

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

Kadcyla 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka z proszkiem do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 100 mg koniugatu trastuzumab emtanzyna. Po rozpuszczeniu jedna fiolka z 5 mL roztworu zawiera 20 mg/ml koniugatu trastuzumab emtanzyna (patrz punkt 6.6).

Kadcyla 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka z proszkiem do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 160 mg koniugatu trastuzumab emtanzyna. Po rozpuszczeniu jedna fiolka z 8 mL roztworu zawiera 20 mg/ml koniugatu trastuzumab emtanzyna (patrz punkt 6.6).

Trastuzumab emtanzyna jest koniugatem przeciwciała z lekiem, który zawiera trastuzumab, humanizowane przeciwciało 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

Wczesne stadium raka piersi (EBC – Early Breast Cancer)

Produkt leczniczy Kadcyla, stosowany w monoterapii, jest wskazany w adiuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.

Rak piersi z przerzutami (MBC – Metastatic Breast Cancer)

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 taksoidem, 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 Kadcyła powinien być przepisywany przez lekarza i podawany w infuzji dożyłnej pod nadzorem personelu medycznego, który ma doświadczenie w leczeniu chorych na nowotwory (np. przygotowanego do leczenia reakcji alergicznych/anafilaktycznych na wlew oraz w warunkach zapewniających pełny i natychmiastowy dostęp do sprzętu niezbędnego do przeprowadzenia resuscytacji (patrz punkt 4.4)).

Pacjenci otrzymujący koniugat trastuzumab emtanzyna powinni mieć HER2-dodatniego raka - wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek $\geq 2,0$ w badaniu hybrydyzacji *in situ* (ISH) lub w badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH). 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 w podawaniu produktu leczniczego ważne jest, aby sprawdzić etykietę fiołki, w celu upewnienia się, że przygotowanym i podawanym produktem leczniczym jest Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), a nie inny produkt leczniczy zawierający trastuzumab (np. trastuzumab lub trastuzumab derukstekan).

Dawkowanie

Zalecaną dawką koniugatu trastuzumab emtanzyna jest 3,6 mg/kg masy ciała podawane w formie wlewu dożyłnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy).

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. Po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano przypadki opóźnionego uszkodzenia lub martwicy naskórka po wynaczynieniu (patrz punkt 4.4 i 4.8).

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

Szybkość wlewu koniugatu trastuzumab emtanzyna 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 koniugatem trastuzumab emtanzyna.

Czas trwania leczenia

Wczesne stadium raka piersi (EBC – Early Breast Cancer)

Pacjenci powinni otrzymywać leczenie łącznie przez 14 cykli, chyba, że nastąpi nawrót choroby lub niemożliwe do opanowania działania toksyczne.

Rak piersi z przerzutami (MBC – Metastatic Breast Cancer)

Pacjenci powinni otrzymywać leczenie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do opanowania działań toksycznych.

Modyfikacja dawki

Postępowanie w przypadku objawowych działań niepożądanych może wiązać się z okresowym przerwaniem terapii, zmniejszeniem dawki lub zakończeniem leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna, jak podano w wytycznych zawartych w tekście i tabelach 1. i 2.

Nie należy zwiększać dawki koniugatu trastuzumab emtanzyna 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

Modyfikacje dawki u pacjentów z EBC		
Działanie niepożądane	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
Małopłytkowość	Stopień 2.–3. w dniu wyznaczonego podania leku (25 000 do < 75 000/mm ³)	Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanzyna do czasu, gdy liczba płytek krwi zwiększy się do stopnia ≤ 1 . ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$), a następnie stosować dawkę na tym samym poziomie. Jeśli u pacjenta konieczne jest dwukrotne opóźnienie podania leku z powodu małopłytkowości, należy rozważyć zmniejszenie dawki o jeden poziom.
	Stopień 4. w dowolnym momencie < 25 000/mm ³	Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanzyna do czasu, gdy liczba płytek krwi zwiększy się do stopnia ≤ 1 . ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$), a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom.
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)	Stopień 2.-3. (> 3,0 do $\leq 20 \times \text{GGN}$ w dniu wyznaczonego podania leku)	Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanzyna do czasu, gdy AlAT zmniejszy się do stopnia ≤ 1 ., a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom.
	Stopień 4. (> $20 \times \text{GGN}$ w dowolnym momencie)	Zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna.
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	Stopień 2. (> 3,0 do $\leq 5 \times \text{GGN}$ w dniu wyznaczonego podania leku)	Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanzyna do czasu, gdy AspAT zmniejszy się do stopnia ≤ 1 ., a następnie stosować dawkę na tym samym poziomie.
	Stopień 3. (> 5 do $\leq 20 \times \text{GGN}$ w dniu wyznaczonego podania leku)	Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanzyna do czasu, gdy AspAT zmniejszy się do stopnia ≤ 1 ., a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom.
	Stopień 4. (> $20 \times \text{GGN}$ w dowolnym momencie)	Zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna.

Modyfikacje dawki u pacjentów z EBC		
Hiperbilirubinemia	TBILI > 1,0 do $\leq 2,0 \times$ GGN w dniu wyznaczonego podania leku	Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanazy do czasu, gdy stężenie bilirubiny całkowitej zmniejszy się do \leq 1,0 \times GGN, a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom.
	TBILI > 2 \times GGN w dowolnym momencie	Zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanazy.
Polekowe uszkodzenie wątroby (DILI)	Aminotransferazy w surowicy > 3 \times GGN i jednocześnie bilirubina całkowita > 2 \times GGN	Definitywnie zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanazy przy braku innej prawdopodobnej przyczyny wzrostu stężenia enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny, np. przerzutów do wątroby lub jednocześnie przyjmowanych leków.
Guzkowy przerost regeneracyjny (NRH)	Wszystkie stopnie nasilenia	Definitywnie zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanazy.
Zaburzenia czynności lewej komory serca	LVEF < 45%	Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanazy. Powtórzyć ocenę LVEF w ciągu 3 tygodni. Jeśli wartość LVEF < 45% potwierdzi się, zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanazy.
	LVEF 45% do < 50%, przy czym zmniejszenie wynosi ≥ 10 punktów procentowych względem wartości wyjściowej*	Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanazy. Powtórzyć ocenę LVEF w ciągu 3 tygodni. Jeśli LVEF nadal wynosi < 50% i nie wróciła do wartości mieszczących się w zakresie <10 punktów procentowych względem wartości wyjściowej, należy zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanazy.
	LVEF 45% do < 50%, przy czym zmniejszenie wynosi < 10 punktów procentowych względem wartości wyjściowej*	Kontynuować leczenie koniugatem trastuzumab emtanazy. Powtórzyć ocenę LVEF w ciągu 3 tygodni.
	LVEF $\geq 50\%$	Kontynuować leczenie koniugatem trastuzumab emtanazy.
Neuropatia obwodowa	Stopień 3.- 4.	Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanazy do czasu ustąpienia neuropatii obwodowej do stopnia ≤ 2 .
Niewydolność serca	Objawowa CHF, LVSD stopnia 3.- 4. lub niewydolność serca stopnia 3.- 4. lub niewydolność serca stopnia 2., której towarzyszy LVEF < 45%	Zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanazy.

Modyfikacje dawki u pacjentów z EBC		
Toksyczny wpływ na płuca	Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) lub zapalenie płuc	Definitywnie zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna.
Zapalenie płuc spowodowane radioterapią	Stopień 2.	Zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna, jeśli zdarzenie nie ustąpi pod wpływem standardowego leczenia.
	Stopień 3.– 4.	Zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna.

