcyła. W razie wątpliwości przed podaniem leku Kadcyła należy zapytać lekarza lub pielęgniarkę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Kadcyła należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła ciężka reakcja związana z wlewem trastuzumabu charakteryzująca się takimi objawami jak: zaczerwienienie skóry, dreszcze, gorączka, duszność, trudności w oddychaniu, szybkie bicie serca lub spadek ciśnienia krwi,
- pacjent przyjmuje leki rozrzedzające krew (np. warfarynę, heparynę).

Jeśli któraś z wymienionych wyżej sytuacji dotyczy pacjenta lub istnieją wątpliwości, należy zapytać o to lekarza lub farmaceutę przed podaniem leku Kadcyła.

Należy zwrócić uwagę na działania niepożądane

Lek Kadcyła może zwiększać nasilenie niektórych chorób lub powodować wystąpienie działań niepożądanych. Szczegółowe informacje dotyczące działań niepożądanych, na które należy zwracać uwagę, znajdują się w punkcie 4.

Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę o wystąpieniu któregokolwiek z podanych niżej ciężkich działań niepożądanych podczas stosowania leku Kadcyła:

- **Problemy z oddychaniem:** lek Kadcyła może powodować ciężkie problemy z oddychaniem, takie jak duszność (w czasie spoczynku lub występująca podczas jakiegokolwiek aktywności) i kaszel. Mogą to być objawy zapalenia płuc, które może mieć poważny przebieg, a nawet prowadzić do zgonu. Jeśli wystąpi choroba płuc lekarz może zakończyć terapię tym lekiem.
- **Problemy z wątrobą:** lek Kadcyła może powodować zapalenie lub uszkodzenie mięszu wątroby co może spowodować, że wątroba nie będzie funkcjonować prawidłowo. Stan taki może prowadzić do uwalniania do krwioobiegu zwiększonych ilości pewnych substancji (enzymów wątrobowych), w konsekwencji powodując zwiększone poziomy enzymów wątrobowych w badaniach krwi. W większości przypadków nie stwierdza się żadnych objawów klinicznych. Czasami może wystąpić zażółcenie skóry i białówek (żółtaczką). Lekarz zleci badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w trakcie terapii.

Rzadkim powikłaniem, które może wystąpić w wątrobie, jest tak zwany guzkowy przerost regeneracyjny (ang. NRH). Zaburzenie to powoduje zmianę struktury wątroby i może wpływać na jej funkcjonowanie. Z czasem może dojść do wystąpienia objawów, takich jak uczucie pełności lub wodobrzusza w wyniku gromadzenia się płynów lub krwawienia z nieprawidłowych naczyń krwionośnych przełyku lub odbytu.

- **Problemy z sercem:** lek Kadcyła może osłabić mięsień sercowy. Jeśli mięsień sercowy jest słaby, u pacjentów mogą wystąpić objawy, takie jak: duszność w czasie spoczynku lub czasie snu, ból w klatce piersiowej, obrzęk podudzi lub ramion, uczucie szybkiego lub nieregularnego bicia serca. Lekarz będzie kontrolować czynność serca przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w trakcie terapii. W razie zauważenia jakiegokolwiek z wymienionych wyżej objawów należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.
- **Reakcje związane z wlewem lub reakcje alergiczne:** lek Kadcyła może spowodować zaczerwienienie skóry, drgawki, gorączkę, trudności z oddychaniem, niskie ciśnienie tętnicze, przyspieszone tętno, nagły obrzęk twarzy, języka lub trudności z polykaniem podczas wlewu lub w pierwszym dniu po jego zakończeniu. Lekarz lub pielęgniarka będą kontrolować pacjenta w celu wykrycia działań niepożądanych. W przypadku wystąpienia reakcji wlew może zostać spowolniony lub przerwany i może zostać zastosowane leczenie objawowe. Wlew może być kontynuowany po ustąpieniu objawów.

- **Problemy z krwawieniem:** lek Kadcyła może powodować zmniejszenie liczby płytek krwi. Płytki krwi uczestniczą w procesie krzepnięcia krwi, zatem u pacjenta może wystąpić zasinienie lub nagłe krwawienie (np. z nosa lub dziąseł). Lekarz zleci regularne badania krwi w celu wykrycia zmniejszenia liczby płytek krwi. W razie zauważenia nagłego zasinienia lub krwawienia należy natychmiast poinformować o tym lekarza.
- **Problemy neurologiczne:** lek Kadcyła może uszkadzać nerwy. Pacjent może odczuwać mrowienie, ból, drętwienie, swędzenie, uczucie pełzania po skórze, klucia lub mrowienia w obrębie dłoni i stóp. Lekarz będzie kontrolował pacjenta w celu wykrycia powikłań neurologicznych.

Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę jeśli pacjent zauważy którekolwiek z wymienionych wyżej działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Ze względu na brak danych dotyczących skuteczności leku u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, nie zaleca się stosowania leku Kadcyła w tej grupie pacjentów.

Lek Kadcyła a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu:

- leków rozrzedzających krew, takich jak warfaryna;
- leków stosowanych w leczeniu zakażeń grzybiczych, takich jak ketokonazol, itraconazol lub worykonazol;
- antybiotyków stosowanych w leczeniu infekcji, takich jak klarytromycyna lub telitromycyna;
- leków w terapii zakażeń HIV, takich jak atazanawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir lub sakwinawir;
- leków stosowanych w leczeniu depresji, takich jak nefazodon.

Jeśli któraś z wymienionych wyżej sytuacji dotyczy pacjenta (lub istnieją związane z tym wątpliwości), należy zapytać o to lekarza lub farmaceutę przed podaniem leku Kadcyła.

Ciąża

Nie zaleca się stosowania leku Kadcyła u ciężarnych kobiet, gdyż lek ten może uszkodzić płód.

- Przed rozpoczęciem terapii lekiem Kadcyła pacjentka powinna poinformować lekarza, jeśli jest w ciąży, podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje zajść w ciążę.
- Podczas przyjmowania leku Kadcyła należy stosować skuteczne metody antykoncepcji w celu zapobiegnięcia zajścia w ciążę. Pacjenci powinni zapytać lekarza o najlepsze dla nich metody antykoncepcji.
- Skuteczną antykoncepcję należy również stosować przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku Kadcyła. Należy porozmawiać z lekarzem przed zakończeniem stosowania antykoncepcji.
- Chorzy mężczyźni lub ich partnerki również powinny stosować skuteczną antykoncepcję.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania leku Kadcyła, powinna o tym niezwłocznie poinformować lekarza.

Karmienie piersią

Pacjentki nie powinny karmić piersią w trakcie terapii lekiem Kadcyła oraz przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku Kadcyła. Nie wiadomo, czy składniki leku Kadcyła przenikają do mleka matki. W razie potrzeby należy skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Prawdopodobieństwo, że lek Kadcyła wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze, stosowanie narzędzi lub obsługę maszyn, jest małe. W przypadku wystąpienia zaczerwienienia skóry, dreszczy, gorączki, problemów z oddychaniem, niskiego ciśnienia tętniczego

lub przyspieszonego tętna (czyli reakcjami związanymi z wlewem), jak również zaburzeń widzenia, zmęczenia, bólu lub zawrotów głowy, nie należy prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze, używać narzędzi lub obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia wymienionych objawów.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Kadcyła

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Kadcyła

Lek Kadcyła jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w szpitalu lub przychodni:

- Lek jest podawany w kroplówce do żyły (wlew dożylny).
- Lek podawany jest raz na 3 tygodnie.

Dawkowanie

- Lek Kadcyła jest podawany w dawce 3,6 mg na kilogram masy ciała pacjenta. Lekarz obliczy odpowiednią dawkę leku dla pacjenta.
- Czas trwania pierwszego wlewu wynosi 90 minut. W tym czasie oraz przez co najmniej 90 minut po podaniu pierwszej dawki pacjent będzie obserwowany przez lekarza lub pielęgniarkę w celu wykrycia jakichkolwiek działań niepożądanych.
- Jeśli pierwszy wlew był dobrze tolerowany, wlew podczas kolejnej wizyty będzie trwał 30 minut. W tym czasie oraz przez co najmniej 30 minut po podaniu dawki pacjent będzie obserwowany przez lekarza lub pielęgniarkę w celu wykrycia jakichkolwiek działań niepożądanych.
- Łączna liczba wlewów będzie zależała od reakcji pacjenta na leczenie.
- W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji leczenia mniejszą dawką, opóźnieniu podania kolejnej dawki lub o zakończeniu terapii.

Pominięcie podania dawki leku Kadcyła

W przypadku pominięcia podania leku Kadcyła należy jak najszybciej umówić się na kolejną wizytę. Nie należy czekać do terminu kolejnej planowej wizyty.

