

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kadcyla 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Kadcyla 160 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kadcyla 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Viename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 100 mg trastuzumabo emtansino. Ištirpinus viename flakone paruošiama 5 ml 20 mg/ml trastuzumabo emtansino tirpalo (žr. 6.6 skyrių).

Kadcyla 160 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Viename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 160 mg trastuzumabo emtansino. Ištirpinus viename flakone paruošiama 8 ml 20 mg/ml trastuzumabo emtansino tirpalo (žr. 6.6 skyrių).

Trastuzumabas emtansinas yra antikūno ir vaisto konjugatas, kurio sudėtyje yra trastuzumabo, humanizuoto IgG1 monokloninio antikūno, pagaminto žinduolių (kininio žiurkėno kiaušidžių, angl. *Chinese hamster ovary*) ląstelių suspensijos kultūroje, kovalentine jungtimi per stabilų tioeterio linkerį MCC (4-[N-maleimidometil] cikloheksano-1-karboksilatą) prijungto prie mikrovamzdelių inhibitoriaus DM1.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ankstyvasis krūties vėžys (AKV)

Kadcyla monoterapijai yra skirtas teigiamą HER2 rodmenį turinčiu ankstyvuojančiu krūties vėžiu sergančių suaugusių pacientų adjuvantiniam gydymui, kuriems po neoadjuvantinio taksanų vartojimo pagrįsto gydymo ir į HER2 nukreiptos terapijos yra likutinė invazinė krūties ir (ar) limfmazgių liga.

Metastazinis krūties vėžys (MKV)

Kadcyla monoterapija yra skiriama teigiamą HER2 rodmenį turinčiu, nerezekuotinu, lokaliai progresavusiu ar metastaziniu krūties vėžiu sergančių suaugusių pacientų gydymui, kurie jau yra gydyti trastuzumabu ar taksanu, arba šių dviejų vaistinių preparatų deriniu. Pacientams jau turėjo būti arba:

- taikytas lokaliai progresavusios ar metastazinės ligos gydymas, arba
- ligos atkrytis pasireiškė adjuvantinio gydymo metu arba per šešis mėnesius po adjuvantinio gydymo pabaigos.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Kadcyla gali paskirti tik gydytojas, o sulašinti infuzijos į veną būdu gali tik sveikatos priežiūros specialistas, turintis vėžio liga sergančių pacientų gydymo patirties (t. y., pasirengęs suvaldyti alergines ar anafilaksines su infuzija susijusias reakcijas ir tokioje aplinkoje, kurioje nuolat yra parengtos visos gaivinimo priemonės (žr. 4.4 skyrių)).

Trastuzumabu emtansinu gydomo paciento navikas turi turėti teigiamą HER2 rodmenį, kuris apibrėžiamas kaip imunohistocheminio tyrimo (IHC) rodmuo 3 +balų arba atliekant *in situ* hibridizaciją (ISH) ar fluorescuojančiąją *in situ* hibridizaciją (FISH) nustatytas 2.0 ir didesnis santykis, įvertintas CE žymenį turinčiu *in vitro* diagnostikos (IVD) medicinos prietaisu. Neturint CE žymėto IVD, HER2 rodmenį reikia įvertinti alternatyviu validuotu tyrimu.

Norint išvengti vaistinio preparato skyrimo klaidų, yra svarbu patikrinti vaistinio preparato ženklimą ir įsitikinti, kad vaistinis preparatas, kurį norima paruošti ir suleisti, tikrai yra Kadcyła (trastuzumabas emtansinas), o ne kitas vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra trastuzumabo (pvz. trastuzumabas arba trastuzumabas derukstekanas).

Dozavimas

Rekomenduojamoji trastuzumabo emtansino dozė yra 3,6 mg/kg kūno masės, leidžiama į veną infuzijos būdu kas 3 savaites (21 dienos ciklas).

Pradinė dozė skiriama 90 minučių trukmės infuzija į veną. Infuzijos metu ir dar bent 90 minučių po pirmosios infuzijos pacientus reikia stebėti, ar neatsiras karščiavimas, šaltkrėtis ar kitos su infuzija susijusios reakcijos. Infuzijos vietą reikia atidžiai stebėti dėl galimos poodinės infiltracijos atsiradimo infuzijos metu. Vaistiniam preparatui esant rinkoje yra pastebėta po ekstravazacijos atsiradusios uždelstos epidermio pažaidos ar nekrozės atvejų (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Jeigu ankstesnė infuzija buvo gerai toleruojama, kitas trastuzumabo emtansino dozes galima sulašinti per 30 minučių. Pacientus reikia stebėti infuzijos metu ir dar bent 30 minučių po infuzijos.

Jeigu pacientui atsiranda su infuzija susijusių simptomų, trastuzumabo emtansino infuziją reikia sulėtinti arba laikinai sustabdyti (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Pasireiškus pavojų gyvybei keliančioms reakcijoms į infuziją, trastuzumabo emtansino infuziją reikia nutraukti.

Gydymo trukmė

Ankstyvasis krūties vėžys (AKV)

Pacientai turi gauti 14 ciklų gydymą, nebent pasireikštų ligos atkrytis arba nebepriimtinas toksinis poveikis.

Metastazinis krūties vėžys (MKV)

Pacientus reikia gydyti iki ligos atkryčio arba iki nebepriimtino toksinio poveikio atsiradimo.

Dozės keitimas

Simptominių nepageidaujamų reakcijų valdymas gali pareikalauti laikino infuzijos nutraukimo, dozės mažinimo arba gydymo trastuzumabu emtansinu nutraukimo, kaip nurodyta tekste bei 1 ir 2 lentelėse išdėstytose gairėse.

Sumažinus dozę, po to trastuzumabo emtansino dozės vėl padidinti nebegalima.

1 lentelė. Dozės mažinimo schema

Dozės mažinimo schema (pradinė dozė - 3,6 mg/kg)	Paskirtina dozė
Pirmasis dozės mažinimas	3 mg/kg
Antrasis dozės mažinimas	2,4 mg/kg
Poreikis toliau mažinti dozę išlieka	Gydymo nutraukimas

2 lentelė. Dozės keitimo gairės

Dozės keitimas AKV sergantiems pacientams		
Nepageidaujama reakcija	Sunkumo laipsnis	Gydymo keitimas
Trombocitopenija	2 - 3-iojo laipsnio numatytą gydymo dieną (nuo 25 000 iki < 75 000 / mm ³)	Trastuzumabo emtansino neskirkite, kol trombocitų skaičius neatsistatys iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$), o tada gydymą tęskite to pat lygmens doze. Jeigu dėl trombocitopenijos paciento gydymą tenka atidėti du kartus, apvarstykite, ar nevertėtų dozę sumažinti vienu lygmeniu
	4-ojo laipsnio bet kuriuo metu (< 25 000 / mm ³)	Trastuzumabo emtansino neskirkite, kol trombocitų skaičius neatsistatys iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$), o tada dozę sumažinkite vienu lygmeniu
Padidėjęs alanino aminotransferazės (ALAT) aktyvumas	2 - 3-iojo laipsnio (numatytą gydymo dieną nuo > 3,0 iki $\leq 20 \times \text{VNR}$)	Trastuzumabo emtansino neskirkite, kol ASAT kiekis neatsistatys iki ≤ 1 -ojo laipsnio, o tada gydymą tęskite to pat lygmens doze
	4-ojo laipsnio (> 20 $\times \text{VNR}$)	Gydymą trastuzumabu emtansinu nutraukite
Padidėjęs aspartato aminotransferazės (ASAT) aktyvumas	2-ojo laipsnio (numatytą gydymo dieną nuo > 3,0 iki $\leq 5 \times \text{VNR}$)	Trastuzumabo emtansino neskirkite, kol ASAT kiekis neatsistatys iki ≤ 1 -ojo laipsnio, o tada gydymą tęskite to pat lygmens doze
	3-iojo laipsnio (numatytą gydymo dieną nuo > 5 iki $\leq 20 \times \text{VNR}$)	Trastuzumabo emtansino neskirkite, kol ASAT kiekis neatsistatys iki ≤ 1 -ojo laipsnio, o tada dozę sumažinkite vienu lygmeniu
	4-ojo laipsnio (> 20 $\times \text{VNR}$)	Gydymą trastuzumabu emtansinu nutraukite
Hiperbilirubinemiją	BBILI (numatytą gydymo dieną nuo > 1,0 iki $\leq 2 \times \text{VNR}$)	Trastuzumabo emtansino neskirkite, kol bendrojo bilirubino kiekis neatsistatys iki $\leq 1,0 \times \text{VNR}$, o tada dozę sumažinkite vienu lygmeniu
	BBILI (bet kuriuo metu > 2,0 $\times \text{VNR}$)	Gydymą trastuzumabu emtansinu nutraukite
Vaisto sukelta kepenų pažeida (VSKP)	Transaminazių aktyvumas serume padidėjęs > 3 $\times \text{VNR}$ bei kartu bendrojo bilirubino kiekis padidėjęs > 2 $\times \text{VNR}$	Jeigu nėra kitos galimos kepenų fermentų ir bilirubino koncentracijos padidėjimo priežasties, pvz., metastazių kepenyse ar kartu vartojamų vaistų, tuomet gydymą trastuzumabu emansinu nutraukite visam laikui
Mazginė regeneruojanti hiperplazija (MRH)	Visi laipsniai	Gydymą trastuzumabu emtansinu nutraukite visam laikui
Periferinė neuropatija	3 – 4-ojo laipsnio	Gydymą trastuzumabu emtansinu nutraukite kol simptomai sumažės iki ≤ 2 ojo laipsnio
Periferinė neuropatija	3 – 4-ojo laipsnio	Trastuzumabo emtansino neskirkite, kol neatsistatys iki ≤ 2 -ojo laipsnio

Dozės keitimas AKV sergantiems pacientams		
Nepageidaujama reakcija	Sunkumo laipsnis	Gydymo keitimas
Kairiojo skilvelio veiklos sutrikimas	KSIF < 45 %	Trastuzumabo emtansino neskirkite. Per tris savaites dar kartą įvertinkite KSIF. Jeigu patvirtinama, kad KSIF yra < 45 %, gydymą trastuzumabu emtansinu nutraukite
	KSIF yra nuo 45 % iki < 50 % ir nuo pradinės sumažėjo ≥ 10 % punktų*	Trastuzumabo emtansino neskirkite. Per tris savaites dar kartą įvertinkite KSIF. Jeigu KSIF išlieka < 50 % ir nepadidėjęs iki reikšmės, už pradinę reikšmę mažesnės mažiau kaip 10 %, gydymą trastuzumabu emtansinu nutraukite
	KSIF yra nuo 45 % iki < 50 % ir nuo pradinės sumažėjo < 10 % punktų*	Gydymą trastuzumabu emtansinu tęskite. Per tris savaites dar kartą įvertinkite KSIF
	KSIF ≥ 50 %	Tęskite gydymą trastuzumabu emtansinu
Širdies veiklos nepakankamumas	Simptominis SŠN, 3 – 4-ojo laipsnio KSSD arba 3 – 4-ojo laipsnio širdies nepakankamumas, arba 2-ojo laipsnio širdies nepakankamumas, kai KSIF < 45 %	Gydymą trastuzumabu emtansinu nutraukite
Toksinis poveikis plaučiams	Intersticinė plaučių liga (IPL) ar pneumonitas	Gydymą trastuzumabu emtansinu nutraukite visam laikui
Radioterapijos sukeltas pneumonitas	2-ojo laipsnio	Jeigu taikant įprastą gydymą pacientas nepasveiksta, gydymą trastuzumabu emtansinu nutraukite
	3-4-ojo laipsnio	Gydymą trastuzumabu emtansinu nutraukite

Dozės keitimo gairės MKV sergantiems pacientams		
Nepageidaujama reakcija	Sunkumo laipsnis	Gydymo keitimas
Trombocitopenija	3-iojo laipsnio (nuo 25 000 iki < 50 000 / mm ³)	Trastuzumabo emtansino neskirkite, kol trombocitų skaičius neatsistatys iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$), o tada gydymą pratęskite to paties lygmens doze
	4-ojo laipsnio (< 25 000 / mm ³)	Trastuzumabo emtansino neskirkite, kol trombocitų skaičius neatsistatys iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$), o tada dozę sumažinkite vienu lygmeniu
Padidėjęs transaminazių (ALAT ir ASAT) aktyvumas	2-ojo laipsnio (nuo > 2,5 iki $\leq 5 \times \text{VNR}$)	Gydymą tęskite to paties lygmens doze
	3-iojo laipsnio (nuo > 5 iki $\leq 20 \times \text{VNR}$)	Trastuzumabo emtansino neskirkite, kol ALAT / ASAT aktyvumas neatsistatys iki 2-ojo ar mažesnio laipsnio, o tada dozę sumažinkite vienu lygmeniu
	4-ojo laipsnio ($> 20 \times \text{VNR}$)	Gydymą trastuzumabu emtansinu nutraukite
Hiperbilirubinemija	2-ojo laipsnio (nuo > 1,5 iki $\leq 3 \times \text{VNR}$)	Trastuzumabo emtansino neskirkite, kol bendrojo bilirubino kiekis neatsistatys iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio, o tada gydymą tęskite to paties lygmens doze
	3-iojo laipsnio (nuo > 3 iki $\leq 10 \times \text{VNR}$)	Trastuzumabo emtansino neskirkite, kol bendrojo bilirubino kiekis neatsistatys iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio, o tada dozę sumažinkite vienu lygmeniu
	4-ojo laipsnio ($> 10 \times \text{VNR}$)	Gydymą trastuzumabu emtansinu nutraukite
Vaisto sukelta kepenų pažeidimas (VSKP)	Transaminazių aktyvumas serume padidėjęs $> 3 \times \text{VNR}$ bei kartu bendrojo bilirubino kiekis padidėjęs $> 2 \times \text{VNR}$	Jeigu nėra kitos galimos kepenų fermentų ir bilirubino koncentracijos padidėjimo priežasties, pvz., metastazių kepenyse ar kartu vartojamų vaistų, tuomet gydymą trastuzumabu emansinu nutraukite visam laikui
Mazginė regeneruojanti hiperplazija (MRH)	Visi laipsniai	Gydymą trastuzumabu emtansinu nutraukite visam laikui
Kairiojo skilvelio veiklos sutrikimas	Simptominis SSN	Gydymą trastuzumabu emtansinu nutraukite
	KSIF < 40 %	Trastuzumabo emtansino neskirkite. Per tris savaites dar kartą įvertinkite KSIF. Jeigu patvirtinama, kad KSIF yra < 40 %, gydymą trastuzumabu emtansinu nutraukite
	KSIF nuo 40 % iki ≤ 45 % ir nuo pradinės sumažėjo ≥ 10 % punktų	Trastuzumabo emtansino neskirkite. Per tris savaites dar kartą įvertinkite KSIF. Jeigu KSIF nepadidėjo iki reikšmės, už pradinę reikšmę mažesnės mažiau kaip 10 %, gydymą trastuzumabu emtansinu nutraukite
	KSIF nuo 40 % iki ≤ 45 % ir nuo pradinės sumažėjo < 10 % punktų	Gydymą trastuzumabu emtansinu tęskite. Per tris savaites dar kartą įvertinkite KSIF
	KSIF > 45 %	Gydymą trastuzumabu emtansinu tęskite
Periferinė neuropatija	3 – 4-ojo laipsnio	Gydymą trastuzumabu emtansinu nutraukite, kol simptomai sumažės iki ≤ 2 ojo laipsnio
Toksinis poveikis plaučiams	Intersticinė plaučių liga (IPL) ar pneumonitas	Gydymą trastuzumabu emtansinu nutraukite visam laikui

ALAT = alanino aminotransferazė; ASAT = aspartato aminotransferazė; SŠN = stazinis širdies nepakankamumas; KSIF = kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; KSSD = kairiojo skilvelio sistolinė disfunkcija; BBILI = bendrasis bilirubinas; VNR = viršutinė normos riba.

* prieš pradėdant gydymą trastuzumabu emtasinu.