Modyfikacje dawki u pacjentów z MBC		
Działanie niepożądane	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
Małopłytkowość	Stopień 3. (25 000 do < 50 000/mm ³)	Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanzyna do czasu, gdy liczba płytek krwi zwiększy się do stopnia ≤ 1. (≥ 75 000/mm ³), a następnie stosować dawkę na tym samym poziomie.
	Stopień 4. (< 25 000/mm ³)	Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanzyna do czasu, gdy liczba płytek krwi zwiększy się do stopnia ≤ 1. (≥ 75 000/mm ³), a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom.
Zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT/AlAT)	Stopień 2. (> 2,5 do ≤ 5 × GGN)	Stosować dawkę na tym samym poziomie.
	Stopień 3. (> 5 do ≤ 20 × GGN)	Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanzyna do czasu, gdy AspAT/AlAT zmniejszy się do stopnia ≤ 2., a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom.
	Stopień 4. (> 20 × GGN)	Zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna.
Hiperbilirubinemia	Stopień 2. (> 1,5 do ≤ 3 × GGN)	Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanzyna do czasu, gdy stężenie bilirubiny całkowitej zmniejszy się do stopnia ≤ 1., a następnie stosować dawkę na tym samym poziomie.
	Stopień 3. (> 3 do ≤ 10 × GGN)	Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanzyna do czasu, gdy stężenie bilirubiny całkowitej zmniejszy się do stopnia ≤ 1., a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom.
	Stopień 4. (> 10 × GGN)	Zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna.

Modyfikacje dawki u pacjentów z MBC		
Polekowe uszkodzenie wątroby (DILI)	Aminotransferazy w surowicy > 3 x GGN i jednocześnie bilirubina całkowita > 2x GGN	Definitywnie zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna przy braku innej prawdopodobnej przyczyny wzrostu stężenia enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny, np. przerzutów do wątroby lub jednocześnie przyjmowanych leków.
Guzkowy przerost regeneracyjny (NRH)	Wszystkie stopnie nasilenia	Definitywnie zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna.
Zaburzenia czynności lewej komory serca	Objawowa CHF	Zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna.
	LVEF < 40%	Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanzyna. Powtórzyć ocenę LVEF w ciągu 3 tygodni. Jeśli wartość LVEF < 40% potwierdzi się, zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna.
	LVEF 40% do ≤ 45%, przy czym zmniejszenie wynosi ≥ 10 punktów procentowych względem wartości wyjściowej	Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanzyna. Powtórzyć ocenę LVEF w ciągu 3 tygodni. Jeśli wartość LVEF nie powróciła do wartości mieszczących się w zakresie 10 punktów procentowych od wartości wyjściowej, zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna.
	LVEF 40% do ≤ 45%, przy czym zmniejszenie wynosi < 10 punktów procentowych względem wartości wyjściowej	Kontynuować leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna. Powtórzyć ocenę LVEF w ciągu 3 tygodni.
	LVEF > 45%	Kontynuować leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna.
Neuropatia obwodowa	Stopień 3.-4.	Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanzyna do czasu ustąpienia neuropatii obwodowej do stopnia ≤ 2
Toksyczność płucna	Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) lub zapalenie płuc	Definitywnie zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna.

AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa, CHF = zastoinowa niewydolność serca, LVEF = frakcja wyrzutowa lewej komory, LVSD = zaburzenia czynności skurczowej lewej komory, TBILI = bilirubina całkowita, GGN = górna granica normy

* Przed rozpoczęciem leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna.

Opóźnienie lub pominięcie podania

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

Neuropatia obwodowa

Terapię koniugatem trastuzumab emtanzyna 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).

Szczególne populacje pacjentów

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. Jednak w przypadku chorych w wieku ≥ 65 lat analiza podgrupy 345 pacjentów z badania MO28231 wykazuje tendencję do częstszego występowania działań niepożądanych stopnia 3., 4. i 5., ciężkich działań niepożądanych i zdarzeń prowadzących do przerwania lub wstrzymania stosowania leku, ale z podobną częstością występowania działań niepożądanych stopnia 3. i wyższego sklasyfikowanych jako związane z lekiem.

Populacyjne dane farmakokinetyczne wskazują, że wiek nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę koniugatu trastuzumab emtanzyna (patrz punkt: 5.1 i 5.2).

Niewydolność 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.

Niewydolność wątroby

Nie wymaga się dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Trastuzumab emtanzyna nie był badany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Należy zachować ostrożność podczas terapii pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na znaną hepatotoksyczność zaobserwowaną w trakcie leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna (patrz sekcja 4.4 i 5.2).

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 raka piersi.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Kadcyla jest przeznaczony do podawania dożylnego. 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 i numer serii podawanego produktu powinny być czytelnie wpisane (lub określone) w dokumentacji pacjenta.

W celu uniknięcia błędów w podawaniu produktu leczniczego ważne jest, aby sprawdzić etykietę fiołki, w celu upewnienia się, że przygotowanym i podawanym produktem leczniczym jest Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), a nie inny produkt leczniczy zawierający trastuzumab (np. trastuzumab lub trastuzumab derukstekan).

Małopłytkowość

Małopłytkowość, czyli zmniejszenie liczby płytek krwi, była częstym powikłaniem obserwowanym w trakcie terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna i była najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia terapii, zmniejszenia dawki oraz wstrzymania leczenia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych częstość występowania oraz nasilenie małopłytkowości były większe u pacjentów pochodzenia azjatyckiego (patrz punkt 4.8).

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

Krwotok

W związku z leczeniem koniugatem trastuzumab emtanzyna zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych, w tym krwotoku w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i przewodu pokarmowego. Niektóre z tych zdarzeń związanych z krwawieniem zakończyły się zgonem. W niektórych spośród obserwowanych przypadków u pacjentów występowała małopłytkowość lub otrzymywali oni również leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne; w innych przypadkach nie stwierdzono znanych dodatkowych czynników ryzyka. Stosując te leki, należy zachować ostrożność i rozważyć dodatkowe monitorowanie, gdy ich jednoczesne użycie jest konieczne z przyczyn medycznych.

Hepatotoksyczność

W przeprowadzonych badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna wystąpiła hepatotoksyczność, przede wszystkim pod postacią bezobjawowego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (stopień 1.–4.; patrz punkt 4.8). Zwiększenie aktywności aminotransferaz było zasadniczo przemijające, osiągając największe nasilenie w 8. dobie po podaniu produktu leczniczego, a następnie obserwowano zmniejszenie do stopnia 1. lub ustąpienie tego efektu przed następnym cyklem. Stwierdzono również skumulowany wpływ na aminotransferazy (odsetek pacjentów z nieprawidłowościami dotyczącymi ALAT/AspAT w stopniu 1.–2. wzrastał w kolejnych cyklach).

W większości przypadków u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki koniugatu trastuzumab emtanzyna następowała poprawa w postaci zmniejszenia efektu do stopnia 1. lub powrotu do wartości prawidłowych (patrz punkt 4.8).

U pacjentów poddanych terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna obserwowano 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 podwyższoną aktywnością ALAT (np. w związku z przerzutami do wątroby) przed rozpoczęciem leczenia mogą być predysponowani do uszkodzenia wątroby i większego ryzyka wystąpienia toksyczności wątrobowej w stopniu 3.–5. lub wystąpienia podwyższonych wyników prób wątrobowych. Informacje dotyczące zmniejszania dawki lub zakończenia terapii w wyniku zwiększenia aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy przedstawiono w punkcie 4.2.