Przerwanie stosowania leku Kadcyła

Nie należy przerywać stosowania leku bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z wymienionych poniżej ciężkich działań niepożądanych należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Bardzo częste (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- Lek Kadcyła może powodować zapalenie lub uszkodzenie komórek wątroby, co może prowadzić do zwiększenia poziomów enzymów wątrobowych we krwi. Jednak w większości przypadków zwiększenie poziomów enzymów wątrobowych podczas leczenia lekiem Kadcyła jest niewielkie, przemijające, nie powoduje jakichkolwiek objawów i nie wpływa na czynność wątroby.
- Niespodziewane zasinienie lub krwawienie (np. z nosa), które mogą być objawami zmniejszenia liczby płytek krwi.

- Mrowienie, ból, drętwienie, swędzenie, uczucie pełzania po skórze, klucia lub mrowienia w obrębie dłoni i stóp. Objawy te mogą wskazywać na uszkodzenie nerwów.

Częste (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób):

- Zaczerwienienie skóry, dreszcze, gorączka, trudności w oddychaniu, niskie ciśnienie tętnicze lub przyspieszone tętno w trakcie wlewu lub w ciągu 24 godzin po zakończeniu wlewu – są to reakcje nazywane reakcjami związanymi z wlewem.
- Mogą wystąpić problemy z sercem. U większości pacjentów nie występują objawy związane z problemami z sercem. Jeżeli występują objawy związane z sercem, można zaobserwować: kaszel, duszność w czasie spoczynku lub w trakcie snu na płaskim podłożu, ból w klatce piersiowej, obrzęk podudzi lub ramion, uczucie szybkiego lub nieregularnego bicia serca

Niezbyt częste (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób):

- Zapalenie płuc może powodować problemy z oddychaniem, takie jak duszność (w czasie spoczynku lub podczas wykonywania jakiejkolwiek aktywności), kaszel lub napady suchego kaszlu - są to objawy świadczące o zapaleniu płuc.
- Zażółcenie skóry i białkówki oczu (żółtaczką) - mogą być objawami ciężkiego uszkodzenia wątroby.
- Mogą wystąpić reakcje alergiczne i u większości pacjentów mają one łagodne objawy takie jak świąd lub uczucie ucisku w klatce piersiowej. W cięższych przypadkach mogą wystąpić: obrzęk twarzy lub języka, trudności w połykaniu lub oddychaniu

Jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych wyżej ciężkich działań niepożądanych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Pozostałe działania niepożądane

Bardzo częste

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (stwierdzone w badaniu krwi)
- wymioty
- biegunka
- suchość w jamie ustnej
- zakażenie układu moczowego
- zaparcia
- ból żołądka
- kaszel
- duszność
- zapalenie jamy ustnej
- dreszcze lub objawy grypopodobne
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi (stwierdzone w badaniu krwi)
- trudności w zasypianiu
- bóle mięśni lub stawów
- gorączka
- ból głowy
- wysypki skórne
- uczucie zmęczenia
- osłabienie

Częste

- zmniejszenie liczby białych krwinek (stwierdzone w badaniach krwi)
- suchość oczu, nadmierne łzawienie lub zaburzenie widzenia
- zaczerwienienie lub infekcja oczu
- niestrawność
- obrzęk ramion i podudzi
- krwawienie z dziąseł

- nadciśnienie tętnicze
- zawroty głowy
- zaburzenia smaku
- świąd
- zaburzenia pamięci
- łysienie
- zespół ręka-stopa (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa)
- zaburzenia paznokci

Niezbyt częste

- Lek Kadcyła może również powodować tak zwany guzkowy przerost regeneracyjny wątroby. Zaburzenie to zmienia strukturę mięszu wątroby. U pacjentów w wątrobie powstają liczne guzki, które mogą zmienić jej funkcjonowanie. Z czasem mogą wystąpić objawy, takie jak uczucie wzdęcia lub wodobrzusze wywołane gromadzeniem się płynu lub krwawieniem z nieprawidłowych naczyń krwionośnych przełyku lub odbytnicy.
- W przypadku wyciszczenia leku Kadcyła w miejscu wstrzyknięcia może wystąpić bolesność, zaczerwienie skóry lub obrzęk.

Jeśli u pacjenta wystąpi działanie niepożądane po zakończeniu terapii lekiem Kadcyła, należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę o wcześniejszym leczeniu lekiem Kadcyła.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kadcyła

Lek Kadcyła będzie przechowywany przez pracowników opieki zdrowotnej w szpitalu lub przychodni.

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na zewnętrznym opakowaniu kartonowym po literach EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Lek należy przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C – 8°C). Nie zamrażać.
- Przygotowany roztwór do infuzji jest stabilny do 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C. Po upływie tego okresu lek należy usunąć.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kadcyła?