Atidėta ar praleista dozė

Jeigu praleidžiama planuota dozė, ją reikia sulašinti kaip įmanoma greičiau, nelaukiant kito planinio gydymo ciklo. Vartojimo grafiką reikia patikslinti, kad tarp dozių būtų išlaikomas 3 savaičių intervalas. Kita dozė turi būti sulašinama laikantis aukščiau išdėstytų dozavimo rekomendacijų.

Periferinė neuropatija

Pacientų, kuriems pasireiškė 3-iojo ar 4-ojo laipsnio periferinė neuropatija, gydymą trastuzumabu emtasinu reikia laikinai nutraukti, kol ji sumažės iki 2-ojo ar mažesnio laipsnio. Reikia apsvarstyti, ar atnaujinant gydymą nevertėtų dozės sumažinti, vadovaujantis dozės mažinimo schema (žiūrėkite 1 lentelėje).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia. Kadangi duomenų apie 75 metų ir vyresnių pacientų pogrupį yra nedaug, todėl saugumą ir veiksmingumą įrodančių duomenų nepakanka. Vis dėlto 65 metų ir vyresnių pacientų atveju, klinikinio tyrimo MO28231 345 pacientų pogrupio analizė rodo tendenciją, kad 3 iojo, 4 ojo ir 5 ojo laipsnių nepageidaujamų reiškinių (NR), sunkių NR bei NR, dėl kurių vaistinio preparato vartojimą reikėjo laikinai ar visam laikui nutraukti, pasireiškimo dažnis yra didesnis, tačiau 3 iojo ir didesnio laipsnio NR, klasifikuotų kaip susijusių su vaistinio preparato vartojimu, dažnis buvo panašus.

Populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad trastuzumabo emtasino farmakokinetikai amžius kliniškai reikšmingo poveikio neturi (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija yra lengvai arba vidutiniškai pablogėjusi, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Dozės korekcijos galimos naudos pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nustatyti negalima, nes nepakanka duomenų, todėl pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia atidžiai stebėti.

Kepenų funkciosa sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcija yra lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, pradinės dozės koreguoti nereikia. Trastuzumabo emtasino saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neištirti. Dėl žinomo hepatotoksinio poveikio, stebėto vartojant trastuzumabą emtasiną, pacientus, kurių kepenų veikla sutrikusi, gydyti reikia atsargiai. (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti, kadangi jis nėra skirtas vaikų populiacijai krūties vėžio indikacijai.

Vartojimo metodas

Kadcyla yra skirtas leisti į veną. Trastuzumabą emtasiną ištirpinti ir praskiesti privalo sveikatos priežiūros specialistas, vaistinis preparatas turi būti vartojamas infuzijos į veną būdu. Jo negalima greitai suleisti į veną arba suleisti smūginę dozę (ang. *bolus*).

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Norint pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, konkretaus paciento ligos istorijoje reikia aiškiai įrašyti (ar konstatuoti) paskirto vaistinio preparato prekinį pavadinimą.

Norint išvengti vaistinio preparato skyrimo klaidų, yra svarbu patikrinti vaistinio preparato ženklimą ir įsitikinti, kad vaistinis preparatas, kurį norima paruošti ir suleisti, tikrai yra Kadcyła (trastuzumabas emtansinas), o ne kitas vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra trastuzumabo (pvz., trastuzumabas arba trastuzumabas derukstekanas).

Trombocitopenija

Trastuzumabo emtansino klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams dažnai buvo pastebėta trombocitopenija, ar trombocitų kiekio sumažėjimas (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų metu trombocitopenijos dažnis ir sunkumas iš Azijos kilusiems pacientams buvo didesni (žr. 4.8 skyrių).

Trombocitų kiekį rekomenduojama nustatyti prieš skiriant kiekvieną trastuzumabo emtansino dozę. Pacientus, kuriems yra trombocitopenija ($\leq 100000 / \text{mm}^3$), bei antikoagulantų (pvz., varfariną, hepariną, mažos molekulinės masės heparinų) vartojančius pacientus gydymo trastuzumabu emtansinu metu reikia atidžiai stebėti. Su pacientais, kurių trombocitų kiekis prieš pradėdant gydymą buvo $\leq 100000 / \text{mm}^3$, trastuzumabas emtansinas nėra iširtas. Trombocitų kiekio sumažėjimo iki 3-iojo ar didesnio laipsnio ($< 50000 / \text{mm}^3$) atveju trastuzumabo emtansino neskirkite, kol trombocitų skaičius atsistatys iki 1-ojo laipsnio ($\geq 75000 / \text{mm}^3$) (žr. 4.2 skyrių).

Kraujavimas

Gydant trastuzumabu emtansinu apie kraujavimo atvejus, tarp jų kraujavimas centrinėje nervų sistemoje, kvėpavimo ar virškinimo trakte. Kai kurie iš minėtų kraujavimo reiškinių baigėsi mirtimi. Kai kuriais stebėtais atvejais pacientams buvo trombocitopenija arba jiems buvo taikytas gydymas antikoaguliantais ar antitrombocitiniais vaistais, o kitais atvejais papildomų rizikos veiksnių nebuvo žinoma. Šiuos vaistinius preparatus skirkite atsargiai ir, jei kliniškai būtina, skiriant vaistų derinį taikykite papildomą stebėseną.

Toksinis poveikis kepenims

Klinikinių tyrimų metu gydant trastuzumabu emtansinu yra stebėtas toksinis poveikis kepenims, daugiausia pasireiškiantis besimptomio (1-4-ojo laipsnių transaminito) transaminazių kiekio serume padidėjimo forma (žr. 4.8 skyrių). Transaminazių kiekio padidėjimas įprastai buvo laikinas, didžiausias padidėjimas buvo nustatomas 8-ąją gydymo ciklo dieną ir iki kito ciklo pradžios sumažėdavo iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio. Be to, yra stebėtas sukauptasis poveikis transaminazėms (pacientų dalis, kuriems buvo nustatomas 1-2-ojo laipsnio ALAT/ASAT aktyvumo padidėjimas, sulig kiekvienu gydymo ciklu nuosekliai didėjo).

Dauguma stebėtų atvejų, kai pacientams, kuriems padidėjo transaminazių kiekis, iki 1-ojo laipsnio arba iki normalaus dydžio atsistatė per 30 dienų po paskutiniosios trastuzumabo emtansino dozės (žr. 4.8 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu trastuzumabu emtansinu gydytiems pacientams yra stebėta sunkių kepenų ir tulžies latakų sutrikimų, įskaitant kepenų mazginę regeneracinę hiperplaziją (angl. *NRH*), o kai kurie iš jų dėl vaisto sukeltos kepenų pažaidos nulėmė mirtį. Stebėti atvejai galėjo būti supainioti su gretutinių ligų padariniais ir (arba) kartu vartotų žinomą toksinį poveikį kepenims turinčių vaistinių preparatų poveikiu.

Kepenų veiklą reikia patikrinti prieš pradėdant gydymą ir prieš kiekvieną dozę. Pacientams, kuriems ALT koncentracija prieš pradėdant gydymą jau yra padidėjusi (pvz., dėl metastazių kepenyse), kepenų pažaidos (3-5 laipsnio kepenų reiškinio ar kepenų veiklos rodmenų padidėjimo) pavojus gali būti didesnis. Kaip dėl serume padidėjusio transaminazių ir bendrojo bilirubino kiekio reikia mažinti dozę arba gydymą visai nutraukti, yra nurodyta 4.2 skyriuje.

Trastuzumabu emtansinu gydytų pacientų kepenų biopsijos mėginiuose yra nustatyta mazginės regeneruojančiosios kepenų hiperplazijos (MRH, angl. *NRH*) atvejų. MRH yra reta kepenų būklė, apibūdinama plačiai išplitusiais gerybiniais kepenų parenchimos pokyčiais į mažus regeneruojančius mazgelius; dėl MRH gali išsivystyti necirozinė vartų venos hipertenzija. MRH diagnozė gali būti patvirtinama tik histopatologiniu tyrimu. Apie MRH reikia pagalvoti tiriant visus pacientus, kuriems yra klinikinių vartų venos hipertenzijos simptomų ir (arba) kompiuterinės tomografijos (KT) nuotraukoje kepenyse yra matomi cirozė primenantys pokyčiai, tačiau transaminazių kiekis išlieka normalus bei nėra jokių kitų kepenų cirozės pasireiškimo požymių. Nustačius MRH diagnozę, gydymą trastuzumabu emtansinu būtina nutraukti visam laikui.

Su pacientais, kurių serume prieš pradedant gydymą transaminazių aktyvumas daugiau kaip 2,5 karto viršija VNR arba bendrojo bilirubino kiekis daugiau kaip 1,5 karto viršija VNR, trastuzumabas emtansinas nėra iširtas. Pacientų, kurių serume transaminazių aktyvumas yra daugiau kaip 3 kartus didesnis už VNR bei tuo pačiu metu bendrojo bilirubino kiekis daugiau kaip 2 kartus viršija VNR, gydymą reikia nutraukti visam laikui. Pacientus, kurių kepenų veikla sutrikusi, gydyti reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Toksinis poveikis nervų sistemai

Trastuzumabo emtansino klinikinių tyrimų metu yra pastebėta periferinės neuropatijos, daugiausia 1-ojo laipsnio ir vyraujant sensorinei, atvejų. MBC patiriantys 3-ojo ir didesnio laipsnio ir AKV patiriantys 2-ojo ir didesnio laipsnio periferine neuropatija sirgę pacientai į klinikinius tyrimus nebūdavo įtraukiami. Pacientų, patiriančių 3-ojo ar 4-ojo laipsnio periferinę neuropatiją, gydymą trastuzumabu emtansinu reikia laikinai nutraukti, kol simptomai išnyks ar sumažės iki 2-ojo ir mažesnio laipsnio. Dėl toksinio poveikio nervų sistemai požymių ir simptomų pacientai turi būti nuolat kliniškai stebimi.

Kairiojo širdies skilvelio funkcijos sutrikimas

Trastuzumabu emtansinu gydomiems pacientams kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimo pavojus yra padidėjęs. Trastuzumabu emtansinu gydytiems pacientams buvo stebėta mažesnė kaip 40 % kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, todėl yra galimas simptomatinio stazinio širdies nepakankamumo (SŠN) išsivystymo pavojus (žr. 4.8 skyrių).

Įprasti širdies reiškinių rizikos veiksniai, nustatyti ir krūties vėžio adjuvantinio gydymo trastuzumabu klinikinių tyrimų metu, yra vyresnis amžius (daugiau kaip 50 metų), prieš pradedant gydymą nustatyta maža KSIF (< 55 %), maža KSIF prieš arba po gydymo paklitakseliu adjuvantinėmis sąlygomis, anksčiau taikytas arba kartu taikomas gydymas antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, anksčiau taikytas gydymas antracikliniais bei didelis KMI (> 25 kg/m²).

Prieš pradedant gydymą bei reguliariai gydymo metu (pvz., kas tris mėnesius) reikėjo atlikti standartinius širdies veiklos tyrimus (echokardiogramą ar MUGA skenavimą (angl. *multigated acquisition scanning*)). Kairiojo skilvelio veiklos sutrikimo atveju, kai būtina, reikia dozę atidėti arba gydymą visiškai nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Prieš pradedant klinikinius tyrimus pacientų KSIF buvo 50 % ir didesnis. Staziniu širdies nepakankamumu (SŠN), sunkia širdies aritmija, kurią reikia gydyti, jau sirgę pacientai, likus mažiau kaip 6 mėnesiams iki randomizacijos miokardo infarktu ar nestabilia krūtinės angina persirgę pacientai, arba šiuo metu ramybės būsenoje dėl progresavusio piktybinio proceso dūstantys pacientai į klinikinius tyrimus nebūdavo įtraukiami.

Stebimajame tyrime (BO39807) su MKV sirgusiais pacientais, kurių KSIF prieš pradedant tyrimą buvo 40 – 49 %, realaus gyvenimo sąlygomis buvo stebėti KSIF sumažėjimo > 10 %, lyginant su pradiniu, ir (arba) SŠN reiškiniai. Sprendimas paskirti trastuzumabą emtansiną MKV sergantiems pacientams, kurių KSIF yra maža, gali būti priimtas tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį, taip pat yra būtina atidžiai stebėti tokių pacientų širdies veiklą (žr. 4.8 skyrių).

Toksinis poveikis plaučiams

Trastuzumabo emtansino klinikinių tyrimų metu yra pastebėta intersticinės plaučių ligos (IPL) atveju, įskaitant pneumonitą, kai kurie sąlygojo ūminį respiracinio distreso sindromą ar mirtį (žr. 4.8 skyrių). Požymiai ir simptomai gali būti dusulys, kosulys, nuovargis ar plaučių infiltratai.

Pacientams, kuriems nustatoma IPL ar pneumonito diagnozė, gydymą trastuzumabu emtansinu rekomenduojama nutraukti visam laikui, išskyrus adjuvantinio gydymo spinduliuotės sukeltą pneumonitą, kai gydymą trastuzumabu emtansinu reikia nutraukti visam laikui tik esant 3-iojo ar didesnio laipsnio arba esant 2-ojo ar didesnio laipsnio, jeigu taikytas įprastas gydymas būtų neveiksmingas (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kurie dėl progresavusio piktybinio proceso komplikacijų, gretutinių ligų ar kartu taikomo spindulinio plaučių gydymo dūsta ramybėje, plaučių reiškinų rizika gali būti didesnė.

Su infuzija susijusios reakcijos

Pacientų, kuriems dėl su infuzija susijusių reakcijų (ISR) gydymas trastuzumabu buvo nutrauktas visam laikui, gydymas trastuzumabu emtansinu nėra iširtas, todėl tokių pacientų gydyti nerekomenduojama. Dėl su infuzija susijusių reakcijų pacientus reikia atidžiai stebėti, ypač pirmosios infuzijos metu.

Klinikinių tyrimų metu yra pastebėtos su infuzija susijusios reakcijos (dėl citokinų atpalaidavimo), apibūdinamos vienu ar daugiau iš šių simptomų – paraudimas, šaltkrėtis, karščiavimas, dusulys, hipotenzija, švokštimas, bronchospazmas ir tachikardija. Įprastai šie simptomai nebūdavo sunkūs (žr. 4.8 skyrių). Daugumai pacientų šios reakcijos praeidavo per keletą valandų ar parą po infuzijos užbaigimo. Pacientų, kuriems pasireiškė sunkios ISR, gydymą reikia laikinai nutraukti, kol požymiai ir simptomai išnyks. Svarstymai, ar vertėtų gydymą atnaujinti, turi remtis įvykusios reakcijos sunkumo klinikiniu įvertinimu. Įvykus gyvybei pavojingai su infuzija susijusiai reakcijai, gydymą būtina nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Pacientų, kuriems dėl padidėjusio jautrumo gydymas trastuzumabu buvo nutrauktas visam laikui, gydymas trastuzumabu emtansinu nėra iširtas, todėl tokių pacientų gydyti trastuzumabu emtansinu nerekomenduojama.

Dėl padidėjusio jautrumo ar alerginių reakcijų, kurių klinikinė raiška gali būti tokia kaip ISR, pacientus reikia atidžiai stebėti. Trastuzumabo emtansino klinikinių tyrimų metu yra pastebėtos sunkios anafilaksinės reakcijos. Visuomet reikia šalia turėti vaistinių preparatų tokioms reakcijoms gydyti bei neatidėliotinos pagalbos įrangą. Tikros padidėjusio jautrumo reakcijos (kuri kiekvienos paskesnės infuzijos metu vis sunkėja) atveju gydymą trastuzumabu emtansinu būtina nutraukti visam laikui.

Injekcijos vietos reakcijos

Trastuzumabo emtansino ekstravazacija injekcijos į veną metu gali sukelti lokalų skausmą. Išimtiniais atvejais gali pasireikšti sunki audinių pažeida ir epidermio nekrozė. Pasireiškus ekstravazacijai, infuziją reikia nedelsiant nutraukti ir pacientą reguliariai stebėti, nes nekrozė gali pasireikšti per kelias dienas ar savaites po infuzijos.

Natrio kiekis pagalbinių medžiagų sudėtyje

Šio vaistinio preparato vienos dozės sudėtyje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y., jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Formalių sąveikos tyrimų neatlikta.