Przypadki guzkowego przerostu regeneracyjnego (NRH) wątroby rozpoznano, pobierając próbki biopsyjne wątroby u pacjentów leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna. Guzkowy przerost

regeneracyjny (NRH) jest rzadką chorobą wątroby charakteryzującą się rozległą, łagodną transformacją miąższu wątroby w małe guzki regeneracyjne; NRH może prowadzić do nadciśnienia wrotnego bez marskości. Rozpoznanie NRH można potwierdzić wyłącznie 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 koniugatem trastuzumab emtanzyna.

Koniugatu trastuzumab emtanzyna nie badano u pacjentów z aktywnością aminotransferaz w surowicy $> 2,5 \times \text{GGN}$ lub stężeniem bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times \text{GGN}$ przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku aktywności aminotransferaz w surowicy $> 3 \times \text{GGN}$ oraz jednocześnie stężenia bilirubiny całkowitej $> 2 \times \text{GGN}$ należy zakończyć terapię koniugatem trastuzumab emtanzyna. Rozpoczynając leczenie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Neurotoksyczność

W badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna wystąpiły przypadki neuropatii obwodowej, głównie stopnia 1. i w większości czuciowej. Pacjentów z MBC z neuropatią obwodową stopnia ≥ 3 . oraz pacjentów z EBC z neuropatią obwodową stopnia ≥ 2 . przed rozpoczęciem leczenia wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna u chorych z neuropatią obwodową stopnia 3. lub 4. należy tymczasowo przerwać do momentu ustąpienia objawów bądź zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 2 . Chorych należy regularnie monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i (lub) podmiotowych objawów neurotoksyczności.

Zaburzenia czynności lewej komory

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

Należy wykonywać standardowe badania oceniające czynność serca (echokardiogram lub wielobramkową angiografię radioizotopową, MUGA) przed rozpoczęciem leczenia a także w regularnych odstępach czasu (np. co trzy miesiące) w trakcie terapii. W przypadku wystąpienia dysfunkcji lewej komory serca należy odroczyć podanie kolejnej dawki lub zakończyć terapię (patrz punkt 4.2).

Do badań klinicznych włączano pacjentów z wyjściową wartością LVEF wynoszącą $\geq 50\%$. Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono chorych z zastoinową niewydolnością serca, ciężkimi, wymagającymi leczenia zaburzeniami rytmu serca, zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną dusznicą bolesną w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją lub z dusznością spoczynkową spowodowaną zaawansowaną chorobą nowotworową.

W badaniu obserwacyjnym (BO39807) w warunkach rzeczywistych z udziałem pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (MBC) z wyjściową wartością LVEF wynoszącą 40-49% obserwowano epizody spadku LVEF o > 10 punktów procentowych od wartości wyjściowej i/lub zastoinową niewydolność serca. Leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna u pacjentów z MBC ze zmniejszeniem LVEF można rozpocząć wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka; w trakcie leczenia należy dokładnie monitorować czynność serca w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.8).

Toksyczność płucna

W badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna obserwowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ILD), w tym zapalenia 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 koniugatem trastuzumab emtanzyna u pacjentów, u których rozpoznano ILD lub śródmiąższowe zapalenie płuc, z wyjątkiem zapalenia płuc po radioterapii w leczeniu adiuwantowym, kiedy to leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna należy definitywnie zakończyć w przypadku zdarzenia stopnia ≥ 3 . lub zdarzenia stopnia 2. niereagującego na standardowe leczenie (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z dusznością spoczynkową związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej, chorobami towarzyszącymi i u pacjentów otrzymujących jednocześnie radioterapię płuc może występować zwiększone ryzyko powikłań płucnych.

Reakcje związane z wlewem

Nie badano wpływu terapii koniugatu trastuzumab emtanzyna 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 koniugatem trastuzumab emtanzyna 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 koniugatem trastuzumab emtanzyna u pacjentów, u których przerwano leczenie trastuzumabem z powodu nadwrażliwości; nie zaleca się stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna 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 koniugatu trastuzumab emtanzyna 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 koniugatem trastuzumab emtanzyna.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Wynaczynienie koniugatu trastuzumab emtanzyna podczas wstrzyknięcia dożylnego może spowodować miejscowy ból. Wyjątkowo mogą wystąpić przypadki nasilonych zmian w obrębie tkanek i martwica naskórka. Jeśli dojdzie do wynaczynienia, infuzję należy natychmiast zakończyć, a pacjenta należy regularnie badać, ponieważ martwica może wystąpić w ciągu kilku dni lub kilku tygodni po infuzji.

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 koniugatu trastuzumab emtanzyna, jest metabolizowany przede wszystkim przez enzym CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP3A5. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, klarytromycyny, atazanawiru, indynawiru, nefazodonu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny i worykonazolu) z koniugatem trastuzumab emtanzyna, 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 koniugatu trastuzumab emtanzyna, aż do momentu usunięcia inhibitorów CYP3A4 z krążenia (około 3 czasy półtrwania inhibitorów). Natomiast jeżeli jednocześnie stosuje się silny inhibitor CYP3A4, a terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna 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 koniugatem trastuzumab emtanzyna oraz przez 7 miesięcy po podaniu ostatniej dawki koniugatu trastuzumab emtanzyna. Mężczyźni lub ich partnerki powinni również stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna u kobiet w ciąży. Trastuzumab, składnik koniugatu trastuzumab emtanzyna, 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 powiązanym związkiem chemicznym tej samej klasy majtanzynoidu co DM1, sugerują, że DM1, cytotoksyczny składnik koniugatu trastuzumab emtanzyna, hamujący mikrotubule, może wykazywać działanie teratogenne i potencjalnie embriotoksyczne (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna 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 koniugatem trastuzumab emtanzyna, 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 koniugatem trastuzumab emtanzyna. Pacjentki mogą rozpocząć karmienie piersią po 7 miesiącach od zakończeniu leczenia.

Płodność

Nie przeprowadzono badań z zakresu zaburzeń płodności i toksyczności rozwoju u chorych leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Trastuzumab emtanzyna wywiera niewielki wpływ 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 (zaczerwienienie twarzy, napady dreszczy, gorączka, duszność, niskie ciśnienie krwi, świszczący oddech, skurcz oskrzeli lub częstoskurcz) nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna oceniono w badaniach klinicznych u 2 611 pacjentów z rakiem piersi. W populacji biorącej udział w tych badaniach:

- najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (u > 0,5% pacjentów) były krwawienia, gorączka, małopłytkowość, duszność, ból brzucha, bóle mięśniowo-szkieletowe i wymioty
- najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem koniugatu trastuzumab emtanzyna ($\geq 25\%$) były: nudności, zmęczenie, bóle mięśniowo-szkieletowe, krwotok, ból głowy, zwiększenie aktywności aminotransferaz, małopłytkowość i neuropatia obwodowa. Większość zgłoszonych działań niepożądanych było w 1. lub 2. stopniu nasilenia toksyczności.
- najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi w stopniu ≥ 3 . według kategorii (ang. NCI-CTCAE) National Cancer Institute –Common Terminology Criteria for Adverse Events były małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferaz, niedokrwistość, neutropenia, zmęczenie i hipokaliemia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u 2 611 pacjentów leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna, przedstawiono w tabeli 3. 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 3 Tabelaryczna lista działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna w badaniach klinicznych

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	Bezsensowność		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zaburzenia układu nerwowego	neuropatia obwodowa, ból głowy	zawroty głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia pamięci	
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		śródmiażdżowe 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	zwiększenie aktywności aminotransferaz	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	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	obrzęki obwodowe, dreszcze	wynacznienie w miejscu iniekcji
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		reakcje związane z wlewem	zapalenie płuc spowodowane radioterapią

W tabeli 3 przedstawiono zbiorcze dane z całego okresu leczenia w badaniach z MBC (N= 1871; mediana liczby cykli leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna wyniosła 10) oraz w badaniu KATHERINE (N=740; mediana liczby cykli leczenia wyniosła 14).