- Substancją czynną leku jest trastuzumab emtanzyna.
- Każda fiolka jednorazowego użytku zawiera 100 mg proszku do sporządzenia 5 ml koncentratu roztworu trastuzumabu emtanzyny o stężeniu 20 mg/ml do infuzji.
- Każda fiolka jednorazowego użytku zawiera 160 mg proszku do sporządzenia 8 ml koncentratu roztworu trastuzumabu emtanzyny o stężeniu 20 mg/ml do infuzji.
- Pozostałe składniki to: kwas bursztynowy, wodorotlenek sodu (patrz punkt 2 Ważne informacje o niektórych składnikach leku Kadcyła), sacharoza i polisorbata 20.

Jak wygląda lek Kadcyła i co zawiera opakowanie?

- Lek Kadcyła to biały lub prawie biały liofilizowany proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji dostarczany w szklanej fiolce.
- Lek Kadcyła jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (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

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 Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Data ostatniej aktualizacji ulotki**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników opieki zdrowotnej:

W celu uniknięcia błędów medycznych ważne jest, aby sprawdzić etykietę fiołki, aby upewnić się, że przygotowanym produktem leczniczym jest Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), a nie Herceptin trastuzumab.

Lek Kadcyła powinien być rozpuszczany i rozcieńczany przez personel medyczny i podawany we wlewie dożylnym. Leku tego nie można podawać w szybkim wlewie ani bolusie.

Lek należy zawsze przechowywać w zamkniętym, oryginalnym opakowaniu w lodówce w temperaturze 2°C – 8°C. Roztwór fiołki leku Kadcyła rozpuszczony w wodzie do wstrzykiwań (nie dołączono) jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C i nie można go zamrażać.

Należy przestrzegać właściwych technik aseptyki. Przygotowując produkt leczniczy należy stosować odpowiednie procedury dotyczące przygotowania chemioterapeutyków.

Przygotowany roztwór produktu leczniczego Kadcyła powinien być rozcieńczony w workach z polichlorku winylu (PVC) lub z poliolefiny bez lateksu i bez PVC.

Stosowanie wbudowanego filtra polieterosulfonowego (PES) o średnicy porów 0,22 mikronów jest wymagane, jeśli koncentrat do infuzji rozcieńcza się roztworem chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Instrukcja rozpuszczania

- **Kadcyla 100 mg:** przy użyciu jałowej igły powoli wprowadzić 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań do fiolki zawierającej 100 mg trastuzumabu emtanzyny.
- **Kadcyla 160 mg:** przy użyciu jałowej igły powoli wprowadzić 8 ml jałowej wody do wstrzykiwań do fiolki zawierającej 160 mg trastuzumabu emtanzyny
- Należy delikatnie obracać fiolką aż do całkowitego rozpuszczenia leku. Nie wstrząsać.

Przed podaniem przygotowany roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmiany barwy. Przygotowany roztwór nie powinien zawierać widocznych cząstek stałych, powinien być przezroczysty do lekko opalizującego. Przygotowany roztwór powinien być bezbarwny do jasnobrązowego. Nie należy używać przygotowanego roztworu, jeśli jest mętny lub przebarwiony.

Należy usunąć niewykorzystane resztki produktu leczniczego. Rozpuszczony produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Instrukcja rozcieńczania

Należy określić objętość rozpuszczanego roztworu przeliczając dawkę 3,6 mg trastuzumabu emtanzyny na 1 kg masy ciała

$$\text{Objętość (ml)} = \frac{\text{Całkowita dawka przygotowana do podania} = (\text{masa ciała (kg)} \times \text{dawka (mg/kg)})}{20 \text{ (mg/ml, stężenie rozpuszczonego roztworu)}}$$

Odpowiednią ilość roztworu należy pobrać z fiolki i dodać do worka zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%) lub roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Nie należy stosować (5%) roztworu glukozy (patrz punkt 6.2) Roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%) można używać bez wbudowanego filtra polieterosulfonowego (PES) o średnicy porów 0,22 µm. W przypadku użycia chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) wymagane jest zastosowanie wbudowanego filtra polieterosulfonowego (PES) o średnicy porów 0,22 mikronów. Produkt należy podać natychmiast po przygotowaniu. Nie należy zamrażać ani wstrząsać produktu leczniczego podczas przechowywania. Jeśli roztwór rozcieńczano w warunkach aseptycznych, można przechowywać go przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C.