Metabolizmo tyrimai *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis rodo, kad trastuzumabo emtansino sudedamąją dalį DM1 daugiausia metabolizuoja CYP3A4 ir, šiek tiek mažiau, CYP3A5. Dėl galimo ekspozicijos DM1 ir toksinio poveikio padidėjimo reikia vengti kartu su trastuzumabu emtansinu skirti

stiprių CYP3A4 inhibitorių (pvz., ketokonazolo, itrakonazolo, klaritromicino, atazanaviro, indinaviro, nefazodono, nelfinaviro, ritonaviro, sakvinaviro, telitromicino ar vorikonazolo). Apsvarstykite, ar nevertėtų paskirti kitokio vaistinio preparato, kuris visai neslopintų ar minimaliai slopintų CYP3A4. Jeigu stiprių CYP3A4 inhibitorių vartojimo kartu išvengti neįmanoma, apsvarstykite, ar nevertėtų gydymo trastuzumabu emtansinu atidėti, jeigu įmanoma, kol šie stiprūs CYP3A4 inhibitoriai bus pašalinti iš kraujotakos (tai užtrunka maždaug trigubą šio inhibitoriaus eliminacijos laiką). Jeigu stiprus CYP3A4 inhibitorius yra skiriamas kartu, o gydymo trastuzumabu emtansinu atidėti negalima, pacientus reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisinga moteris turi naudotis veiksminga kontracepcija gydymo trastuzumabu emtansinu metu ir dar 7 mėnesius po paskutiniosios trastuzumabo emtansino dozės. Pacientai vyrai ar jų lytinės partnerės moterys taip pat turi naudotis veiksminga kontracepcija.

Nėštumas

Duomenų apie trastuzumabo emtansino skyrimą nėščioms moterims nėra. Nėštumo metu vartojamas trastuzumabas, sudedamoji trastuzumabo emtansino dalis, gali pakenkti vaisiui ar nulemti jo žūtį. Vaistinių preparatų pateikus į rinką yra pastebėta trastuzumabo vartojusių nėščių moterų vaisiaus oligohidramniono atvejų, o kai kurie iš jų buvo susiję su mirtį nulėmusia vaisiaus plaučių hipoplazija. Atlikti maitanzino, tai pačiai maitanzinoidų klasei priklausančios ir savo chemine struktūra labai panašios į DM1 cheminės medžiagos, tyrimai su gyvūnais rodo, kad DM1, mikrovamzdelius inhibuojanti ir citotoksiškai veikianti trastuzumabo emtansino sudedamoji dalis, tikėtina, yra teratogeniškas ir galimai embriotoksiškas (žr. 5.3 skyrių).

Nėščioms moterims trastuzumabo emtansino skirti nerekomenduojama, o moteriai prieš jai pastojant reikia paaiškinti apie galimą žalingą poveikį vaisiui. Tapusi nėščia moteris privalo nedelsdama kreiptis į savo gydytoją. Jeigu nėščioji yra gydoma trastuzumabu emtansinu, rekomenduojama, kad ją stebėtų įvairių sričių gydytojai.

Žindymas

Ar trastuzumabo emtansino patenka į moters pieną, nėra žinoma. Kadangi dauguma vaistinių preparatų patenka į motinos pieną ir dėl to žindomiems kūdikiams kyla sunkių nepageidaujamų reakcijų grėsmė, motinos turi nutraukti žindymą prieš pradėdant jas gydyti trastuzumabu emtansinu. Motina gali pradėti žindyti po gydymo pabaigos praėjus 7 mėnesiams.

Vaisingumas

Trastuzumabo emtansino toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų nėra atlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Trastuzumabas emtansinas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nežymiai. Pastebėtų nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip nuovargis, galvos skausmas, svaigulys ir neryškus matymas, įtaka gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nėra žinoma. Su infuzija susijusias reakcijas (karščio pylimą, šaltkrėtį, karščiavimą, dusulį, hipotenziją, švokštimą, bronchų spazmą arba greitą širdies plakimą) patiriantiems pacientams reikia patarti, kad jie nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų, kol šie simptomai susilpnės.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Trastuzumabo emtansino saugumas yra vertintas su 2611 krūties vėžiu sirgusiais pacientais klinikinių tyrimų metu. Šioje pacientų populiacijoje:

- dažniausios (> 0,5 % pacientų) sunkios NRV buvo kraujavimas, karščiavimas, trombocitopenija, dusulys, pilvo skausmas, raumenų ir skeleto skausmas ir vėmimas.
- dažniausios (≥ 25 %) nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) vartojant trastuzumabo emtansino buvo pykinimas, nuovargis, raumenų ir skeleto skausmas, kraujavimas, galvos skausmas, padidėjęs transaminazių kiekis, trombocitopenija ir periferinė neuropatija. Dauguma pastebėtų NRV buvo 1-ojo ar 2-ojo sunkumo laipsnio.
- dažniausios (> 2 %) 3-iojo ar didesnio laipsnio NRV, apibrėžiamos pagal Nacionalinio vėžio instituto Bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (angl. *NCI CTCAE*) buvo trombocitopenija, transaminazių aktyvumo padidėjimas, anemija, neutropenija, nuovargis ir hipokaliemija.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

2611 trastuzumabu emtansinu gydytų pacientų pasireiškusios NRV yra išdėstytos 3 lentelėje. NRV yra išvardintos pagal MedDRA duomenų bazės organų sistemų klases (OSK) ir dažnio kategorijas. Dažnio kategorijos apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje ir OSK nepageidaujamos reakcijos yra išdėstytos mažėjančio sunkumo tvarka. Norint įvertinti toksinį poveikį, NRV buvo registruojamos naudojant NCI-CTCAE.

3 lentelė. Klinikinių tyrimų metu trastuzumabu emtansinu gydytiems pacientams pasireiškusių NRV sąrašas lentelėje

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni
Infekcijos ir infestacijos	Šlapimo takų infekcija		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija, anemija	Neutropenija, leukopenija	
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hipokalemija	
Psichikos sutrikimai	Nemiga		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė neuropatija, galvos skausmas	Svaigulys, disgeuzija, atminties pablogėjimas	
Akių sutrikimai		Akių sausmė, konjunktyvitas, neryškus matymas, ašarojimo padidėjimas	
Širdies sutrikimai		Kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas	
Kraujagyslių sutrikimai	Kraujavimas	Hipertenzija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies, kosulys, dusulys		Pneumonitas (IPL)
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas, viduriavimas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, burnos sausmė, pilvo skausmas	Nevirškinimas, kraujavimas iš dantėjų	
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai	Transaminazių kiekio padidėjimas	Šarminės fosfatazės kiekio kraujyje padidėjimas, bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas	Toksinis poveikis kepenims, kepenų nepakankamumas, mazginė regeneruojančioji hiperplazija, vartų venos hipertenzija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas, niežulys, nuplikimas, nagų sutrikimas, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, dilgėlinė	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų ir kaulų skausmas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis, karščiavimas, silpnumas	Periferinė edema, šaltkrėtis	Ekstravazacija injekcijos vietoje
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Su infuzija susijusios reakcijos	Spinduliuotės sukeltas pneumonitas

3 lentelėje yra pateikti sukaupieji duomenys apie bendrą gydymo laikotarpį MKV klinikinių tyrimų (N = 1871; gydymo trastuzumabu emtansinu ciklų skaičiaus mediana buvo 10) ir KATHERINE klinikinio tyrimo (N = 740; ciklų skaičiaus mediana buvo 14) metu.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Trombocitopenija

Trastuzumabo emtansino klinikinių tyrimų metu trombocitopenija ar trombocitų kiekio sumažėjimas buvo pastebėtas 24,9 % MKV sirgusių pacientų, ir tai buvo dažniausia nepageidaujama reakcija (2,6 %), dėl kurios reikėdavo gydymą nutraukti. AKV klinikinio tyrimo metu gydant trastuzumabu emtansinu trombocitopenija pastebėta 28,5 % pacientų, ji buvo dažniausiai pastebėta visų sunkumo laipsnių bei 3-iojo ir sunkesnio laipsnio nepageidaujama reakcija, be to, tai buvo dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios reikėdavo gydymą nutraukti (4,2 %), atidėti arba sumažinti dozę. Daugumai šių pacientų pasireiškė 1-ojo ar 2-ojo laipsnio reiškiniai ($\geq 50000 / \text{mm}^3$), kuomet mažiausias kiekis būdavo 8-ąją dieną, o iki nulinio ar 1-ojo laipsnio ($\geq 75000 / \text{mm}^3$) įprastai atsistatydavo iki kitos numatytos dozės. Klinikinių tyrimų metu trombocitopenijos dažnis ir sunkumas iš Azijos kilusiems pacientams buvo didesni. Nepriklausomai nuo rasės, 3-iojo ar 4-ojo laipsnio reiškinių ($< 50000 / \text{mm}^3$) dažnis gydant trastuzumabu emtansinu buvo 8,7 % MKV sirgusių pacientų ir 5,7 % AKV sirgusių pacientų. Kaip keisti dozę esant trombocitopenijai, žiūrėkite 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Kraujavimas

Trastuzumabo emtansino klinikinių tyrimų metu kraujavimo reiškinių buvo pastebėta 34,8 % MKV sirgusių pacientų, o sunkūs (3-iojo ir didesnio laipsnio) hemoragijos reiškiniai pasireiškė 2,2 % pacientų. Kraujavimo reiškinių buvo pastebėta 29 % AKV sirgusių pacientų, o sunkūs (3-iojo ir didesnio laipsnio) hemoragijos reiškiniai pasireiškė 0,4 % pacientų, įskaitant vieną 5-ojo laipsnio reiškinį. Kai kuriais stebėtais atvejais pacientams buvo trombocitopenija arba jiems buvo taikytas gydymas antikoagulantais ar antitrombocitininiais vaistais, o kitais atvejais papildomų rizikos veiksnių nebuvo žinoma. Yra pastebėta tiek AKV, tiek MKV sirgusių pacientų mirtį nulėmusio kraujavimo atvejų.

Transaminazių (ASAT/ALAT) aktyvumo padidėjimas

Klinikinių tyrimų metu gydant trastuzumabu emtansinu yra stebėtas 1-4-ojo laipsnio transaminazių aktyvumo serume padidėjimas (žr. 4.4 skyrių). Įprastai transaminazių aktyvumo padidėjimas būdavo laikinas. Yra stebėtas sukaupytas trastuzumabu emtansinu poveikis transaminazėms, nutraukus gydymą įprastai jis praeidavo. Transaminazių aktyvumo padidėjimas buvo pastebėtas 24,2 % MKV klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų. 3-iojo ar 4-ojo laipsnio ASAT ir ALAT padidėjimas buvo pastebėtas, atitinkamai, 4,2 % ir 2,7 % MKV sirgusių pacientų bei įprastai pasireiškė pirmaisiais gydymo ciklais (1-6-uojų). Transaminazių aktyvumo padidėjimas buvo pastebėtas 32,4 % AKV sirgusių pacientų. 3-iojo ar 4-ojo laipsnio transaminazių aktyvumo padidėjimas buvo pastebėtas 1,5 % AKV sirgusių pacientų. Įprastai 3-iojo ir didesnio laipsnio kepenų reiškiniai su bloga klinike baigtimi nebuvo susiję; vėlesni stebėsenos rodmenys turėjo polinkį gerėti iki ribų, leidžiančių tokiems pacientams likti klinikiniame tyrime ir tęsti gydymą tokia pačia ar sumažinta tiriamojo vaistinio preparato doze. Tarp ekspozicijos trastuzumabu emtansinu (AUC), didžiausios trastuzumabo emtansino koncentracijos serume (C_{\max}), bendrosios ekspozicijos trastuzumabu (AUC), DM1 C_{\max} ir transaminazių aktyvumo padidėjimo sąsajų nepastebėta. Kaip koreguoti dozę esant padidėjusiam transaminazių aktyvumo, žiūrėkite 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Kairiojo skilvelio veiklos sutrikimas

Trastuzumabo emtansino klinikinių tyrimų metu kairiojo skilvelio veiklos sutrikimas buvo pastebėtas 2,2 % MKV sirgusių pacientų. Dauguma reiškinių buvo besimptomis 1-ojo ar 2-ojo laipsnio KSIF sumažėjimas. 3-iojo ar 4-ojo laipsnio reiškiniai buvo pastebėti 0,4 % pacientų. Stebimojo tyrimo (BO39807) metu maždaug 22 % (7 iš 32) MKV sirgusių pacientų, kuriems gydymo trastuzumabu emtansinu paskyrimo momentu (prieš pradėdant tyrimą) KSIF buvo 40 - 49 %, pasireiškė KSIF sumažėjimas > 10 % nuo pradinio ir (arba) SŠN reiškiniai, o dauguma iš šių pacientų turėjo kitų širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos veiksnių. Kaip keisti dozę KSIF sumažėjimo reiškinio atveju, žiūrėkite 4.2 skyriaus 2 lentelėje bei 4.4 skyriuje.

Periferinė neuropatija

Klinikinių trastuzumabo emtansino tyrimų metu buvo pastebėta periferinės neuropatijos atvejų, daugiausia 1-ojo laipsnio ir vyraujant jutiminei. MKV sirgusių pacientų atveju, bendrasis periferinės

neuropatijos dažnis buvo 29,0 %, o 2-iojo ar didesnio laipsnio – 8,6 %. AKV sirgusių pacientų atveju, bendrasis dažnis buvo 32,3 %, o 2-iojo ar didesnio laipsnio - 10,3 %.

Su infuzija susijusios reakcijos

Su infuzija susijusios reakcijos yra apibūdinamos vienu ar daugiau iš šių simptomų: paraudimas, šaltkrėtis, karščiavimas, dusulys, hipotenzija, švokštimas, bronchospazmas ir tachikardija.

Trastuzumabo emtansino klinikinių tyrimų metu su infuzija susijusios reakcijos buvo pastebėtos 4,0 % MKV sirgusių pacientų, tarp jų šeši 3-iojo laipsnio reiškiniai, o 4-ojo laipsnio reiškiniai nebuvo. Su infuzija susijusios reakcijos buvo pastebėtos 1,6 % AKV sirgusių pacientų, o 3-iojo ir 4-ojo laipsnio reiškiniai nepastebėti. Su infuzija susijusios reakcijos išnyko per keletą valandų ar parą po infuzijos pabaigos. Klinikinių tyrimų metu sąsajų su doze nepastebėta. Kaip keisti dozę pasireiškus su infuzija susijusioms reakcijoms, žiūrėkite 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Trastuzumabo emtansino klinikinių tyrimų metu padidėjęs jautrumas buvo pastebėtas 2,6 % MKV sirgusių pacientų, tarp jų po vieną 3-iojo ir 4-ojo laipsnio reiškinį. Padidėjęs jautrumas buvo pastebėtas 2,7 % AKV sirgusių pacientų, tarp jų 0,4 % pacientų pasireiškė 3-iojo ir 4-ojo laipsnio reiškiniai. Praktiškai dauguma padidėjusio jautrumo reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir gydant praėdavo. Kaip keisti dozę pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijoms, žiūrėkite 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Imunogeniškumas

Kaip ir vartojant kitus vaistinius baltymus, egzistuoja imuninio atsako į trastuzumabą emtansiną galimybė. Septynių klinikinių tyrimų metu įvairiais laiko momentais antikūnų prieš vaistą (angl. *anti-drug antibody (ADA)*) prieš trastuzumabą emtansiną susidarymas buvo ištirtas iš viso 1243 pacientams. 5,1 % (63 iš 1243) trastuzumabu emtansinu gydytų pacientų anti-trastuzumabo emtansino antikūnų tyrimo rezultatas vienu ar daugiau laiko momentu po dozės pavartojimo buvo teigiamas. I ir II fazės klinikinių tyrimų metu 6,4 % (24 iš 376) pacientų organizme buvo rasti antikūnai prieš trastuzumabą emtansiną. Klinikinio tyrimo EMILIA (TDM4370g / BO21977) metu 5,2 % (24 iš 466) pacientų organizme buvo rasti antikūnai prieš trastuzumabą emtansiną, iš kurių 13 taip pat buvo rasta ir neutralizuojančių antikūnų. Klinikinio tyrimo KATHERINE (BO27938) metu 3,7 % (15 iš 401) pacientų organizme buvo rasti antikūnai prieš trastuzumabą emtansiną, iš kurių 5 taip pat buvo rasta ir neutralizuojančių antikūnų. Dėl mažo ADA atvejų dažnio išvadų apie anti-trastuzumabo emtansino antikūnų poveikį trastuzumabo emtansino farmakokinetikai, saugumui ir veiksmingumui padaryti negalima.