Opis wybranych działań niepożądanych

Małopłytkowość

Małopłytkowość (zmniejszenie liczby płytek krwi), wystąpiła u 24,9 % pacjentów z MBC w badaniach klinicznych z koniugatem trastuzumab emtanzyna i była najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia terapii (2,6 %). W badaniach klinicznych dotyczących

koniugatu trastuzumab emtanzyna małopłytkowość zgłoszono u 28,5% pacjentów z EBC, przy czym było to najczęściej zgłaszane działanie niepożądane wszystkich stopni oraz stopnia ≥ 3 . jak również było to najczęstsze działanie niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia (4,2%), tymczasowego przerwania leczenia i zmniejszenia dawki. U większości pacjentów małopłytkowość wystąpiła w 1. lub 2. stopniu nasilenia ($\geq 50\ 000/\text{mm}^3$) osiągając nadir w 8. dobie i zazwyczaj dochodziło do zmniejszenia stopnia nasilenia do 0 lub 1. ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$) przed podaniem następnej 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. ($< 50\ 000/\text{mm}^3$) wyniosła 8,7% u pacjentów z MBC poddanych terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna oraz 5,7% u pacjentów z EBC. Modyfikacje dawki w przypadku małopłytkowości, patrz punkty 4.2 i 4.4.

Krwotok

W badaniach klinicznych dotyczących koniugatu trastuzumab emtanzyna zdarzenia związane z krwotokiem zgłoszono u 34,8% pacjentów z MBC. Częstość występowania ciężkich przypadków zdarzeń krwotocznych (stopnia ≥ 3 .) wyniosła 2,2%. Zdarzenia krwotoczne zgłoszono u 29% pacjentów z EBC, a częstość występowania ciężkich przypadków zdarzeń krwotocznych (stopnia ≥ 3 .) wyniosła 0,4%, w tym jedno zdarzenie stopnia 5. W niektórych obserwowanych przypadkach u pacjentów występowała małopłytkowość lub otrzymywali oni także leki przeciwzakrzepowe lub przeciwpłytkowe; w innych przypadkach nie stwierdzono znanych dodatkowych czynników ryzyka. Zarówno w przypadku MBC, jak i EBC obserwowano przypadki krwawień zakończone zgonem.

Zwiększenie stężenia aminotransferaz (AspAT/AlAT)

W badaniach klinicznych podczas terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna występowało zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (stopień 1. – 4.) (patrz punkt 4.4), które było na ogół przemijające. Obserwowano kumulacyjny efekt koniugatu trastuzumab emtanzyna na aminotransferazy, który zazwyczaj ustępował po zakończeniu leczenia. Zwiększenie aktywności aminotransferaz wystąpiło u 24,2 % pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z MBC. Zwiększenie stężenia aminotransferaz AspAT i AlAT w stopniu 3. lub 4. stwierdzono odpowiednio u 4,2% i 2,7 % pacjentów z MBC; najczęściej powikłanie to występowało w pierwszych cyklach (1. – 6.). Zwiększenie aktywności aminotransferaz zgłaszano u 32,4% pacjentów z EBC. Zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych stopnia 3. i 4. zgłaszano u 1,5% pacjentów z EBC. 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 koniugat trastuzumab emtanzyna (AUC), maksymalnym stężeniem koniugatu trastuzumab emtanzyna 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 2,2% pacjentów z przerzutowym rakiem piersi biorących udział w badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna. W większości przypadków zmniejszenie LVEF było bezobjawowe w stopniu 1. lub 2. Toksyczność w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 0,4% pacjentów z przerzutowym rakiem piersi. W badaniu obserwacyjnym (BO39807) stwierdzono, że u około 22% (7 z 32) pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (MBC), u których rozpoczęto leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna przy wartości wyjściowej LVEF 40-49%, występowały zmniejszenie wartości LVEF o >10 punktów procentowych od wartości wyjściowej i/lub zastoinowa niewydolność serca; u większości tych pacjentów występowały inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Dysfunkcja lewej komory wystąpiła u 3,0% pacjentów z EBC, przy czym u 0,5% pacjentów była to dysfunkcja stopnia 3. lub 4. Informacje na temat modyfikacji dawki w przypadku zmniejszenia wartości LVEF znajdują się w Tabeli 2 w punkcie 4.2 i w punkcie 4.4.

Neuropatia obwodowa

Neuropatia obwodowa, głównie stopnia 1. i w większości czuciowa, była obserwowana w badaniach klinicznych dotyczących koniugatu trastuzumab emtanzyna. U pacjentów z MBC ogólna częstość występowania neuropatii obwodowej wynosiła 29,0% oraz 8,6% w przypadku zdarzeń stopnia ≥ 2 . U pacjentów z EBC ogólna częstość występowania wynosiła 32,3% i 10,3% w przypadku zdarzeń stopnia ≥ 2 .

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 4,0% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z MBC z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna, w tym zgłoszono sześć przypadków nasilenia toksyczności w stopniu 3. i żadnych przypadków w stopniu 4. Reakcje związane z wlewem zgłoszono u 1,6% pacjentów z EBC, przy czym nie zgłoszono żadnych zdarzeń stopnia 3. lub 4. Reakcje związane z wlewem ustępowały w ciągu kilku godzin do doby po przerwaniu infuzji. W badaniach klinicznych nie obserwowano zależności 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 z MBC leczonych w badaniach klinicznych z koniugatem trastuzumab emtanzyna, z jednym przypadkiem toksyczności 3. i jednym przypadkiem 4. stopnia. Nadwrażliwość zgłoszono u 2,7% pacjentów z EBC, przy czym zdarzenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 0,4% pacjentów. Większość reakcji nadwrażliwości miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępowała po zakończeniu leczenia. Modyfikacje dawki w przypadku reakcji nadwrażliwości, patrz punkty 4.2 i 4.4.

Immunogenność

W wyniku stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna, tak jak w przypadku stosowania wszystkich leków będących produktami białkowymi, istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji immunologicznej. Zbadano 1243 pacjentów biorących udział w siedmiu badaniach klinicznych w wielu punktach czasowych, aby określić obecność przeciwciał przeciwlekowych (ADA) skierowanych przeciw koniugatowi trastuzumab emtanzyna. U 5,1% (63/1243) pacjentów po podaniu koniugatu trastuzumab emtanzyna stwierdzono pozytywny wynik badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciw koniugatowi trastuzumab emtanzyna w jednym lub więcej punktów czasowych. W badaniach fazy I i fazy II 6,4% (24/376) pacjentów uzyskało dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko koniugatowi trastuzumab emtanzyna. W badaniu EMILIA (TDM4370g/BO21977) 5,2% (24/466) pacjentów uzyskało dodatni wynik testów na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko koniugatowi trastuzumab emtanzyna, a u 13 z nich stwierdzono również obecność przeciwciał neutralizujących. W badaniu KATHERINE (BO27938) u 3,7% (15/401) pacjentów odnotowano dodatni wynik badań na obecność przeciwciał przeciwko koniugatowi trastuzumab emtanzyna, z czego 5 pacjentów uzyskało także dodatni wynik na obecność przeciwciał neutralizujących. Ze względu na małą częstość występowania ADA, nie można wyciągnąć wniosków dotyczących wpływu przeciwciał przeciwko koniugatowi trastuzumab emtanzyna na farmakokinetykę, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność koniugatu trastuzumab emtanzyna.