Ekstravazacija

Trastuzumabo emtansino klinikinių tyrimų metu yra pastebėtos antrinės reakcijos į ekstravazaciją. Įprastai šios reakcijos buvo lengvos ar vidutinio sunkumo: infuzijos vietos eritema, jautrumas, odos sudirginimas, skausmas ar patinimas. Šios reakcijos dažniausiai stebėtos per 24 valandas po infuzijos. Vaistiniam preparatui esant rinkoje yra pastebėti labai reti epidermio pažaidos ar nekrozės dėl ekstravazacijos, atsiradę per kelias dienas ar savaites po infuzijos, atvejai. Šiuo metu specifinis gydymas nuo trastuzumabo emtansino patekimo už kraujagyslės ribų nėra žinomas (žr. 4.4 skyrių).

Laboratoriniai nuokrypiai

Klinikinių tyrimų TDM4370g / BO21977 / EMILIA ir BO27938 / KATHERINE metu trastuzumabu emtansinu gydytiems pacientams stebėti laboratorinių tyrimų nuokrypiai yra išdėstyti 4 ir 5 lentelėse.

4 lentelė. Laboratoriniai nuokrypiai, stebėti klinikiniame tyrime TDM4370g /BO21977 / EMILIA trastuzumabu emtansinu gydytiems pacientams

Rodmuo	Trastuzumabas emtansinas (N = 490)		
	Visų laipsnių, %	3-iojo laipsnio, %	4-ojo laipsnio, %
Kepenų			
Bilirubino kiekio padidėjimas	21	< 1	0
ASAT aktyvumo padidėjimas	98	8	< 1
ALAT aktyvumo padidėjimas	82	5	< 1
Kraujodaros			
Trombocitų skaičiaus sumažėjimas	85	14	3
Hemoglobino kiekio sumažėjimas	63	5	1
Neutrofilų skaičiaus sumažėjimas	41	4	< 1
Kalis			
Kalio kiekio sumažėjimas	35	3	< 1

5 lentelė. Laboratoriniai nuokrypiai, stebėti klinikiniame tyrime BO27938 / KATHERINE trastuzumabu emtansinu gydytiems pacientams

Rodmuo	Trastuzumabas emtansinas (N = 740)		
	Visų laipsnių, %	3-iojo laipsnio, %	4-ojo laipsnio, %
Kepenų			
Bilirubino kiekio padidėjimas	11	0	0
ASAT aktyvumo padidėjimas	79	< 1	0
ALAT aktyvumo padidėjimas	55	< 1	0
Kraujodaros			
Trombocitų skaičiaus sumažėjimas	51	4	2
Hemoglobino kiekio sumažėjimas	31	1	0
Neutrofilų skaičiaus sumažėjimas	24	1	0
Kalis			
Kalio kiekio sumažėjimas	26	2	< 1

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus trastuzumabo emtansino priešnuodis nėra žinomas. Perdozavimo atveju reikia atidžiai stebėti, ar pacientui neatsiras nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų bei pradėti reikiamą simptominių gydymą. Gydant trastuzumabu emtansinu yra pastebėta perdozavimo atvejų, dauguma iš jų susiję su trombocitopenija, o vieną pacientą ištiko mirtis. Šiuo mirtimi pasibaigusiu atveju pacientas neteisingai gavo 6 mg/kg trastuzumabo emtansino dozę ir mirė nuo perdozavimo praėjus maždaug 3 savaitėms, bet priežastinis ryšys su trastuzumabu emtansinu nebuvo įrodytas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistai, kiti priešnavikiniai vaistai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01XC14.

Veikimo mechanizmas

Kadcyla, trastuzumabas emtansinas, yra į HER2 nutaikytas antikūno-vaisto konjugatas, kurį sudaro humanizuotas anti-HER2 IgG1 trastuzumabas, kovalentine jungtimi per stabilų tioterio linkerį MCC (4-[N-maleimidometil] cikloheksano-1-karboksilatą) sujungtas su mikrovamzdelių inhibitoriumi DM1 (maitanzino dariniu). Emtansinas reiškia MCC-DM1 kompleksą. Prie kiekvienos trastuzumabo molekulės yra prisijungę vidutiniškai po 3,5 DM1 molekulės.

DM1 prijungimas prie trastuzumabo suteikia šiam citotoksiniam vaistiniam preparatui selektyvumą padidėjusią HER2 raišką turinčioms navikinėms ląstelėms, tokiu būdu padidindamas DM1 patekimą tiesiogiai į piktybinių ląstelių vidų. Prisijungusi prie HER2 receptoriaus trastuzumabo emtansino molekulė patiria su receptoriumi susijusią internalizaciją ir po to suyra lizosomoje, atpalaiduodamas citotoksinius katabolitus, kurių sudėtyje yra DM1 (daugiausia lizino-MCC-DM1).

Trastuzumabo emtansino veikimo mechanizmas apima ir trastuzumabo, ir DM1 veikimo mechanizmus:

- Trastuzumabas emtansinas, kaip ir trastuzumabas, prisijungia prie HER2 ekstraląstelinio domeno srities (angl. *ECD*) IV domeno, taip pat prie Fcγ receptorių bei komplemento C1q. Be to, trastuzumabas emtansinas, kaip ir trastuzumabas, žmogaus krūties vėžio ląstelėse, kurių HER2 raiška yra padidėjusi, slopina HER2 ECD skilimą, slopina fosfatidilinozitol-3-kinazės (PI3-K) signalo perdavimo kelią bei yra nuo antikūnų priklausančio ląstelinio citotoksiškumo (angl. *ADCC*) mediatorius.
- Citotoksinis trastuzumabo emtansino komponentas DM1 prisijungia prie tubulino. Slopindami tubulino polimerizaciją, ir DM1, ir trastuzumabas emtansinas sustabdo ląstelės ciklą G2/M fazėje, o tai galiausiai nulemia apoptozinių ląstelių žūtį. *In vitro* atliktų citotoksinių tyrimų rezultatai rodo, kad DM1 yra 20-200 kartų stipresnis už taksanus ir *vinca* alkaloidus.
- Linkeris MCC yra sukonstruotas taip, kad sumažintų atpalaidavimą į sisteminę kraujotaką bei padidintų tikslinį DM1 patekimą, o tai įrodyta nustačius labai mažas laisvojo DM1 koncentracijas plazmoje.

Klinikinis veiksmingumas

Ankstyvasis krūties vėžys

BO27938 (KATHERINE)

BO27938 (KATHERINE) buvo atsitiktinės atrankos, daugiacentris, atviras klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 1486 pacientai, sirgę HER2 teigiamu ankstyvuju krūties vėžiu, esant rezidualinei invazinei ligai (pacientai, kurie nepasiekė visiško pataloginio atsako (pCR)) krūtyje ir (arba) pažasties limfmazgiuose, po sisteminio gydymo, taikomo prieš chirurginę operaciją, įskaitant gydymą HER2 taikinių terapija. Pacientui galėjo būti taikyta daugiau kaip viena HER2 taikinių terapija. Radioterapija ir (arba) hormonų terapija kartu su tiriamuoju gydymu buvo skiriama pagal vietines rekomendacijas. Reikalaujama, kad krūties naviko mėginyje HER2 viršijimas, nustatytas centrinėje laboratorijoje, turėjo atitikti apibrėžtą kaip IHC 3+ arba ISH $\geq 2,0$ amplifikacijos santykį. Pacientams atsitiktine tvarka (1:1) buvo paskirtas gydymas trastuzumabu arba trastuzumabu emtansinu. Atsitiktinė atranka buvo suskirstyta pagal esamą klinikinę stadiją (operuotinas ar neoperuotinas), hormonų receptorių būseną, priešoperacinę HER2 taikinių terapiją (trastuzumabu, trastuzumabo ir papildomo į HER2

nukreipto vaistinio preparato deriniu) ir patologinę mazgo būseną, vertintą po priešoperacinės terapijos.

Trastuzumabas emtansinas buvo leidžiamas į veną 3,6 mg / kg kūno masės dozėmis pirmąją 21 dieną trunkančio ciklo dieną. Trastuzumabas buvo leidžiamas į veną 6 mg / kg kūno masės dozėmis pirmąją 21 dieną trunkančio ciklo dieną. Pacientai buvo gydomi trastuzumabu emtansinu arba trastuzumabu iš viso 14 ciklų, išskyrus ligos atkryčio, informuoto sutikimo atšaukimo ar nepriimtino toksinio poveikio atvejus, atsižvelgiant į tai, kas įvyko anksčiau. Trastuzumabo emtansino vartojimą nutraukę pacientai galėjo visą numatomą tyrimo trukmę iki 14 HER2 taikinių terapijos ciklų tęsti gydymą trastuzumabu, jeigu tai buvo galima remiantis toksinio poveikio vertinimu ir tyrėjo nuožiūra.

Šio klinikinio tyrimo pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be invazinės ligos (IBIL). IBIL buvo apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos dienos iki pirmojo ipsilaterinio invazinio krūties naviko atkryčio, ipsilaterinio lokalaus ar regioninio invazinio krūties vėžio atkryčio, tolimojo atkryčio, kontralaterinio invazinio krūties vėžio arba mirties dėl bet kokios priežasties. Papildomos vertinamosios baigtys buvo IBIL, apimantis antrąjį pirminį ne krūties vėžį, išgyvenamumas be ligos (IBL), bendrasis išgyvenamumas (BI) ir intervalas be tolimojo atkryčio (IBTA).

Pacientų demografiniai duomenys bei pradiniai naviko požymiai tarp gydymo grupių buvo subalansuoti. Amžiaus mediana buvo maždaug 49 metai (svyravo nuo 23 iki 80 metų), 72,8 % pacientų - baltosios rasės, 8,7 % - geltonosios rasės ir 2,7 % - juodaodžiai arba afroamerikiečiai. Visi, išskyrus 5 pacientus vyrus, buvo moterys; 3 vyrai buvo įtraukti į gydymo trastuzumabu grupę, o 2 vyrai – į gydymo trastuzumabu emtansinu grupę. 22,5 procento pacientų į tyrimą įtraukti Šiaurės Amerikoje, 54,2 % - Europoje ir 23,3 % - likusioje Pasaulio dalyje. Naviko prognozavimo charakteristikos, įskaitant hormonų receptorių būklę (teigiama - 72,3 %, neigiama - 27,7 %), esamą klinikinę stadiją (neoperabilus - 25,3 %, operabilus - 74,8 %) ir patologinę mazgo būklę po priešoperacinės terapijos (teigiamas mazgas - 46,4 %, mazgas neigiamas arba nevertintas - 53,6 %) tiriamųjų grupėse buvo panašūs.

Daugumai pacientų (76,9 %) buvo taikyta antraciklino turinti neoadjuvantinė chemoterapija. 19,5 % pacientų buvo skirta kita HER2 taikinių terapija kartu su trastuzumabu, kaip neoadjuvantinės terapijos dalimi. 93,8 % šių pacientų buvo skirta pertuzumabo. Visiems šiems pacientams buvo skirti taksanai, kaip neoadjuvantinės chemoterapijos dalis.

Trastuzumabu emtansinu gydytiems pacientams buvo pastebėtas kliniškai svarbus ir statistiškai reikšmingas IBIL pagerėjimas, lyginant su trastuzumabu (RS = 0,50; 95 % PI 0,39; 0,64 p < 0,0001). 3 metų IBIL dažnio įverčiai buvo 88,3 % gydymo trastuzumabu emtansinu grupėje ir 77,0 % gydymo trastuzumabu grupėje. Žiūrėkite 6 lentelėje ir 1 paveikslėlyje.

6 lentelė. Klinikinio tyrimo BO27938 (KATHERINE) veiksmingumo duomenų santrauka

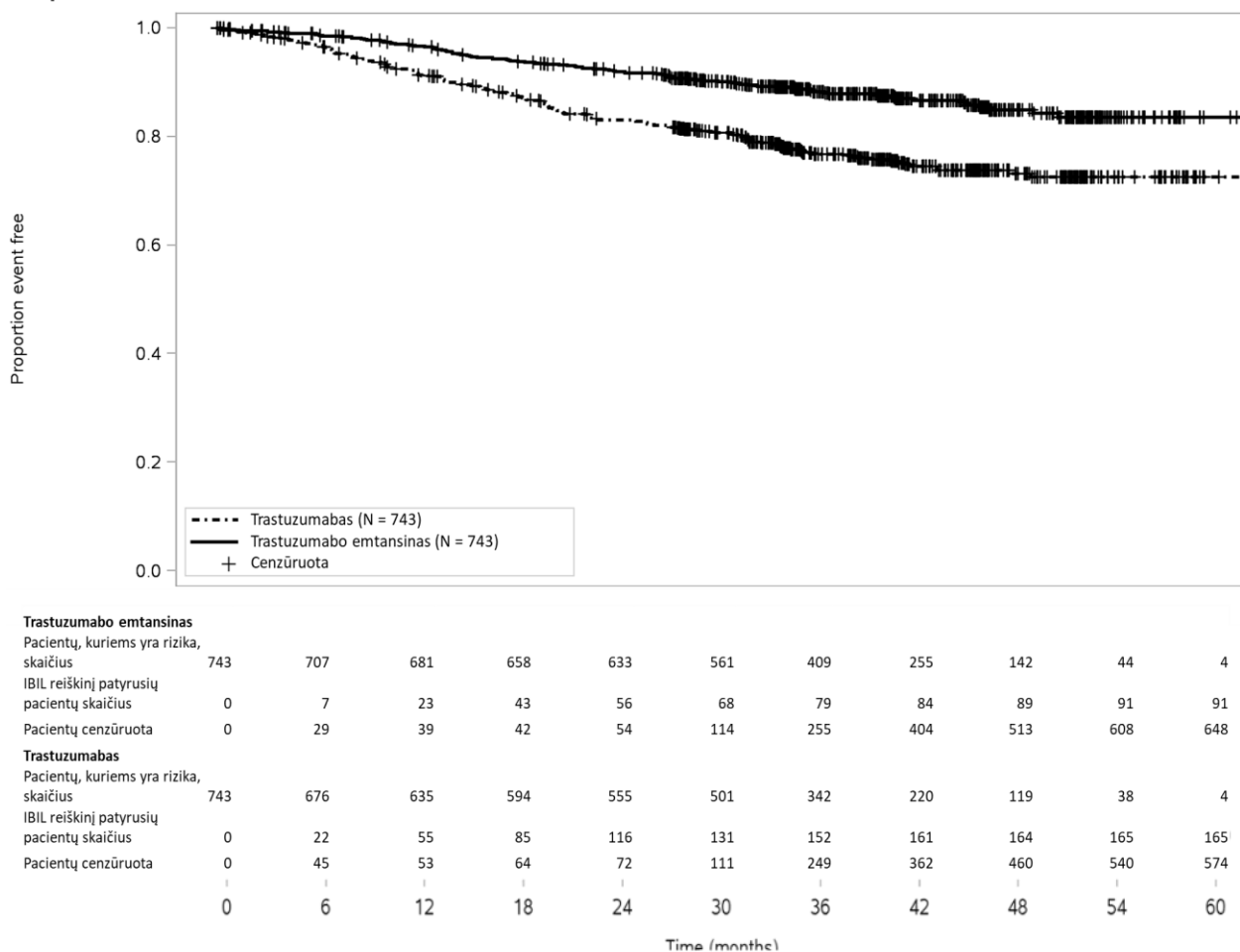
	Trastuzumabas N = 743	Trastuzumabas emtansinas N = 743
Pagrindinė vertinamoji baigtis		
Išgyvenamumas be invazinės ligos (IBIL)³		
Reiškinį patyrusių pacientų skaičius (%)	165 (22,2 %)	91 (12,2 %)
RS [95 % PI]	0,50 [0,39; 0,64]	
p-vertė (<i>Log-Rank</i> testas, nestratifikuotas)	< 0,0001	
“3 metai be reiškinių” dažnis ² , % [95 % PI]	77,02 [73,78; 80,26]	88,27 [85,81; 90,72]
Papildomos vertinamosios baigtys¹		
Bendrasis išgyvenamumas (BI)		
Reiškinį patyrusių pacientų skaičius (%)	56 (7,5 %)	42 (5,7 %)
RS [95 % PI]	0,70 [0,47; 1,05]	
p-vertė (<i>Log-Rank</i> testas, nestratifikuotas)	0,0848	
“5 metai be reiškinių” dažnis ² , % [95 % PI]	86,8 [80,95; 92,63]	92,1 [89,44; 94,74]
IBIL, apimantis antra pirminį ne krūties vėžį³		
Reiškinį patyrusių pacientų skaičius (%)	167 (22,5 %)	95 (12,8 %)
RS [95 % PI]	0,51 [0,40; 0,66]	
p-vertė (<i>Log-Rank</i> testas, nestratifikuotas)	< 0,0001	
“3 metai be reiškinių” dažnis ² , % [95 % PI]	76,9 [73,65; 80,14]	87,7 [85,18; 90,18]
Išgyvenamumas be ligos (IBL)³		
Reiškinį patyrusių pacientų skaičius (%)	167 (22,5 %)	98 (13,2 %)
RS [95 % PI]	0,53 [0,41; 0,68]	
p-vertė (<i>Log-Rank</i> testas, nestratifikuotas)	< 0,0001	
“3 metai be reiškinių” dažnis ² , % [95 % PI]	76,9 [73,65; 80,14]	87,41 [84,88; 89,93]
Intervalas be tolimojo atkryčio (IBTA)³		
Reiškinį patyrusių pacientų skaičius (%)	121 (16,3 %)	78 (10,5 %)
RS [95 % PI]	0,60 [0,45; 0,79]	
p-vertė (<i>Log-Rank</i> testas, nestratifikuotas)	0,0003	
“3 metai be reiškinių” dažnis ² , % [95 % PI]	83,0 [80,10; 85,92]	89,7 [87,37; 92,01]

Pirmosios tarpinės analizės duomenys (2018 metų liepos 25 d.)

Svarbiausios santrumpos (6 lentelė): RS: rizikos santykis; PI: pasikliautinis intervalas.

1. IBIL ir BI taikomi hierarchijos testai
2. 3 metų be reiškinių dažnis ir 5 metų išgyvenamumo dažnis, apskaičiuotas pagal *Kaplan-Meier* įverčius
3. Šios papildomos vertinamosios baigtys pagal daugialypiškumą nebuvo koreguotos.

1 paveikslėlis. Kaplan – Meier kreivė išgyvenamumo iki pirmojo IBIL klinikiniame tyrime KATHERINE



Trastuzumabo emtansinas

Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius	743	707	681	658	633	561	409	255	142	44	4
IBIL reiškinį patyrusių pacientų skaičius	0	7	23	43	56	68	79	84	89	91	91
Pacientų cenzūruota	0	29	39	42	54	114	255	404	513	608	648
Trastuzumabas											
Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius	743	676	635	594	555	501	342	220	119	38	4
IBIL reiškinį patyrusių pacientų skaičius	0	22	55	85	116	131	152	161	164	165	165
Pacientų cenzūruota	0	45	53	64	72	111	249	362	460	540	574
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60

Klinikinio tyrimo KATHERINE metu gydymo trastuzumabu emtansinu pastovi nauda IBIL buvo matoma visuose iš anksto numatytuose vertinti pogrupiuose, palaikanti bendrojo rezultato patikimumą.

Metastazinis krūties vėžys

TDM4370g/BO21977 (klinikinis tyrimas EMILIA)

Buvo atliktas III fazės, atsitiktinių imčių, daugiacentris, tarptautinis, atviras klinikinis tyrimas su pacientais, sirgusiais teigiamą HER2 rodmenį turinčiu nerezekuotinu lokaliai progresavusiu krūties vėžiu (LPKV) ar MKV, kuriems anksčiau jau buvo taikyta taksanais ir trastuzumabu paremta terapija, įskaitant pacientus, kuriems anksčiau jau buvo taikytas gydymas trastuzumabu ir taksanu adjuvantinėmis sąlygomis ir kuriems adjuvantinio gydymo metu arba per šešis mėnesius po adjuvantinio gydymo pabaigos pasireiškė ligos atkrytis. Tinkamai įtraukti į šį klinikinį tyrimą buvo laikomi tik tokie pacientai, kurių bendroji būklė pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*) atitiko 0 ar 1 balą. Buvo reikalaujama, kad centrinė laboratorija prieš įtraukiant į šį klinikinį tyrimą krūties vėžio mėginiuose būtų patvirtinusi teigiamą HER2 rodmenį, kuris buvo apibrėžiamas kaip 3 ir daugiau balų, gaunamų tiriant IHC arba geno amplifikacija tiriant ISH. Prieš pradėdant tyrimą pacientų ir navikų požymiai tarp gydymo grupių buvo gerai subalansuoti. Pacientus, kuriems buvo gydytos metastazės galvos smegenyse, į tyrimą buvo galima įtraukti, jeigu jiems nereikėjo simptominio gydymo. Į trastuzumabo emtansino grupę atsitiktine tvarka patekusių pacientų amžiaus mediana buvo 53 metai, didžioji dalis pacientų buvo moterys (99,8 %), dauguma – europidų rasės (72 %), o 57 % sirgo teigiamą estrogenų receptorių ir (arba) progesterono receptorių rodmenį turėjusia liga. Šiuo tyrimu buvo palyginti trastuzumabo emtansino bei lapatinibo ir kapecitabino derinio saugumas ir veiksmingumas. Iš viso 991 pacientas buvo randomizuotas gydyti arba trastuzumabu emtansinu, arba lapatinibo ir kapecitabino deriniu, kaip nurodyta toliau.

- Trastuzumabo emtansino grupė: 3,6 mg/kg trastuzumabo emtansino dozė sulašinama į veną per 30-90 minučių 1-ąją 21 dienos trukmės ciklo dieną;
- Kontrolės grupė (lapatinibo ir kapecitabino derinys): geriamoji lapatinibo 1250 mg dozė vieną kartą per parą kiekvieną 21 dienos trukmės ciklo dieną kartu su geriamąja kapecitabino 1000 mg/m² dozė du kartus per parą 1-14-ąją 21 dienos trukmės ciklo dienomis.

Šio klinikinio tyrimo pagrindinės vertinamosios baigties veiksmingumo dedamosios buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) (angl. *progression-free survival (PFS)*), kaip tai įvertino nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK) (angl. *IRC*), ir bendrasis išgyvenamumas (angl. *overall survival (OS)*) (žiūrėkite 7 lentelę ir 2 - 3 paveikslėlius).

Be to, šio klinikinio tyrimo metu buvo įvertintas laikas iki simptomų progresavimo, vėžio ligos gydymo funkcinio įvertinimo ir gyvenimo kokybės sergant krūties vėžiu klausimyno (angl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life (FACT-B QoL)*) krūties tyrimų baigčių indekso (angl. *Trials Outcome Index-Breast (TOI-B)*) subskalėje nustatomas 5 balų sumažėjimas. TOI-B pokytis 5 balais buvo laikomas kliniškai reikšmingu. Pacientams, kuriems gydymas Kadcyła buvo atidėtas, laikotarpis iki simptomų progresavimo buvo 7,1 mėnesio, lyginant su 4,6 mėnesio kontrolės grupėje (rizikos santykis 0,796 (0,667; 0,951); p reikšmė 0,0121). Šie duomenys yra gauti atviro klinikinio tyrimo metu ir jokių tvirtų išvadų priėti negalima.

7 lentelė. Klinikinio tyrimo TDM4370g/BO21977 (EMILIA) veiksmingumo duomenų santrauka

	Lapatinibas + Kapecitabinas N = 496	Trastuzumabas emtansinas N = 495
Pagrindinė vertinamoji baigtis		
NPK įvertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP)		
Reiškinį patyrusių pacientų skaičius (%)	304 (61,3 %)	265 (53,5 %)
IBLP trukmės mediana (mėnesiais)	6,4	9,6
Rizikos santykis (stratifikuojant*)	0,650	
Rizikos santykio 95 % PI	(0,549; 0,771)	
p-reikšmė (<i>Log-Rank</i> testas, stratifikuojant*)	< 0,0001	
Bendras išgyvenamumas (BI)**		
Mirusių pacientų skaičius (%)	182 (36,7 %)	149 (30,1 %)
Išgyvenamumo trukmės mediana (mėnesiais)	25,1	30,9
Rizikos santykis (stratifikuojant*)	0,682	
Rizikos santykio 95 % PI	(0,548; 0,849)	
p-reikšmė (<i>Log-Rank</i> testas*)	0,0006	
Svarbiausios papildomos vertinamosios baigtys		
Tyrėjo įvertintas IBLP		
Reiškinį patyrusių pacientų skaičius (%)	335 (67,5 %)	287 (58,0 %)
IBLP trukmės mediana (mėnesiais)	5,8	9,4
RS (95 % PI)	0,658 (0,560; 0,774)	
p-reikšmė (<i>Log-Rank</i> testas*)	< 0,0001	
Tikslinio atsako dažnis (TAD)		
Išmatuojama liga sirgę pacientai	389	397
TA patyrusių pacientų skaičius (%)	120 (30,8 %)	173 (43,6 %)
Skirtumas (95 % PI)	12,7 % (6,0; 19,4)	
p-vertė (<i>Mantel-Haenszel</i> chi kvadrato testas*)	0,0002	
Tikslinio atsako trukmė (mėnesiais)		
TA patyrusių pacientų skaičius	120	173
95 % PI mediana	6,5 (5,5; 7,2)	12,6 (8,4; 20,8)

BI: bendras išgyvenamumas; IBLP: laikas be ligos progresavimo; TAD: tikslinio atsako dažnis; TA: tikslinis atsakas; NPK: nepriklausomas peržiūros komitetas; RS: rizikos santykis; PI: pasikliautinis intervalas.

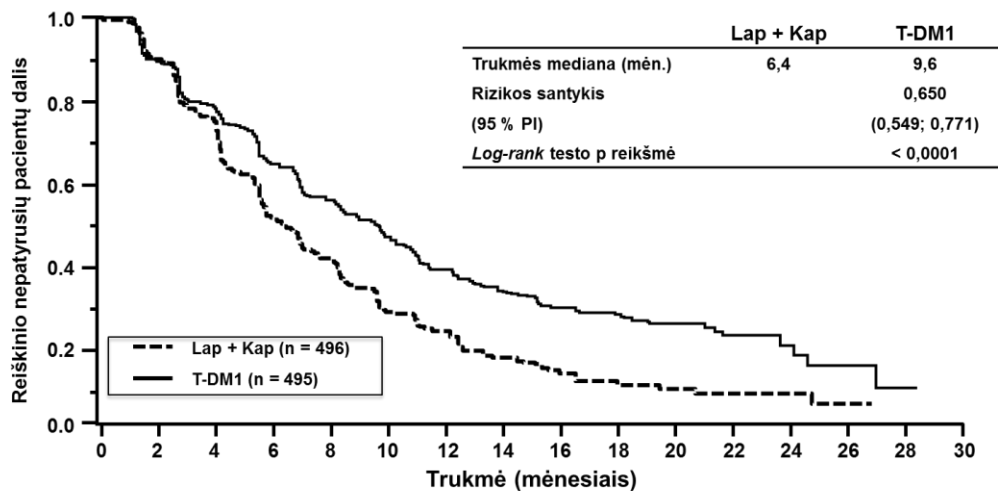
* Stratifikuota pagal: pasaulio regioną (Jungtinės Valstijos, Vakarų Europa, kiti), lokaliai pažengusios ar metastazinės ligos gydymui jau taikytų chemoterapijos schemų skaičių (0-1, lyginan su > 1) bei visceralinę ir nevisceralinę ligą.

** Tarpinė BI analizė buvo atlikta, kaip buvo užregistruotas 331 reiškinys. Kadangi šioje analizėje persikryžiuo veiksmingumo režis, ji buvo laikoma galutine analize.

Gydymo nauda buvo matoma pacientų pogrupyje, kuriems per 6 mėnesius po adjuvantinio gydymo pabaigos pasireiškė ligos atkrytis ir kuriems iki to nebuvo taikytas joks sisteminis priešvėžinis gydymas esant metastazėms (n = 118); IBLP rizikos santykis buvo 0,51 (95 % PI: 0,30; 0,85), BI rizikos santykis – 0,61 (95 % PI: 0,32; 1,16). IBLP ir BI trukmės mediana gydymo trastuzumabu

emtansinu grupėje buvo, atitinkamai, 10,8 mėnesio ir nepasiekta, lyginant su, atitinkamai, 5,7 mėnesio ir 27,9 mėnesio gydymo lapatinibo ir kapecitabino deriniu grupėje.

2 paveikslėlis. NKP įvertinto išgyvenamumo be ligos progresavimo *Kaplan-Meier* kreivė

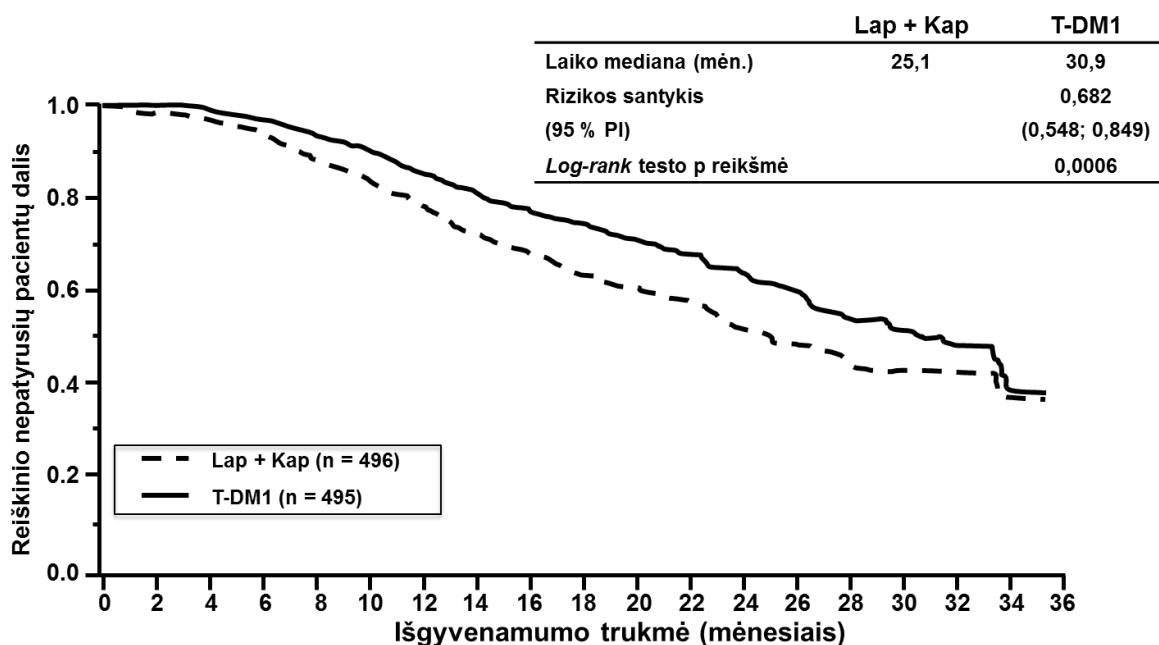


Rizikos grupės pacientų skaičius

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

T-DM1: trastuzumabas emtanzinas; Lap: lapatinibas; Kap: kapecitabinas; NPK: nepriklausomas peržiūros komitetas.
Rizikos santykis apskaičiuotas remiantis stratifikuotu Cox modeliu; p reikšmė apskaičiuota remiantis stratifikuotu log-rank testu.

3 paveikslėlis. Bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivė



Rizikos grupės pacientų skaičius

Lap + Kap 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: trastuzumabas emtanzinas; Lap: lapatinibas; Kap: kapecitabinas
Rizikos santykis apskaičiuotas remiantis stratifikuotu Cox modeliu; p reikšmė apskaičiuota remiantis stratifikuotu log-rank testu.