Wynaczynienie

W badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna obserwowano reakcje po wynaczynieniu. Były one zazwyczaj łagodne lub umiarkowane 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. Po wprowadzeniu produktu do obrotu wyjątkowo obserwowano przypadki uszkodzenia lub martwicy naskórka w przypadku wynaczynienia, występujące w ciągu kilku dni lub tygodni po infuzji. Nie ustalono do tej pory swoistego leczenia w przypadku wynaczynienia koniugatu trastuzumab emtanzyna (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W tabelach 4 i 5 przedstawiono zestawienie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych zaobserwowanych u pacjentów leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna w badaniu klinicznym TDM4370g/BO21977/EMILIA i w badaniu BO27938/KATHERINE.

Tabela 4 Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które wystąpiły u pacjentów leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna w badaniu klinicznym TDM4370g/BO21977/EMILIA

Parametr	Trastuzumab emtanzyna (N=490)		
	Wszystkie stopnie łącznie (%)	Stopień 3. (%)	Stopień 4. (%)
Wątrobowe			
Hiperbilirubinemia	21	<1	0
Zwiększenie aktywności AspAT	98	8	<1
Zwiększenie aktywności AlAT	82	5	<1
Hematologiczne			
Małopłytkowość	85	14	3
Niedokrwistość	63	5	1
Neutropenia	41	4	<1
Potas			
Hipokaliemia	35	3	< 1

Tabela 5 Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które wystąpiły u pacjentów leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna w badaniu klinicznym BO27938/KATHERINE

Parametr	Trastuzumab emtanzyna (N=740)		
	Wszystkie stopnie łącznie (%)	Stopień 3. (%)	Stopień 4. (%)
Wątrobowe			
Hiperbilirubinemia	11	0	0
Zwiększenie aktywności AspAT	79	<1	0
Zwiększenie aktywności AlAT	55	<1	0
Hematologiczne			
Małopłytkowość	51	4	2
Niedokrwistość	31	1	0
Neutropenia	24	1	0
Potas			
Hipokaliemia	26	2	<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.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów
Lecniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C

4.9 Przedawkowanie

Nie poznano dotychczas antidotum do stosowania w przypadku przedawkowania koniugatu trastuzumab emtanzyna. 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 koniugatu trastuzumab emtanzyna wystąpiła głównie małopłytkowość. Stwierdzono jeden zgon, w przypadku którego pacjentowi nieprawidłowo podano koniugat trastuzumab emtanzyna w dawce 6 mg/kg. Pacjent zmarł 3 tygodnie po przedawkowaniu; nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem koniugatu trastuzumab emtanzyna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory HER2, kod ATC: L01FD03

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 koniugatu trastuzumab emtanzyna 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 koniugatu trastuzumab emtanzyna, 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 taksony i alkaloidy *vinca*.
- 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

Wczesne stadium raka piersi (EBC – Early Breast Cancer)

BO27938 (KATHERINE)

BO27938 (KATHERINE) było randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym badaniem z udziałem 1486 pacjentów z HER2-dodatnim, wczesnym rakiem piersi z obecnością resztkowego raka inwazyjnego (pacjenci, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR)) w piersi i (lub) pachowych węzłach chłonnych po zakończeniu systemowego leczenia przedoperacyjnego obejmującego chemioterapię i leczenie ukierunkowane na HER2. Pacjenci mogli wcześniej otrzymywać więcej niż jedną terapię ukierunkowaną na HER2. Jednocześnie z badanym leczeniem pacjenci otrzymywali radioterapię i (lub) terapię hormonalną, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi. Konieczne było dostarczenie próbek guza piersi w celu potwierdzenia nadmiernej ekspresji HER2 definiowanej jako wynik 3+ w oznaczeniu metodą IHC lub stosunek amplifikacji genu $\geq 2,0$ określany metodą ISH w laboratorium centralnym. Pacjenci byli losowo przydzielani (w stosunku 1:1) do leczenia trastuzumabem lub koniugatem trastuzumab emtanzyna. Randomizacja była stratyfikowana pod względem stopnia zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania (operacyjny lub nieoperacyjny), statusu receptorów hormonalnych, przedoperacyjnej terapii ukierunkowanej na HER2 (trastuzumab, trastuzumab plus dodatkowy(e) lek(i) ukierunkowany(e) na HER2) oraz pod względem wyniku badania histopatologicznego węzłów chłonnych ocenianych po zakończeniu terapii przedoperacyjnej.

Koniugat trastuzumab emtanzyna podawano dożylnie w dawce 3,6 mg/kg mc. w 1. dniu 21-dniowego cyklu. Trastuzumab podawano dożylnie w dawce 6 mg/kg mc. w 1. dniu 21-dniowego cyklu. Pacjenci byli leczeni koniugatem trastuzumab emtanzyna lub trastuzumabem łącznie przez 14 cykli, chyba że nastąpił nawrót choroby, wycofanie zgody na udział w badaniu lub niemożliwe do zaakceptowania działania toksyczne, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpiło jako pierwsze. Pacjenci, u których odstawiono koniugat trastuzumab emtanzyna mogli do końca przewidzianego czasu trwania badania wynoszącego maksymalnie 14 cykli stosować terapię ukierunkowaną na HER2 trastuzumabem, jeśli było to właściwe z uwagi na ewentualne działanie toksyczne i ocenę badacza.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. Invasive Disease-Free Survival, IDFS). IDFS definiowano jako czas od daty randomizacji do pierwszego wystąpienia nawrotu inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie, miejscowego lub regionalnego nawrotu inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie, nawrotu odległego, wystąpienia inwazyjnego raka piersi po przeciwnej stronie lub zgonu z dowolnej przyczyny. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały: IDFS, z uwzględnieniem zdarzenia - drugi pierwotny nowotwór niebędący rakiem piersi, przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival, DFS), przeżycie całkowite (OS) oraz odstęp pomiędzy randomizacją a nawrotem odległym (ang. distant recurrence-free interval (DRFI)).

Dane demograficzne pacjentów i wyjściowe charakterystyki guza były zrównoważone między grupami terapeutycznymi. Mediana wieku pacjentów wyniosła około 49 lat (zakres 23-80 lat), 72,8% pacjentów było rasy białej, 8,7% było rasy żółtej, a 2,7% było rasy czarnej lub zaliczali się do Afroamerykanów. W badaniu uczestniczyło 5 mężczyzn; 3 mężczyzn było włączonych do ramienia z trastuzumabem, 2 - do ramienia z koniugatem trastuzumab emtanzyna. 22,5% pacjentów zostało włączonych do badania w Ameryce Północnej, 54,2% w Europie, a 23,3% w pozostałych regionach świata. Cechy prognostyczne guzów, obejmujące obecność lub brak receptorów hormonalnych (obecność: 72,3%, brak: 27,7%), stopnia zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania (guz nieoperacyjny: 25,3%, guz operacyjny: 74,8%) oraz stan węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym po zakończeniu terapii przedoperacyjnej (zajęcie węzłów chłonnych: 46,4%, brak zajęcia węzłów chłonnych lub brak oceny: 53,6%) były podobne w obu ramionach badania.