Klinikinio tyrimo TDM4370g/BO21977 metu daugumoje vertintų iš anksto suformuotų gydymo pogrupių buvo stebima nuosekli gydymo trastuzumabu emtansinu nauda, paremianti bendrojo rezultato patikimumą. Liga, kurios hormono receptorių rodmuo buvo neigiamas, sirgusių pacientų

pogrupyje (n = 426) IBLP rizikos santykis buvo 0,56 (95 % PI: 0,44; 0,72), o BI rizikos santykis – 0,75 (95 % PI: 0,54; 1,03). Liga, kurios hormono receptorių rodmuo buvo teigiamas, sirgusių pacientų pogrupyje (n = 545) IBLP rizikos santykis buvo 0,72 (95 % PI: 0,58; 0,91), o BI rizikos santykis – 0,62 (95 % PI: 0,46; 0,85).

Neišmatuojama liga sirgusių pacientų pogrupyje (n = 205), remiantis NPK įvertinimais, IBLP rizikos santykis buvo 0,91 (95 % PI: 0,59; 1,42), o BI rizikos santykis – 0,96 (95 % PI: 0,54; 1,68). 65 metų amžiaus ir vyresniems pacientams (abiejose gydymo grupėse iš viso buvo n = 138) IBLP rizikos santykis buvo 1,06 (95 % PI: 0,68; 1,66), o BI rizikos santykis – 1,05 (95 % PI: 0,58; 1,91). Nuo 65 iki 74 metų amžiaus pacientams (n = 113), remiantis NPK įvertinimais, IBLP rizikos santykis buvo 0,88 (95 % PI: 0,53; 1,45), o BI rizikos santykis – 0,74 (95 % PI: 0,37; 1,47). 75 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, remiantis NPK įvertinimais, IBLP rizikos santykis buvo 3,51 (95 % PI: 1,22; 10,13), o BI rizikos santykis – 3,45 (95 % PI: 0,94; 12,65). 75 metų amžiaus ir vyresnių pacientų pogrupyje nauda IBLP ar BI nebuvo įrodyta, tačiau galutinių išvadų pateikimui pacientų skaičius (n = 25) buvo per mažas.

Aprašomąją bendrojo išgyvenamumo stebėsenos analize nustatytas rizikos santykis buvo 0,75 (95 % PI: 0,64; 0,88). Bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana trastuzumabo emtanzino pogrupyje buvo 29,9 mėnesio, o gydymo lapatinibo ir kapecitabino pogrupyje - 25,9 mėnesio. Aprašomosios bendrojo išgyvenamumo stebėsenos analizės atlikimo metu iš gydymo lapatinibo ir kapecitabino pogrupio į trastuzumabo emtanzino pogrupį buvo perėję iš viso 27,4 % pacientų. Jautrumo analize, kuria buvo atrenkami pacientai perėjimui iš vienos gydymo grupės į kitą, nustatytas rizikos santykis buvo 0,69 (95 % PI: 0,59; 0,82). Šios aprašomosios stebėsenos rezultatai yra suderinami su patvirtinamosios BI analizės rezultatais.

TDM4450g

Atsitiktinių imčių, daugiacentrio, atviro II fazės klinikinio tyrimo metu buvo vertinti trastuzumabo emtansino poveikiai, lyginant jį su trastuzumabo ir docetakselio deriniu, teigiamą HER2 rodmenį turinčiu MKV sergantiems pacientams, kuriems prieš tai dar nebuvo taikyta metastazinės ligos chemoterapija. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas arba trastuzumabo emtansino 3,6 mg/kg doze į veną kas 3 savaites (n = 67), arba trastuzumabo 8 mg/kg įsotinamąja doze į veną, po kurios 6 mg/kg dozės į veną kas 3 savaites kartu su docetakselio 75-100 mg/m² doze į veną kas 3 savaites (n = 70).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo tyrėjo įvertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP). Gydymo trastuzumabo ir docetakselio deriniu grupėje IBLP mediana buvo 9,2 mėnesio, o gydymo trastuzumabu emtansinu grupėje – 14,2 mėnesio (rizikos santykis 0,59; p = 0,035), kai stebėsenos mediana abiejose grupėse siekė maždaug 14 mėnesių. Tikslinio atsako dažnis (angl. *ORR*) gydymo trastuzumabo ir docetakselio deriniu grupėje buvo 58,0 %, o gydymo trastuzumabu emtansinu grupėje – 64,2 %. Atsako trukmės mediana gydant trastuzumabu emtansinu nebuvo pasiekta, o kontrolės grupėje ji siekė 9,5 mėnesio.

TDM4374g

Trastuzumabo emtansino poveikis teigiamą HER2 rodmenį turinčiu nepagydomu LPKV ar MKV sirgusiems pacientams buvo vertintas II fazės, vienos gydymo grupės, atviro klinikinio tyrimo metu. Visi pacientai prieš tai jau buvo gydyti į HER2 nutaikytais vaistiniaisiais preparatais (trastuzumabu ir lapatinibu) bei jiems jau buvo taikyta chemoterapija (antraciklinu, taksanu ir kapecitabinu) neoadjuvantinėmis, adjuvantinėmis, lokaliai progresavusios ar metastazinės ligos sąlygomis. Priešvėžinių vaistinių preparatų, kuriais pacientai buvo gydomi bet kuriomis sąlygomis, skaičiaus mediana buvo 8,5 (svyravo nuo 5 iki 19), gydant metastazinės ligos sąlygomis – 7,0 (svyravo nuo 3 iki 17), įskaitant visus krūties vėžio gydymui skirtus vaistinius preparatus.

Pacientai (n = 110) buvo gydomi 3,6 mg/kg trastuzumabo emtansino doze į veną kas 3 savaites iki ligos progresavimo arba nebepriimtino toksinio poveikio atsiradimo.

Svarbiausios veiksmingumo analizės buvo nepriklausoma radiologo peržiūra parentas TAD bei tikslinio atsako trukmė. Ir NPK, ir tyrėjo peržiūra nustatytas TAD buvo 32,7 % (95 % PI: 24,1; 42,1), į gydymą reagavusių pacientų $n = 36$. NPK nustatyto atsako trukmės mediana nebuvo pasiekta (95 % PI: nuo 4,6 mėnesio iki nenustatomo).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti trastuzumabo emtansino tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis krūties vėžio indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad ekspozicija trastuzumabu emtansinu nuo ligos būklės (adjuvantinė ar metastazinė situacija) nepriklauso.

Absorbcija

Trastuzumabas emtansinas yra vartojamas į veną. Kitokių vartojimo būdų klinikinių tyrimų nėra atlikta.

Pasiskirstymas

Klinikiniuose tyrimuose TDM4370g/BO21977 ir BO29738 dalyvavusiems pacientams, kuriems kas 3 savaites į veną buvo leidžiama 3,6 mg/kg trastuzumabo emtansino dozė, 1-ojo ciklo vidutinė didžiausia trastuzumabo emtansino koncentracija serume (C_{max}) buvo, atitinkamai, 83,4 ($\pm 16,5$) mkg/ml ir 72,6 ($\pm 24,3$) mkg/ml. Remiantis populiacijų FK analize, suleidus į veną trastuzumabo emtansino centrinis pasiskirstymo tūris buvo 3,13 litro, aproksimuojant pagal plazmos tūrį.

Biotransformacija (trastuzumabo emtansino ir DM1)

Tikėtina, kad trastuzumabas emtansinas yra dekonjuguojamas ir katabolizuojamas ląstelių lizosomose proteolizės būdu.

In vitro atlikti metabolizmo tyrimai su žmogaus kepenų ląstelių mikrosomomis rodo, kad DM1, mažos molekulinės masės trastuzumabo emtansino sudedamąją dalį, daugiausia metabolizuoja CYP3A4 ir, šiek tiek mažiau, CYP3A5. Svarbiausiųjų CYP450 fermentų DM1 *in vitro* neslopino. Žmogaus plazmoje buvo aptikta nedaug trastuzumabo emtansino katabolitų MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 ir DM1. *In vitro* DM1 buvo P-glikoproteino (P-gp) substratu.

Eliminacija

Remiantis populiacijų farmakokinetikos (FK) analize, teigiamą HER2 rodmenį turinčiu metastazavusiu krūties vėžiu sergantiems pacientams suleidus į veną trastuzumabo emtansino, jo klirensas buvo 0,68 l/per parą, o pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) buvo maždaug 4 paros. Po kartotinių infuzijų į veną kas 3 savaites trastuzumabo emtansino kaupimosi nebuvo stebėta.

Remiantis populiacijų FK analize, buvo nustatytos šios statistiškai reikšmingos trastuzumabo emtansino FK parametrų kovariatės: kūno masė, albumino kiekis, tikslinių pažaidų ilgiausių diametru suma pagal Solidinių navikų atsako į gydymą vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)*), ląstelės išorėje esančio HER2 domeno (angl. *extracellular domain, ECD*) atskilimas, pradinė trastuzumabo koncentracija bei aspartato aminotransferazės (ASAT) aktyvumas. Vis dėlto minėtų kovariačių poveikio dydis ekspozicijai trastuzumabu emtansinu rodo, kad nėra tikėtina, jog minėtos kovariatės turėtų koki nors kliniškai reikšmingą poveikį ekspozicijai trastuzumabu emtansinu. Iki klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad trastuzumabo emtansino katabolitai,

tokie kaip DM1, Lys-MCC-DM1 ir MCC-DM1, daugiausia ekskretuojami į tulžį, o eliminacija su šlapimu yra minimali.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Kas 3 savaites į veną leidžiant nuo 2,4 iki 4,8 mg/kg dozėmis, trastuzumabo emtansino FK pobūdis buvo tiesinis; 1.2 mg/kg ar mažesnės dozės gavusių pacientų organizme klirensas buvo greitesnis.

Senyvi pacientai

Populiacijos FK analizė todo, kad amžius trastuzumabo emtansino FK įtakos neturi. Trastuzumabo emtansino FK jaunesnių nei 65 metų (n = 577), nuo 65 iki 75 metų (n = 78) ir vyresnių nei 75 metų (n = 16) pacientų organizme reikšmingų skirtumų nestebėta.

Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi

Formalių FK tyrimų su pacientais, kurių inkstų veikla būtų sutrikusi, nėra atlikta. Populiacijų FK analizė parodė, kad kreatinino klirensas trastuzumabo emtansino FK įtakos neturi. Trastuzumabo emtansino farmakokinetika pacientų, kurių inkstų veikla buvo lengvai (kreatinino klirensas KrKl nuo 60 iki 89 ml/min, n = 254) arba vidutiniškai (KrKl nuo 30 iki 59 ml/min, n = 53) sutrikusi, organizme buvo panaši į pacientų, kurių inkstų veikla buvo normali (KrKl \geq 90 ml/min, n = 361). Farmakokinetikos duomenų apie pacientus, kurių inkstų veikla yra labai sutrikusi (KrKl nuo 15 iki 29 ml/min) yra nedaug (n = 1), todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Pacientai, kurių kepenų veikla sutrikusi

Kepenys yra pagrindinis DM1 ir katabolitų, kurių sudėtyje yra DM1, šalinimo organas. Trastuzumabo emtansino ir katabolitų, kurių sudėtyje yra DM1, farmakokinetika buvo tirta paskyrus 3,6 mg/kg kūno svorio trastuzumabo emtansino dozę metastazavusiu teigiamą HER2 + rodmenį turinčiu krūties vėžiu sirgusiems pacientams, kurių kepenų veikla buvo normali (n = 10), lengvai (*Child-Pugh A*; n = 10) arba vidutiniškai sutrikusi (*Child-Pugh B*; n = 8).

- DM1 ir katabolitų, kurių sudėtyje yra DM1 (Lys-MCC-DM1 ir MCC-DM1), koncentracijos plazmoje buvo mažos ir panašios pacientų, kurių kepenų veikla sutrikusi arba nesutrikusi, organizmuose.
- 1-ojo ciklo metu sisteminė ekspozicija (AUC) trastuzumabu emtansinu pacientų, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, organizmuose buvo, atitinkamai, maždaug 38 % ir 67 % mažesnė, nei pacientų, kurių kepenų veikla buvo nesutrikusi, organizmuose. 3-ojo ciklo metu ekspozicija (AUC) trastuzumabu emtansinu pacientų, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, organizmuose buvo tokiose pačiose ribose, kaip ir pacientų, kurių kepenų veikla buvo nesutrikusi, organizmuose.

Su pacientais, kuriems buvo sunkus kepenų veiklos sutrikimas (*Child-Pugh C* klasė), oficialių farmakokinetikos tyrimų neatlikta, šios populiacijos FK duomenys nebuvo renkami.

Kitos ypatingos pacientų grupės

Populiacijų FK analizė parodė, kad rasė trastuzumabo emtansino FK įtakos neturi. Kadangi dauguma trastuzumabo emtansino klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų buvo moterys, lyties poveikis trastuzumabo emtansino FK formaliai nebuvo vertintas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Gyvūnų toksikologija ir (arba) farmakologija

Trastuzumabą emtansiną žiurkės gerai toleravo skiriant jį iki 20 mg/kg dozėmis, o beždžionės - iki 10 mg/kg dozėmis, abiejų rūšių gyvūnams atitinkančiomis 2040 mkg DM1/ m²., o tai maždaug atitinka pacientų vartojamas trastuzumabo emtansino klinikinės dozės. Geros laboratorinės praktikos (GLP) toksiškumo tyrimų metu, išskyrus negrįžtamą toksinį poveikį periferiniams aksonams (jis stebėtas tik beždžionėms skiriant didesnes nei 10 mg/kg dozės) ir toksinį poveikį dauginimosi organams (jis pasireiškė tik žiurkėms skiriant 60 mg/kg dozę), abiejų rūšių gyvūnų modeliais buvo nustatyti visiškai arba iš dalies grįžtamas nuo dozės priklausantis toksinis poveikis. Pagrindinis toksinis poveikis, atitinkamai žiurkėms ir beždžionėms, buvo kepenims (kepenų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje) skiriant 20 mg/kg ir didesnes dozės bei 10 mg/kg ir didesnes dozės, kaulų čiulpams (sumažėjęs trombocitų ir leukocitų skaičius) ar kraujodarai skiriant 20 mg/kg ir didesnėmis bei 10 mg/kg ir didesnėmis dozėmis, limfoidiniams organams skiriant 20 mg/kg ir didesnėmis dozėmis bei 3 mg/kg ir didesnėmis dozėmis.

Mutageniškumas

In vivo atliktų vienkartinės dozės žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimų metu DM1 darė aneugeninį ar klastogeninį poveikį, kai ekspozicija būdavo panaši į vidutinę maksimalią DM1 koncentraciją, išmatuotą žmogui vartojant trastuzumabą emtansiną. *In vitro* atliktų bakterijų grįžtamojo mutavimo (*Ames*) tyrimų metu DM1 mutageninio poveikio neturėjo.

Vaisingumo pablogėjimas ir teratogeninis poveikis

Trastuzumabo emtansino poveikį vaisingumui vertinančių tyrimų su gyvūnais nėra atlikta. Vis dėlto, remiantis įprastų toksinio poveikio tyrimų su gyvūnais rezultatais, nepageidaujamas poveikis vaisingumui gali būti tikėtinas.

Specialių trastuzumabo emtansino poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimų su gyvūnais nėra atlikta. Trastuzumabo toksinis poveikis vystymuisi yra nustatytas klinikinėmis sąlygomis, nors tai ir nebuvo numatyta ikiklinikinių tyrimų programos metu. Be to, ikiklinikinių tyrimų metu yra nustatytas maitanzino toksinis poveikis vystymuisi, kuris rodo, kad DM1, trastuzumabo emtansino sudedamoji dalis - mikrovamzdelius slopinantis citotoksinis maitanzinoidas, turės panašų teratogeninį ir galimą embriotoksinį poveikį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Gintaro rūgštis
Natrio hidroksidas
Sacharozė
Polisorbatas 20

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Nei tirpinimui, nei skiedimui negalima vartoti gliukozės (5 %) tirpalo, nes ji sąlygoja baltymo agregaciją.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai

Paruoštas tirpalas

Įrodyta, kad paruoštas tirpalas, laikomas 2°C - 8°C temperatūroje, fiziškai ir chemiškai patvarus išlieka 24 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu tirpalą būtina suvartoti tuoj pat. Jeigu jis nedelsiant nesulašinamas, kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis paruoštus vartojimui flakonius galima 24 valandas laikyti 2°C - 8°C temperatūroje, o po to juos būtina išmesti.