Większość pacjentów (76,9%) otrzymywała wcześniej chemioterapię neoadiuwantową zawierającą antracykliny. 19,5% pacjentów oprócz trastuzumabu otrzymywało inny lek ukierunkowany na HER2,

jako składnik terapii neoadiuwantowej; 93,8% spośród tych pacjentów otrzymywało pertuzumab. Wszyscy pacjenci otrzymali taksoidy jako składową terapii neoadiuwantowej.

U pacjentów otrzymujących koniugat trastuzumab emtanzyna obserwowano klinicznie znaczącą i statystycznie znamienne poprawę w IDFS w porównaniu z pacjentami leczonymi trastuzumabem (HR = 0,50, 95% CI [0,39; 0,64], $p < 0,0001$). Szacunkowy odsetek IDFS po 3 latach wyniósł 88,3% w por. z 77,0% odpowiednio w grupie otrzymującej koniugat trastuzumab emtanzyna i w grupie trastuzumabu. Patrz Tabela 6 i Rycina 1.

Tabela 6 Podsumowanie skuteczności w badaniu BO27938 (KATHERINE)

	Trastuzumab N = 743	Trastuzumab emtanzyna N = 743
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)³		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	165 (22,2%)	91 (12,2%)
HR [95% CI]	0,50 [0,39; 0,64]	
wartość p (logarytmiczny test rang, bez stratyfikacji)	<0,0001	
Odsetek braku zdarzeń w okresie 3 lat ² , % [95% CI]	77,02 [73,78; 80,26]	88,27 [85,81; 90,72]
Drugorzędowe punkty końcowe¹		
Przeżycie całkowite (OS)		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	56 (7,5%)	42 (5,7%)
HR [95% CI]	0,70 [0,47; 1,05]	
wartość p (logarytmiczny test rang, bez stratyfikacji)	0,0848	
Odsetek przeżycia w okresie 5 lat ² , % [95% CI]	86,8 [80,95; 92,63]	92,1 [89,44; 94,74]
IDFS, z uwzględnieniem zdarzenia - drugi pierwotny nowotwór niebędący rakiem piersi³		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	167 (22,5%)	95 (12,8%)
HR [95% CI]	0,51 [0,40; 0,66]	
wartość p (logarytmiczny test rang, bez stratyfikacji)	<0,0001	
Odsetek braku zdarzeń w okresie 3 lat ² , % [95% CI]	76,9 [73,65; 80,14]	87,7 [85,18; 90,18]
Przeżycie wolne od choroby (DFS)³		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	167 (22,5%)	98 (13,2%)
HR [95% CI]	0,53 [0,41; 0,68]	
wartość p (logarytmiczny test rang, bez stratyfikacji)	<0,0001	
Odsetek braku zdarzeń w okresie 3 lat ² , % [95% CI]	76,9 [73,65; 80,14]	87,41 [84,88; 89,93]
Odstęp między randomizacją a nawrotem odległym (DRFI)³		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	121 (16,3%)	78 (10,5%)
HR [95% CI]	0,60 [0,45; 0,79]	
wartość p (logarytmiczny test rang, bez stratyfikacji)	0,0003	
Odsetek braku zdarzeń w okresie 3 lat ² , % [95% CI]	83,0 [80,10; 85,92]	89,7 [87,37; 92,01]

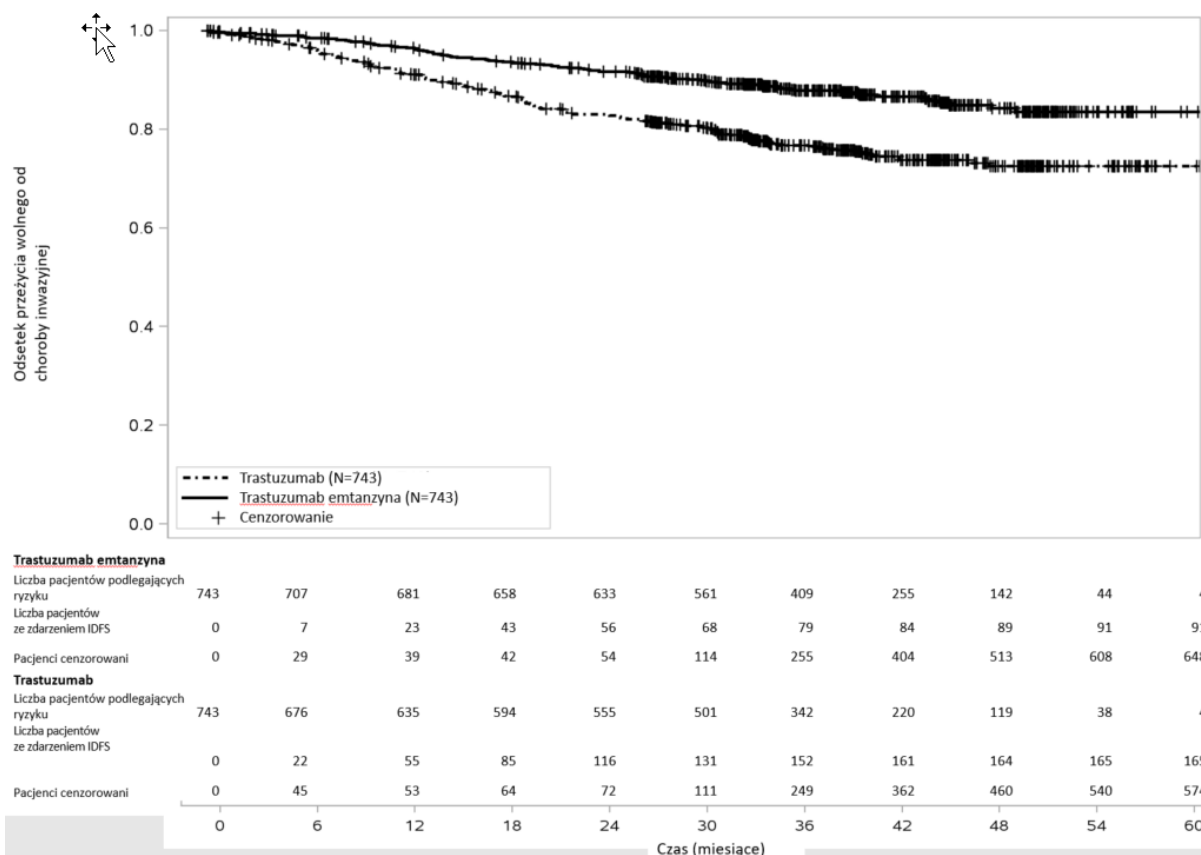
Dane z pierwszej analizy etapowej z 25 lipca 2018

Klucz do skrótów (Tabela 6): HR: współczynnik ryzyka; CI: przedziały ufności,

1. W przypadku IDFS i OS zastosowano hierarchiczne testowanie hipotez.

2. Odsetek braku zdarzeń w okresie 3 lat i odsetek 5-letniego przeżycia pochodzą z estymatorów Kaplana-Meiera
3. Te drugorzędowe punkty końcowe nie zostały skorygowane pod względem różnorodności.

Rycina 1 Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca przeżycie wolne od choroby inwazyjnej w badaniu KATHERINE



W badaniu KATHERINE korzyści z leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna w odniesieniu do IDFS obserwowano spójnie we wszystkich określonych wcześniej podgrupach poddanych ocenie, potwierdzając uzyskany wynik ogólny.

Rak piersi z przerzutami (MBC – Metastatic Breast Cancer)

TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

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 taksoidem, 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 receptora HER2 określany na 3+ za pomocą IHC lub przeprowadzając badanie amplifikacji genu z użyciem ISH. Grupy w badaniu 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 koniugatem trastuzumab emtanzyna 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 koniugatu trastuzumab emtanzyna z terapią lapatynibem w połączeniu z kapecytabiną. Do dwóch ramion badania z koniugatem trastuzumab emtanzyna 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 7 i ryc.2 do 3).

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 (współczynnik ryzyka HR 0,796 (0,667, 0,951); wartość p=0,0121).

Tabela 7 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
Współczynnik ryzyka (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
Współczynnik ryzyka (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
Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	0,658 (0,560, 0,774)	
p (test log-rank*)	< 0,0001	
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)

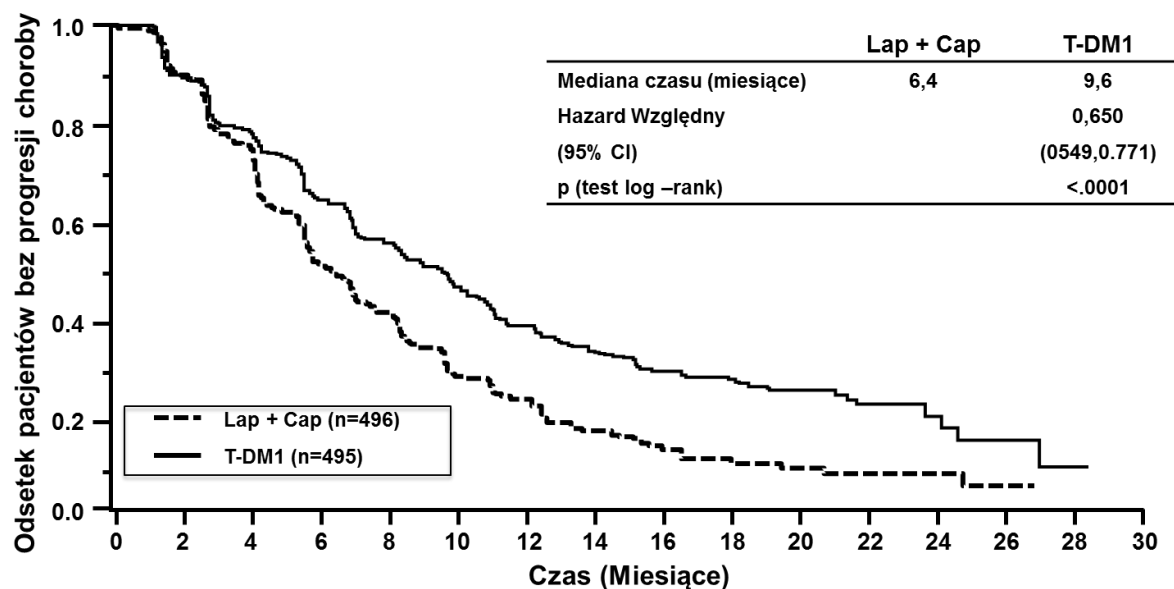
OS: przeżycie całkowite, PFS: czas przeżycia bez progresji choroby, ORR: odsetek obiektywnych odpowiedzi, OR: obiektywna odpowiedź, IRC: niezależny komitet oceniający, HR: współczynnik ryzyka, CI: przedział ufności

*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); współczynnik ryzyka 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 koniugatem trastuzumab emtanzyna 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 2 Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) określonego przez niezależny komitet oceniający



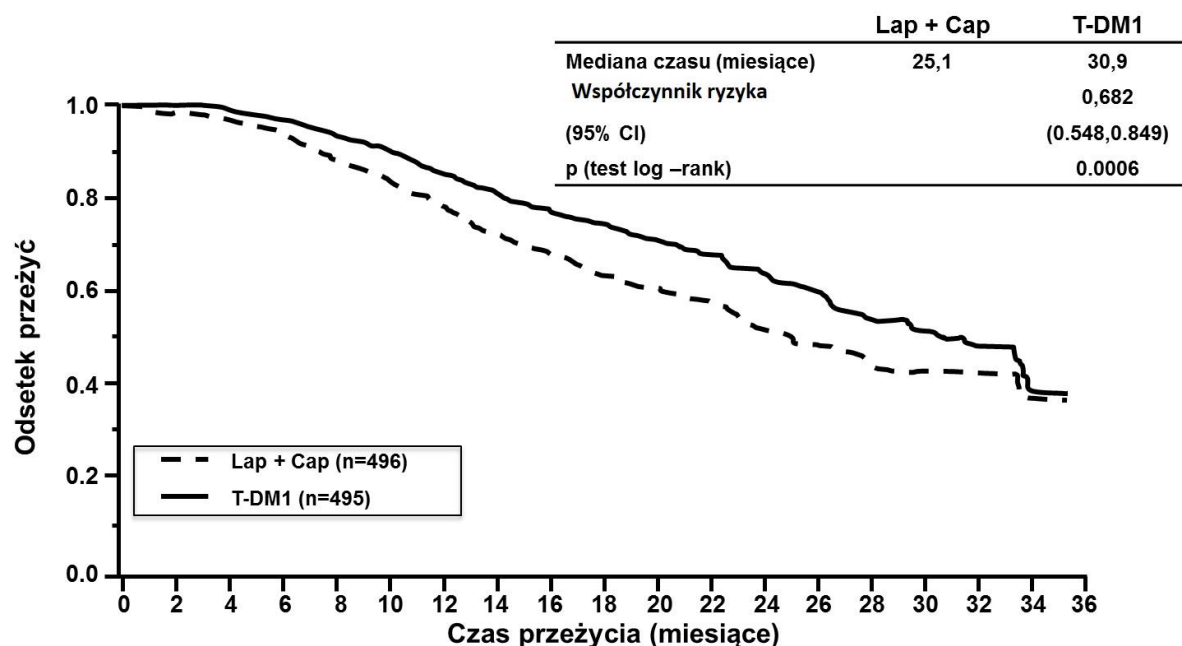
Liczba pacjentów narażonych:

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 3 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
Współczynnik ryzyka obliczono za pomocą stratyfikowanego modelu Cox'a wartość p za pomocą stratyfikowanego testu log-rank.

W badaniu TDM4370g/BO21977 korzyść z terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna 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 ($n = 426$), współczynniki ryzyka 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 ($n = 545$), współczynniki ryzyka 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 niemierzącą ($n = 205$) współczynniki ryzyka 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 ($n=113$) współczynniki ryzyka 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 współczynniki ryzyka 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.

W opisowej analizie przeżycia całkowitego po okresie obserwacji, współczynnik ryzyka wynosił 0,75 (95% CI: 0,64; 0,88). Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 29,9 miesiąca w ramieniu z koniugatem trastuzumab emtanzyna wobec 25,9 miesięcy w ramieniu z lapatynibem i kapecytabiną. W czasie opisowej analizy przeżycia całkowitego po okresie obserwacji, ogólnie 27,4 % pacjentów przeszło z ramienia lapatynib z kapecytabiną do ramienia trastuzumab emtanzyna. W analizie wrażliwości współczynnik ryzyka dla obserwacji cenzurowanych pacjentów w czasie zmiany leczenia (*cross-over*), wynosił 0,69 (95% CI: 0,59; 0,82). Wyniki tej opisowej analizy obserwacji są zgodne z analizą potwierdzającą OS.