Praskiestas tirpalas

Jeigu buvo paruoštas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis, 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu praskiestas Kadcyła tirpalas infuzijos maišelyje gali būti 24 valandas laikomas 2 °C - 8°C temperatūroje (žr. 6.6 skyrių).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kadcyła 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kadcyła tiekiamas 15 ml (100 mg) tūrio I tipo stiklo flakone, užkimštame pilku butilo gumos kamščiu, padengtu fluoro gumos laminatu ir užplombuotu aliuminio juosta su baltu plastiko nuplėšiamuoju dangteliu.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

Kadcyła 160 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kadcyła tiekiamas 20 ml (160 mg) tūrio I tipo stiklo flakone, užkimštame pilku butilo gumos kamščiu, padengtu fluoro gumos laminatu ir užplombuotu aliuminio juosta su purpuro spalvos plastiko nuplėšiamuoju dangteliu.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Reikia tinkamai laikytis aseptikos taisyklių. Reikia laikytis tinkamų chemoterapijų vaistinių preparatų ruošimo procedūrų.

Paruoštas Kadcyła tirpalas turi būti praskiestas infuzinio tirpalo maišelyje, pagamintame iš polivinilchlorido (PVC) arba latekso ir PVC savo sudėtyje neturintčio poliolefino.

Jeigu koncentratas yra praskiestas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu, infuzijos metu reikia naudoti 0,22 mikrono sistemoje esantį polietersulfono (PES) filtrą.

Norint išvengti vaistinio preparato skyrimo klaidų, yra svarbu patikrinti vaistinio preparato ženklimą ir įsitikinti, kad vaistinis preparatas, kurį norima paruošti ir sulašinti, tikrai yra Kadcyła (trastuzumabas emtansinas), o ne kitas vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra trastuzumabo (pvz., trastuzumabas arba trastuzumabas derukstekanas).

Paruošimo instrukcijos

- 100 mg trastuzumabo emtansino flakonas. Naudodami sterilų švirkštą, į flakoną lėtai suleiskite 5 ml sterilaus injekcinio vandens
- 160 mg trastuzumabo emtansino flakonas. Naudodami sterilų švirkštą, į flakoną lėtai suleiskite 8 ml sterilaus injekcinio vandens.

- Flakoną švelniai pasukite, kol milteliai visiškai ištirps. Nekratykite.

Paruoštą tirpalą prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar jame nėra pašalinių dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Paruoštame tirpale neturi būti matomų dalelių, jis turi būti skaidrus ar šiek tiek opalescuojantis. Paruoštas tirpalas turi būti bespalvis ar blyškiai rusvas. Nevartokite paruošto tirpalo, jeigu jame yra matomų dalelių, jis yra drumstas ar kitokios spalvos.

Skiedimo instrukcijos

Remdamiesi 3,6 mg trastuzumabo emtansino doze vienam kūno masės kilogramui, nustatykite reikiamą paruošto tirpalo tūrį (žr. 4.2 skyrių):

$$\text{Tūris (ml)} = \frac{\text{Visa dozė, kurią reikia sulašinti (Kūno masė (kg) x dozė (mg/kg))}}{20 \text{ (mg/ml, paruošto tirpalo koncentracija)}}$$

Reikiamas tirpalo tūris turi būti išsiurbiamas iš flakono ir sušvirkščiamas į infuzinį maišelį, kuriame yra 250 ml 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo. Gliukozės (5 %) tirpalo vartoti negalima (žr. 6.2 skyrių). 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido infuzinį tirpalą galima lašinti be polietersulfono (PES) 0,20 ar 0,22 mikronų sistemoje esančio filtro. Jeigu infuzijai yra vartojamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinis tirpalas, būtina naudoti sistemą, kurioje yra 0,20 ar 0,22 mikronų dydžio polietersulfono (PES) filtras. Vos tik paruošus infuziją, ją būtina nedelsiant sulašinti. Laikymo metu infuzinio tirpalo neužšaldykite ar nekratykite.

Atliekų tvarkymas

Paruošto preparato sudėtyje nėra konservantų, jis yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Likusią nesuvartotą dalį išmeskite.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. lapkričio 15 d.
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. rugsėjo 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2021m. rugpjūčio 17 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Šveicarija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas, prieš pateikdamas Kadcyła (trastuzumabą emtansiną) į kiekvienos šalies narės rinką, turi suderinti su tos šalies nacionaline kompetetinga institucija Kadcyła (trastuzumabo emtansino) mokomosios medžiagos turinį ir formatą bei komunikavimo planą.

RTT turi užtikrinti, kad Kadcyła (trastuzumabo emtansino) pateikimo į rinką metu visi sveikatos priežiūros specialistai, galintys išrašyti, išduoti ar sulašinti Kadcyła (trastuzumabo emtansino) ir (arba) Herceptin (trastuzumabo), jau bus gavę sveikatos priežiūros specialistui (SPS) skirtą mokomosios medžiagos rinkinį. Šį mokomosios medžiagos rinkinį turi sudaryti tokios pagrindinės dalys:

- Kadcyła (trastuzumabo emtansino) PCS;
- Informacija sveikatos priežiūros specialistui.

SPS skirtoje informacijoje turi būti toliau nurodytos pagrindinės žinutės

1. Kadcyła (trastuzumabas emtansinas) skiriasi nuo kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trastuzumabo, tokių kaip Herceptin (trastuzumabas) ar Enhertu (trastuzumabas derukstekanas), kurie niekada negali būti vartojami pakaitomis.
2. Kadcyła (trastuzumabas emtansinas) NĖRA Herceptin (trastuzumabo) generinis vaistinis preparatas bei turi skirtingas savybes, indikacijas ir dozes.
3. Kadcyła (trastuzumabas emtansinas) yra antikūno ir vaistinės medžiagos konjugatas, kurio sudėtyje yra humanizuotas anti-HER2 IgG1 antikūnas trastuzumabas ir mikrovamzdelius slopinantis maitanzinoidas DM1.
4. Kadcyła (trastuzumabo emtansino) nekeiskite į kitus vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra trastuzumabo, tokius kaip Herceptin (trastuzumabas) arba Enhertu (trastuzumabas derukstekanas).
5. Negalima Kadcyła (trastuzumabo emtansino) skirti kartu su chemoterapija.
6. Negalima leisti Kadcyła (trastuzumabo emtansino) dozių, didesnių kaip 3,6 mg/kg vieną kartą kas 3 savaites.
7. Jeigu Kadcyła (trastuzumabo emtansino) receptas yra išrašytas elektroniniu būdu, svarbu įsitikinti, kad išrašytasis vaistinis preparatas yra trastuzumabas emtansinas, o ne kiti vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra trastuzumabo, tokie kaip Herceptin (trastuzumabas) arba Enhertu (trastuzumabas derukstekanas).
8. Ir sugalvotasis pavadinimas Kadcyła, ir bendrinis pavadinimas (trastuzumabas emtansinas) turi būti naudojami ir patvirtinami skiriant, ruošiant infuzinį tirpalą ir lašinant Kadcyła (trastuzumabą emtansiną) pacientui. Būtina pasitikrinti, ar nepatentuotas bendrinis pavadinimas tikrai yra trastuzumabas emtansinas.
9. Norint išvengti gydymo vaistiniaisiais preparatais klaidų, yra svarbu peržiūrėti preparato charakteristikų santrauką, patikrinti išorinės dėžutės ir flakono etiketes ir įsitikinti, kad vaistinis preparatas, kurį ruošiamasi vartoti, yra Kadcyła (trastuzumabas emtansinas), o ne kiti vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra trastuzumabo, tokie kaip Herceptin (trastuzumabas) arba Enhertu (trastuzumabas derukstekanas).
10. Roche vaistiniai preparatai Kadcyła (trastuzumabas emtansinas), Herceptin ir Herceptin s.c. (trastuzumabas) turi pagrindinių skirtumų aprašymus, atsižvelgiant į indikacijas, dozę, vartojimo ir pakuočių skirtumus.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
PAES: Siekiant toliau tirti trastuzumabo emtansino veiksmingumą adjuvantiniame gydyme suaugusiems pacientams, sergantiems teigiamą HER2 rodmenį turinčiu ankstyvuoju krūties vėžiu, esant rezidualinei invazinei ligai krūtyje ir (arba) limfmazgiuose po neoadjuvantinio gydymo taksanais ir anti - HER2 terapija, registruotojas turi pateikti galutinę trečios fazės randomizuoto atviro klinikinio tyrimo KATHERINE (BO27938) ataskaitą.	2026 metų birželio 30 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kadcyla 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trastuzumabas emtansinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 100 mg trastuzumabo emtansino.
Ištirpinus viename flakone paruošiama 5 ml 20 mg/ml trastuzumabo emtansino tirpalo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Gintaro rūgštis, natrio hidroksidas, sacharozė, polisorbatas 20.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas, kuriame yra 100 mg miltelių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Paruošus ir praskiedus leisti į veną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis.

Turi būti vartojamas prižiūrint gydytojui, turinčiam citotoksinių vaistų skyrimo patirties.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C)

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/13/885/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Kadcyla 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trastuzumabas emtansinas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Paruošus ir praskiedus leisti į veną

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kadcyla 160 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trastuzumabas emtansinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 160 mg trastuzumabo emtansino.
Ištirpinus viename flakone paruošiama 8 ml 20 mg/ml trastuzumabo emtansino tirpalo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Gintaro rūgštis, natrio hidroksidas, sacharozė, polisorbatas 20.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas, kuriame yra 160 mg miltelių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Paruošus ir praskiedus leisti į veną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis.

Turi būti vartojamas prižiūrint gydytojui, turinčiam citotoksinių vaistų skyrimo patirties.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C)

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/13/885/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Kadcyla 160 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trastuzumabas emtansinas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Paruošus ir praskiedus leisti į veną

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

160 mg

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Kadcyla 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kadcyla 160 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

trastuzumabas emtansinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kadcyla ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kadcyla
3. Kaip Jums bus sulašintas Kadcyla
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kadcyla
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kadcyla ir kam jis vartojamas

Kas yra Kadcyla

Kadcyla sudėtyje yra veikliosios medžiagos trastuzumabo emtansino, kuris yra sudarytas iš dviejų tarpusavyje sujungtų dalių:

- trastuzumabo - monokloninio antikūno, kuris selektyviai prisitvirtina prie antigeno (tikslinio baltymo), vadinamo žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriumi 2(ang. HER2). Nemažai šio baltymo yra randama kai kurių vėžinių ląstelių paviršiuje, kur jis skatina jų augimą. Prie HER2 prisitvirtinęs trastuzumabas gali sustabdyti vėžinių ląstelių augimą bei jas pražudyti;
- DM1 – priešvėžinės medžiagos, kuri tampa veikli vos tik Kadcyla įsiskverbus į vėžinę ląstelę.

Kam vartojamas Kadcyla

Kadcyla skiriamas suaugusiems pacientams krūties vėžio ligai gydyti, kuomet:

- vėžio ląstelių paviršiuje yra daug baltymo HER2. Norėdamas tai nustatyti, Jūsų gydytojas ištirs vėžio ląsteles.
- Jūs jau esate gydomas vaistu trastuzumabu kartu su vaistu, priklausančiu taksanams.
- vėžys jau yra išplitęs (metastazavęs) į audinius aplink krūtį arba į kitas Jūsų kūno dalis.
- vėžys dar neišplitęs į kitas Jūsų kūno dalis ir gydymas bus taikomas po chirurginės operacijos (gydymas po chirurginės operacijos yra vadinamas adjuvantiniu gydymu).

2. Kas žinotina prieš vartojant Kadcyla

Kadcyla vartoti negalima

- jeigu yra alergija trastuzumabui emtansinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu tai Jums tinka, tuomet Jūsų negalima gydyti Kadcyla. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Jums lašinti Kadcyla.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdant Jums leisti Kadcyła, jeigu:

- Jums kada nors buvo pasireiškusios sunkios su infuzija susijusios reakcijos į trastuzumabą, apibūdinamos tokiais simptomais, kaip paraudimas, šaltkrėtis, dusulys, sunkumas kvėpuoti, dažnas širdies plakimas arba kraujospūdžio kritimas;
- esate gydomas kraują skystinančiais vaistais (pvz., varfarinu, heparinu);
- sirgote bet kokiomis kepenų ligomis. Norėdamas patikrinti Jūsų kepenų veiklą, gydytojas patikrins Jūsų kraują prieš pradėdamas gydymą ir reguliariai gydymo metu.

Jeigu bet kuri iš šių sąlygų Jums tinka (arba jeigu abejojate), pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdant Jums leisti Kadcyła.

Atkreipkite dėmesį į šalutinį poveikį

Kadcyła gali pasunkinti kai kurias esamas būkles arba sukelti šalutinį poveikį. Daugiau informacijos apie šalutinį poveikį, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį, rasite 4 skyriuje.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Kadcyła infuzijos metu pastebėtumėte bet kurį iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių.

- **Kvėpavimo sutrikimai.** Kadcyła gali sukelti rimtų kvėpavimo sutrikimų, tokių kaip dusulys (arba ramybėje, arba atliekant bet kokią veiklą) ir kosulys. Tai gali būti plaučių uždegimo požymiai, kuris gali būti sunkus ar netgi mirtinas. Jeigu susirgtumėte plaučių liga, gydymą šiuo vaistu Jūsų gydytojas gali nutraukti.
- **Kepenų veiklos sutrikimai.** Kadcyła gali sukelti kepenų uždegimą arba pažeisti kepenų ląsteles, dėl ko gali sutrikti kepenų veikla. Uždegimas ar kepenų ląstelių pažeidimas gali sąlygoti didesnio nei įprastai tam tikrų medžiagų (kepenų fermentų) kiekio patekimą į kraują, dėl ko atliekant kraujo tyrimus nustatomas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas. Tikriausiai tai nesukels jokių simptomų. Simptomu galėtų būti odos arba akių baltymų pageltimas (gelta). Jūsų gydytojas paskirs kepenų veiklą rodančius kraujo tyrimus prieš pradėdant gydymą ir reguliariai gydymo metu.

Kita reta kepenų anomalija yra būklė, vadinama kepenų mazgine regeneruojančiąja hiperplazija (MRH). Ši būklė sukelia kepenų struktūros pokyčius ir gali sutrikdyti kepenų veiklą. Laikui bėgant tai gali sukelti tokius simptomus, kaip pilvo pūtimo jausmas ar patinimas dėl skysčių kaupimosi arba kraujavimas iš nenormalių stemplės arba tiesiosios žarnos kraujagyslių.

- **Širdies veiklos sutrikimai.** Kadcyła gali susilpninti Jūsų širdies raumenį. Kai širdies raumuo yra silpnas, pacientams gali atsirasti tokie simptomai, kaip dusulys ramybės arba miego metu, krūtinės skausmas, ar rankų patinimas bei greito ar nereguliaraus širdies plakimo pojūtis. Jūsų gydytojas patikrins širdies veiklą prieš pradėdant gydymą ir reguliariai gydymo metu. Pastebėję bet kurį iš anksčiau išvardintų simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- **Su infuzija susijusios reakcijos ar alerginės reakcijos.** Infuzijos metu arba pirmąją dieną po infuzijos Kadcyła gali sukelti paraudimą, drebulį, traukulius, karščiavimą, kvėpavimo sutrikimus, gali kristi kraujospūdis, širdis pradėti greitai plakti, staigiai ištinti veidas, liežuvis ar pasunkėti rijimas. Jūsų gydytojas ar slaugytoja stebės, ar neatsirado kokio nors iš paminėtų šalutinio poveikio reiškinių. Jeigu Jums pasireiškė minėta reakcija, jie sulėtins arba sustabdys infuziją bei gali paskirti gydymą nuo šalutinio poveikio. Simptomams išnykus infuzija gali būti toliau tęsiama.
- **Kraujavimo problemos.** Kadcyła gali sumažinti trombocitų skaičių kraujyje. Trombocitai padeda kraujui krešėti, todėl Jums nelauktai gali atsirasti kraujosruvų ar prasidėti kraujavimas (pvz., kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš dantenu). Jūsų gydytojas reguliariai tikrins Jūsų

kraują, ar jame nesumažėjo trombocitų. Pastebėję netikėtų kraujosruvų ar kraujavimą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.