TDM4450g

W randomizowanym, wielośrodkowym, otwartym badaniu II fazy oceniono wpływ koniugatu trastuzumab emtanzyna 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 koniugatem trastuzumab emtanzyna 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 miesięcy w porównaniu z 14,2 miesiącami w ramieniu z koniugatem trastuzumab emtanzyna (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 koniugatem trastuzumab emtanzyna. Nie osiągnięto mediany czasu odpowiedzi u chorych stosujących koniugat trastuzumab emtanzyna, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła ona 9,5 miesięcy.

TDM4374g

W otwartym, 1-ramiennym badaniu II fazy oceniono skuteczność koniugatu trastuzumab emtanzyna 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, taksony 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 koniugat trastuzumab emtanzyna 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 dołączenia 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

Z analizy farmakokinetyki populacyjnej wynika brak różnic w ekspozycji na koniugat trastuzumab emtanzyna, w zależności od stadium choroby (leczenie adiuwantowe w porównaniu z leczeniem choroby rozlanej).

Wchłanianie

Koniugat trastuzumab emtanzyna należy podawać dożylnie. Nie przeprowadzono badań z innymi drogami podania.

Dystrybucja

Średnie maksymalne stężenie koniugatu trastuzumab emtanzyna w osoczu (C_{max}) w cyklu 1 u pacjentów biorących udział w badaniu TDM4370g/BO21977 i w badaniu BO29738, u których dożylnie podawano dawkę 3,6 mg/kg masy ciała w odstępach co 3 tygodnie, wyniosło odpowiednio 83,4 (\pm 16,5) μ g/ml i 72,6 (\pm 24,3) μ g/ml. Na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji objętość dystrybucji kompartmentu centralnego po dożylnym podaniu koniugatu trastuzumab emtanzyna wyniosła 3,13 l i była zbliżona do objętości osocza.

Metabolizm (koniugatu trastuzumab emtanzyna 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 koniugatu trastuzumab emtanzyna, 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 koniugatu trastuzumab emtanzyna: 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 koniugat trastuzumab emtanzyna, stwierdzono, że klirens koniugatu trastuzumab emtanzyna wyniósł 0,68 l/dobę, a okres półtrwania ($t_{1/2}$) około 4 dni. Nie obserwowano kumulacji koniugatu trastuzumab emtanzyna po wielokrotnym podaniu wlewów dożylnych w odstępie 3-tygodniowym.

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej wykazano, że następujące czynniki miały istotnie statystyczny wpływ na farmakokinetykę koniugatu trastuzumab emtanzyna: 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 koniugatu trastuzumab emtanzyna sugeruje, że nie będą one miały żadnego istotnego klinicznie wpływu na działanie koniugatu trastuzumab emtanzyna. 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 koniugatu trastuzumab emtanzyna, w tym DM1, Lys-MCC-DM1 i MCC-DM1 są wydalone 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 koniugatu trastuzumab emtanzyna. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w farmakokinetyce koniugatu trastuzumab emtanzyna wśród pacjentów < 65 lat ($n = 577$), pacjentów w wieku 65 – 75 lat ($n = 78$) oraz pacjentów > 75 lat ($n = 16$).

Niewydolność nerek

Nie przeprowadzono badania oceniającego farmakokinetykę u pacjentów z niewydolnością nerek. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej stwierdzono, że klirens kreatyniny nie wpływa na farmakokinetykę koniugatu trastuzumab emtanzyna. Farmakokinetyka koniugatu trastuzumab emtanzyna 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.

Niewydolność wątroby

Głównym organem eliminującym DM1 i katabolity zawierające DM1 jest wątroba. Farmakokinetykę koniugatu trastuzumab emtanzyna i katabolitów zawierających DM1 oceniano po podaniu koniugatu trastuzumab emtanzyna w dawce 3,6 mg/kg mc. pacjentom z przerzutowym HER2+ rakiem piersi z prawidłową czynnością wątroby ($n = 10$) oraz łagodnymi (skala Child-Pugh A; $n = 10$) lub umiarkowanymi (skala Child-Pugh B, $n = 8$) zaburzeniami czynności wątroby.

- Stężenie w osoczu DM1 i katabolitów zawierających DM1 (Lys-MCC-DM1 i MCC-DM1) było niskie i porównywalne pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności wątroby i bez.
- Całkowita ekspozycja (pole powierzchni pod krzywą - AUC) na koniugat trastuzumab emtanzyna w cyklu 1 u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby była odpowiednio o około 38% i 67% niższa niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Ekspozycja (AUC) na koniugat trastuzumab emtanzyna w cyklu 3, po kolejnych podaniach dawki pacjentom z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby mieściła się w przedziale obserwowanym dla pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

Nie przeprowadzono formalnego badania farmakokinetyki i nie zgromadzono danych dotyczących farmakokinetyki populacyjnej pochodzących od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh).

Inne szczególne grupy pacjentów

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia i/lub farmakologia u zwierząt

Stosowanie koniugatu trastuzumab emtanzyna 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 koniugatu trastuzumab emtanzyna 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 koniugat trastuzumab emtanzyna. DM1 nie wykazywał działania mutagennego *in vitro* w teście mutacji bakteryjnych (test Ames).

Zaburzenia płodności i efekt teratogeny

Nie przeprowadzono badań płodności zwierząt w celu oceny wpływu koniugatu trastuzumab emtanzyna. 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 koniugatu trastuzumab emtanzyna 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 koniugatu trastuzumab emtanzyna, 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

Nieotwarta fiolka

4 lata

Przygotowany roztwór

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.

Rozcieńczony roztwór

Przygotowany roztwór produktu leczniczego Kadcyła rozcieńczony w workach do infuzji, 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

Kadcyla 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

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

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Kadcyla 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Produkt leczniczy Kadcyla jest dostępny w fiolkach o pojemności 20 mL (160 mg) wykonanych ze szkła typu I, zamkniętych szarym korkiem z gumy butylowej powlekanym warstwą fluoro-żywicy, zabezpieczonym aluminiowym uszczelnieniem z 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 Kadcyla 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 0,20 lub 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 w podawaniu produktu leczniczego ważne jest, aby sprawdzić etykietę fiolki, w celu upewnienia się, że przygotowanym produktem leczniczym jest Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), a nie inny produkt leczniczy zawierający trastuzumab (np. trastuzumab lub trastuzumab derukstekan).

Instrukcja rozpuszczania

- Fiolka zawierająca 100 mg koniugatu trastuzumab emtanzyna: przy użyciu jałowej igły powoli wprowadzić do fiolki 5 mL jałowej wody do wstrzykiwań.
- Fiolka zawierająca 160 mg koniugatu trastuzumab emtanzyna: 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 cząsteczek 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 przygotowanego wcześniej roztworu do rozcieńczenia na podstawie wyliczonej dawki koniugatu trastuzumab emtanzyna 3,6 mg na 1 kg masy ciała (patrz punkt 4.2):

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

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 0,20 lub 0,22 µm. W przypadku użycia roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) wymagane jest zastosowanie wbudowanego filtra polieterosulfonowego (PES) o średnicy porów 0,20 lub 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 września 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

8 września 2022

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