- **Nervų sistemos sutrikimai.** Kadcyła gali pažeisti nervus. Galite justi dilgčiojimą, skausmą, nutirpimą, niežulį, „skruzdėlių ropojimo“ pojūtį, dilgsėjimą rankose ir kojose. Jūsų gydytojas stebės Jus, ar neatsirado neurologinių ligų požymių ir simptomų.
- **Injekcijos vietos reakcija.** Jeigu infuzijos atlikimo metu jaučiate deginimą, skausmą ar jautrumą infuzijos vietoje, tai galėtų reikšti, kad Kadcyła nutekėjo už kraujagyslės ribų. Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Kadcyła patekus už kraujagyslės ribų, per kelias dienas ar savaites po infuzijos gali sustiprėti skausmas, pakisti odos spalva, susidaryti pūslės ar sunykti oda (atsirasti odos nekrozė).

Nedelsdami pasakykite gydytojui ar slaugytojui, pastebėję bet kurį iš anksčiau išvardintų šalutinių poveikio reiškinių.

Vaikams ir paaugliams

Visiems jaunesniems kaip 18 metų amžiaus pacientams Kadcyła vartoti nerekomenduojama. Tai yra todėl, kad nėra informacijos apie tai, kaip jis veikia šios amžiaus grupės pacientus.

Kiti vaistai ir Kadcyła

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu Jūs vartojate:

- bet kokių kraują skystinančių, pvz., varfarino, arba gebėjimą suformuoti kraujo krešulius mažinančių vaistų, pvz., aspirino;
- vaistų grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti (ketokonazolo, itrakonazolo ar vorikonazolo);
- antibiotikų infekcinėms ligoms gydyti (klaritromicino ar telitromicino);
- vaistų nuo ŽIV infekcijos (atanaviro, indinaviro, nelfinaviro, ritonaviro ar saknnaviro);
- vaisto depresijai gydyti, vadinamo nefazodonu.

Jeigu bet kuri iš šių sąlygų Jums tinka (arba jeigu abejojate), pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdamas Jums lašinti Kadcyła.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, Jums Kadcyła vartoti nerekomenduojama. Apie tai, ar saugu Kadcyła vartoti nėštumo metu, informacijos nėra.

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Gydyimo Kadcyła metu naudokitės veiksmingomis kontracepcijos priemonėmis nėštumui išvengti. Apie Jums tinkamiausius kontracepcijos metodus pasitarkite su savo gydytoju.
- Jūs turite naudotis kontracepcija dar 7 mėnesius po paskutiniosios Kadcyła dozės. Prieš nustodamos naudotis kontracepcija pasitarkite su savo gydytoju.
- Pacientai vyrai ar jų lytinės partnerės moterys taip pat turi naudotis veiksminga kontracepcija.
- Jeigu gydymo Kadcyła metu pastotumėte, nedelsdama pasakykite savo gydytojui.

Žindymo laikotarpis

Gydymo Kadcyła metu žindyti negalima. Taip pat nežindykite dar 7 mėnesius po paskutiniosios Kadcyła infuzijos. Ar Kadcyła veikliosios medžiagos patenka į motinos pieną, nėra žinoma. Apie tai pasikalbėkite su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nėra tikėtina, kad Kadcyła turėtų įtakos Jūsų gebėjimui vairuoti, važinėti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Jeigu atsirado paraudimas, drebulys, traukuliai, karščiavimas, sutriko kvėpavimas, nukrito kraujospūdis arba širdis pradėjo greitai plakti (pasireiškė su infuzija susijusi reakcija), nevairuokite, nevažinėkite dviračiu bei nevaldykite mechanizmų, kol šios reakcijos nepraeis.

Kadcyła sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozės sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y., jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip Jums bus sulašintas Kadcyła

Kadcyła Jums sulašins gydytojas ar slaugytojas ligoninėje arba klinikoje.

- Jis yra sulašinamas į veną panaudojant lašinę sistemą (intraveninė infuzija).
- Kas 3 savaites Jums bus suleidžiama po vieną infuziją.

Kiek Jums bus suleidžiama

- Jums bus suleidžiama po 3,6 mg Kadcyła kiekvienam Jūsų kūno masės kilogramui. Tikslią Jūsų dozę apskaičiuos gydytojas.
- Pirmoji infuzija bus sulašinama per 90 minučių. Gydytojas arba slaugytojas Jus stebės lašinimo metu ir ne trumpiau kaip 90 minučių po pradinės dozės, jeigu pasireikštų bet koks šalutinis poveikis.
- Jeigu pirmoji infuzija bus gerai toleruojama, kito apsilankymo metu infuzija gali būti sulašinama per 30 minučių. Gydytojas arba slaugytojas Jus stebės lašinimo metu ir ne trumpiau kaip 30 minučių po dozės, jeigu pasireikštų bet koks šalutinis poveikis.
- Bendras infuzijų skaičius, kiek jų Jums bus sulašinta, priklauso nuo to, kaip Jūs reaguosite į gydymą ir pagal kokią indikaciją būsite gydomas.
- Jeigu pasireiškia šalutinis poveikis, Jūsų gydytojas gali nuspręsti tęsti gydymą, bet mažesnėmis dozėmis, kitą dozę atidėti arba gydymą visai nutraukti.

Pamiršus pavartoti Kadcyła

Jei pamiršote ar praleidote savo Kadcyła paskyrimą, dėl kito apsilankymo susitarkite kuo greičiau. Nelaukite kito planuojamo vizito.

Nustojus vartoti Kadcyła

Nenustokite vartoję šio vaisto, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu pastebėjote bet kurį toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- Kadcyła gali sukelti Jūsų kepenų ląstelių uždegimą ar pažeidimą, todėl atliekant kraujo tyrimus nustatomas padidėjęs kepenų fermentų kiekis. Vis dėlto daugiausia Kadcyła gydymo atvejų kepenų fermentų koncentracija padidėja šiek tiek ir laikinai, nesukelia jokių simptomų ir neturi įtakos kepenų veiklai;

- netikėtos kraujosruvos ar kraujavimas (pvz., kraujavimas iš nosies);
- dilgčiojimas, skausmas, nutirpimas, niežulys, „skruzdėlių ropojimo“ pojūtis, rankų ir kojų dilgčiojimas. Šie simptomai gali rodyti nervų pažeidimą.

Dažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- karščio pylimai, drebulys, traukuliai, karščiavimas, kvėpavimo sutrikimai, mažas kraujospūdis ar greitas širdies plakimas infuzijos metu arba per 24 valandas po infuzijos - tai yra taip vadinamos su infuzija susijusios reakcijos.
- galėtų sutrikti širdies veikla. Daugumai pacientų širdies veiklos sutrikimo simptomų neatsiras. Jeigu jų atsirastų, tai gali būti kosulys, dusulys ramybėje arba miegant, krūtinės skausmas ir kulkšnių ar rankų patinimas, greito ar nereguliaraus širdies plakimo pojūtis.

Nedažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- dėl plaučių uždegimo gali atsirasti kvėpavimo sutrikimai, pvz., dusulys (arba ramybės metu, arba atliekant bet kokią veiklą), kosulys arba sauso kosulio priepuoliai - tai yra plaučių audinio uždegimo požymiai;
- pagelto Jūsų oda ir akių baltymai (gelta) - tai galėtų būti pirmieji sunkios kepenų pažeidimo požymiai;
- gali pasireikšti alerginė reakcija, o daugumai pacientų simptomai būna nesunkūs, tokie kaip niežėjimas ar veržimas krūtinėje. Sunkesniais atvejais gali atsirasti veido ar liežuvio patinimas, rijimo sutrikimai ar sunkumas kvėpuojant.

Dažnis nežinomas:

- Jeigu Kadcyła infuzinis tirpalas patenka į audinius apie infuzijos vietą, Jums gali infuzijos vietoje pradėti skaudėti, pakisti odos spalva, susidaryti pūslelės ar sunykti oda (atsirasti odos nekrozė). Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Pastebėję bet kurį iš anksčiau išvardintų sunkių šalutinio poveikio reiškinių, nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai

Labai dažni:

- raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas (nustatomas kraujo tyrimu);
- vėmimas;
- viduriavimas;
- burnos sausmė;
- šlapimo takų infekcija;
- vidurių užkietėjimas;
- skrandžio diegliai;
- kosulys;
- dusulys;
- burnos gleivinės uždegimas;
- sunku užmigti;
- raumenų ar sąnarių skausmas;
- karščiavimas;
- galvos skausmas;
- nuovargio jutimas;
- silpnumas.

Dažni:

- šaltkrėtis ar į gripą panašūs simptomai;
- kalio koncentracijos sumažėjimas (nustatomas kraujo tyrimu);

- odos išbėrimas;
- baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas (nustatomas kraujo tyrimu);
- burnos ar akių vokų patinimas;
- akių sausmė, ašarojimas arba miglotas matymas;
- akių paraudimas ar infekcija;
- nevirškinimas;
- kojų ir (arba) rankų patinimas;
- kraujavimas iš dantenų;
- kraujospūdžio padidėjimas;
- svaigulys;
- skonio jutimo sutrikimas;
- niežėjimas;
- laikinas negalėjimas prisiminti;
- plaukų slinkimas;
- plaštakų ir pėdų odos reakcija (pėdų-plaštakų eritrodizestezijos sindromas);
- nagų sutrikimas.

Nedažni:

- kita kepenų anomalija yra būklė, vadinama kepenų mazgine regeneruojančiąja hiperplazija (MRH). Ši būklė sukelia kepenų struktūros pokyčius. Pacientų kepenyse susidaro daug mazgelių, galinčių sutrikdyti kepenų veiklą. Laikui bėgant tai gali sukelti tokius simptomus, kaip pilvo pūtimo jausmas ar patinimas dėl skysčių kaupimosi arba kraujavimas iš nenormalių stemplės arba tiesiosios žarnos kraujagyslių;
- jeigu Kadcyła infuzinis tirpalas nuteka į zoną aplink infuzijos vietą, oda gali tapti jautri ar parausti, arba infuzijos vieta gali patinti.

Jeigu Jums pasireiškė koks nors šalutinis poveikis baigus gydymą Kadcyła, kreipkitės į savo gydytoją arba slaugytoją ir pasakykite jam, kad Jūs buvote gydomas Kadcyła.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai (kaip pranešti žiūrėkite žemiau). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

VVKT prie LR SAM
 Žirmūnų g. 139A
 LT 09120, Vilnius
 Tel: 8 800 73568
 Faksas: 8 800 20131
 El. paštas: NepageidaujamaR@vvkt.lt
 Interneto svetainė: www.vvkt.lt

5. Kaip laikyti Kadcyła

Sveikatos priežiūros specialistai laikys Kadcyła ligoninėje arba klinikoje.

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant išorinės kartono dėžutės ir flakono po Tinka iki nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Paruoštas vartojimui Kadcyła infuzinis tirpalas, laikomas nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje, išlieka stabilus 24 valandas, o po to turi būti išmestas.

- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kadcyla sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra trastuzumabas emtansinas.
- Kadcyla 100 mg: viename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 100 mg trastuzumabo emtansino. Ištirpinus viename flakone paruošiama 5 ml 20 mg/ml trastuzumabo emtansino tirpalo.
- Kadcyla 160 mg: viename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 160 mg trastuzumabo emtansino. Ištirpinus viename flakone paruošiama 8 ml 20 mg/ml trastuzumabo emtansino tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra gintaro rūgštis, natrio hidroksidas (žiūrėkite 2 skyriuje „Kadcyla sudėtyje yra natrio“), sacharozė ir polisorbatas 20.

Kadcyla išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Kadcyla yra balti ar balkšvi liofilizuoti milteliai infuzinio tirpalo koncentratui, tiekiami stiklo flakonuose.
- Kadcyla tiekiamas pakuotėmis po 1 flakoną.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2021 m. rugpjūčio mėn.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Norint išvengti vaistinio preparato skyrimo klaidų, yra svarbu patikrinti vaistinio preparato ženklimą ir įsitikinti, kad vaistinis preparatas, kurį norima paruošti ir sulašinti, tikrai yra Kadcyła (trastuzumabas emtansinas), o ne kitas vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra trastuzumabo (pvz., trastuzumabas arba trastuzumabas deruktekanas).

Trastuzumabą emtansiną ištirpinti ir praskiesti privalo sveikatos priežiūros specialistas, preparatas turi būti vartojamas infuzijos į veną būdu. Jo negalima greitai sušvirkšti į veną arba suleisti smūginę dozę (ang. *bolus*).

Šį vaistą visada laikykite uždarytoje gamintojo dėžutėje šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje. Miltelius ištirpinus injekciniame vandenyje (jo šio vaisto pakuotėje nėra), laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje Kadcyła patvarus išlieka 24 valandas, jį užšaldyti draudžiama.

Reikia tinkamai laikytis aseptikos taisyklių. Reikia laikytis tinkamų chemoterapinių vaistinių preparatų ruošimo procedūrų.

Paruoštas Kadcyła tirpalas turi būti praskiestas infuzinio tirpalo maišelyje, pagamintame iš polivinilchlorido (PVC) arba latekso ir PVC savo sudėtyje neturinčio poliolefino.

Jeigu koncentratas yra praskiestas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu, infuzijos metu reikia naudoti 0,20 ar 0,22 mikrono *in-line* polietersulfono (PES) filtrą.

Paruošimo instrukcijos

- 100 mg Kadcyła flakonas. Naudodami sterilų švirkštą, į flakoną lėtai suleiskite 5 ml sterilaus injekcinio vandens
- 160 mg Kadcyła flakonas. Naudodami sterilų švirkštą, į flakoną lėtai suleiskite 8 ml sterilaus injekcinio vandens.
- Flakoną švelniai pasukiokite, kol milteliai visiškai ištirps. Nekratykite.

Paruoštą tirpalą prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar jame nėra pašalinių dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Paruoštame tirpale neturi būti matomų dalelių, jis turi būti skaidrus ar šiek tiek opalescuojantis. Paruoštas tirpalas turi būti bespalvis ar blyškiai rusvas. Nevartokite paruošto tirpalo, jeigu jame yra matomų dalelių, jis yra drumstas ar kitokios spalvos.

Sunaikinkite nesuvartotą likutį. Ištirpintas preparatas yra be konservantų ir yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Skiedimo instrukcijos

Remdamiesi 3,6 mg trastuzumabo emtansino doze vienam kūno masės kilogramui, nustatykite reikiamą paruošto tirpalo tūrį (žr. 4.2 skyrių):

$$\text{Tūris (ml)} = \frac{\text{Visa dozė, kurią reikia sulašinti} = (\text{Kūno masė (kg)} \times \text{dozė (mg/kg)})}{20 \text{ (mg/ml, paruošto tirpalo koncentracija)}}$$

Reikiamas tirpalo tūris turi būti išsiurbiamas iš flakono ir sušvirkščiamas į infuzinį maišelį, kuriame yra 250 ml 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo. Gliukozės (5 %) tirpalo vartoti negalima. 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido infuzinį tirpalą galima lašinti be polietersulfono (PES) 0,20 ar 0,22 mikronų sistemoje esančio filtro. Jeigu infuzijai yra vartojamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinis tirpalas, būtina naudoti sistemą, kurioje yra 0,20 ar 0,22 mikronų dydžio polietersulfono (PES) filtras. Vos tik paruošus infuziją, ją būtina nedelsiant sulašinti. Laikymo metu infuzinio tirpalo neužšaldykite ar nekratykite. Aseptinėmis sąlygomis paruoštas tirpalas 2°C - 8°C temperatūroje gali būti laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas.