

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kadcyla 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.  
Kadcyla 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Kadcyla 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

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

### Kadcyla 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek liofilizatu.

## 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

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

### Dawkowanie

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

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

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

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

### *Modyfikacja dawki*

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

Nie należy zwiększać dawki produktu leczniczego Kadcyła po jej redukcji.

**Tabela 1 Schemat redukcji dawki**

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

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

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

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

**Tabela 3 Zasady modyfikacji dawki w przypadku hiperbilirubinemii**

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

GGN = górna granica normy.

**Tabela 4 Zasady modyfikacji dawki w przypadku trombocytopenii**

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

**Tabela 5 Zasady modyfikacji dawki u pacjentów z dysfunkcją komory serca**

<b>LVEF <math>&lt; 40\%</math></b>	<b>LVEF <math>&gt; 45\%</math></b>	<b>LVEF <math>40\%</math> do <math>\leq 45\%</math> z jednoczesnym zmniejszeniem frakcji wyrzutowej o <math>&lt; 10</math> punktów procentowych od wartości wyjściowej</b>	<b>LVEF <math>40\%</math> do <math>\leq 45\%</math> z jednoczesnym zmniejszeniem frakcji wyrzutowej o <math>\geq 10</math> punktów procentowych od wartości wyjściowej</b>	<b>Objawowa CHF</b>
Nie stosować trastuzumabu emtanzyny.  LVEF ocenić ponownie w ciągu 3 tygodni. Jeśli w badaniu kontrolnym LVEF wyniesie $< 40\%$ , zakończyć leczenie trastuzumabem emtanzyną.	Kontynuować terapię trastuzumabem emtanzyną.	Kontynuować terapię trastuzumabem emtanzyną.  LVEF ponownie ocenić w ciągu 3 tygodni.	Nie stosować trastuzumabu emtanzyny.  LVEF ocenić ponownie w ciągu 3 tygodni. Jeśli wartość LVEF jest nadal mniejsza o $\geq 10$ punktów procentowych od wartości wyjściowej, należy zakończyć terapię trastuzumabem emtanzyną.	Zakończyć leczenie trastuzumabem emtanzyną.

LVEF = frakcja wyrzutowa lewej komory

*Opóźnienie lub pominięcie podania*

W przypadku pominięcia podania planowanej dawki, należy ją podać tak szybko, jak to możliwe; nie czekając do następnego cyklu. Schemat podawania należy skorygować w celu utrzymania 3-

tygodniowego odstępu pomiędzy dawkami. Następną dawkę należy podać zgodnie z podanymi wyżej zaleceniami dotyczącymi dawkowania.

#### *Neuropatia obwodowa*

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

#### *Szczególne populacje pacjentów*

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

##### *Niewydolność nerek*

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

##### *Niewydolność wątroby*

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

##### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Kadcyla jest przeznaczony do podawania dożylnego. Trastuzumab emtanzyna powinien zostać rozpuszczony i rozcieńczony przez personel medyczny i podany w formie wlewu dożylnego. Nie wolno podawać leku w szybkim wstrzyknięciu lub w bolusie.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa i numer serii podawanego produktu powinny być czytelnie wpisane (lub określone) w dokumentacji pacjenta.

W celu uniknięcia błędów w podawaniu produktu leczniczego ważne jest, aby sprawdzić etykietę fiołki, w celu upewnienia się, że przygotowanym i podawanym produktem leczniczym jest Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), a nie Herceptin (trastuzumab).

### *Toksyczność płucna*

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

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

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

### *Hepatotoksyczność*

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

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

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

Czynność wątroby należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia oraz przed podaniem kolejnych dawek. Pacjenci z wyjściowo zwiększoną aktywnością AlAT (np. związanych z przerzutami do wątroby) są predysponowani do rozwoju niewydolności wątroby i mają większe ryzyko wystąpienia toksyczności wątrobowej w stopniu 3.-5. lub zwiększenia poziomu wyników badań laboratoryjnych wątroby. Zasady dotyczące zmniejszania dawki lub zakończenia terapii w wyniku zwiększenia aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy przedstawiono w punkcie 4.2.

Przypadki guzowatego przerostu regeneracyjnego (NRH) wątroby rozpoznano pobierając biopsję wątroby u pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną. NRH jest rzadką chorobą wątroby charakteryzującą się rozległą, łagodną zmianą miąższu wątroby w małe guzki regeneracyjne; NRH może prowadzić do nadciśnienia wrotnego bez marskości. NRH rozpoznaje się jedynie za pomocą badania histopatologicznego. Wystąpienie NRH należy wziąć pod uwagę u wszystkich chorych z klinicznymi objawami nadciśnienia wrotnego i (lub) obrazem podobnym do marskości wątroby widocznym w tomografii komputerowej (TK) wątroby, ale z prawidłową aktywnością aminotransferaz i bez innych cech marskości wątroby. W przypadku rozpoznania NRH należy przerwać terapię trastuzumabem emtanzyną.

Trastuzumabu emtanzyny nie badano u pacjentów z aktywnością aminotransferaz w surowicy  $> 2,5 \times$  GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej  $> 1,5 \times$  GGN przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku aktywności aminotransferaz w surowicy  $> 3 \times$  GGN oraz jednocześnie stężenia bilirubiny całkowitej  $> 2 \times$  GGN należy zakończyć terapię trastuzumabem emtanzyną. Należy zachować ostrożność podczas terapii pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 5.2).

### *Dysfunkcja lewej komory*

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

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

### *Reakcje związane z wlewem*

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

Obserwowano reakcje związane z wlewem (w wyniku uwolnienia cytokin) charakteryzujące się wystąpieniem jednego lub więcej z podanych objawów: zaczerwienienie skóry, dreszcze, gorączka, duszność, niskie ciśnienie tętnicze, świszczący oddech, skurcz oskrzeli i tachykardia. Zazwyczaj nasilenie tych objawów nie było duże (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów objawy te ustępowały w ciągu kilku godzin lub jednego dnia po przerwaniu wlewu. Terapię trastuzumabem emtanzyną należy przerwać u pacjentów, u których wystąpiła ciężka reakcja związana z wlewem, aż do ustąpienia objawów. Ponowne włączenie terapii należy rozważyć na podstawie klinicznej oceny stopnia nasilenia reakcji. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją zagrażających życiu (patrz punkt 4.2).

### *Reakcje nadwrażliwości*

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

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

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

### *Krwotok*

Zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych, w tym krwotoku w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i przewodu pokarmowego w związku z leczeniem trastuzumabem emtanzyną. Niektóre z tych zdarzeń krwawienia zakończyły się zgonem. W niektórych obserwowanych przypadkach u pacjentów występowała małopłytkowość lub otrzymywali oni również leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne; w innych przypadkach nie stwierdzono znanych dodatkowych czynników ryzyka. Należy zachować ostrożność stosując te leki i rozważyć dodatkowe monitorowanie, gdy ich jednoczesne użycie jest konieczne z przyczyn medycznych.

### *Małopłytkowość*

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

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

### *Neurotoksyczność*

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

### *Zawartość sodu w substancjach pomocniczych*

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Wyniki badań dotyczących metabolizmu, przeprowadzone w warunkach *in vitro* w mikrosomach ludzkiej wątroby, wskazują, że DM1, składnik trastuzumabu emtanzyny, jest metabolizowany przede wszystkim przez enzym CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP3A5. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazolu, itraconazolu, klarytromycyny, atazanawiru, indynawiru, nefazodonu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny i worykonazolu) z trastuzumabem emtanzyną, ponieważ może to zwiększać stężenie DM1 i toksyczność. Należy rozważyć stosowanie alternatywnego produktu leczniczego, który nie hamuje lub hamuje w bardzo małym stopniu CYP3A4. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, o ile to możliwe, należy rozważyć opóźnienie podania trastuzumabu emtanzyny, aż do momentu usunięcia inhibitorów CYP3A4 z krążenia (około 3 razy półtrwania inhibitorów). Natomiast jeżeli jednocześnie stosuje się silny inhibitor CYP3A4, a terapii trastuzumabem emtanzyną nie można opóźnić, w takich przypadkach należy ściśle monitorować pacjenta w celu wykrycia działań niepożądanych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas terapii trastuzumabem emtanzyną oraz przez 7 miesięcy po podaniu ostatniej dawki trastuzumabu emtanzyny. Mężczyźni lub ich partnerki powinni również stosować skuteczne metody antykoncepcji.

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania trastuzumabu emtanzyny u kobiet w ciąży. Trastuzumab, składnik trastuzumabu emtanzyny, może powodować uszkodzenie lub zgon płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. Po wprowadzeniu trastuzumabu do obrotu, u dzieci kobiet ciężarnych

poddanych tej terapii stwierdzono przypadki małowodzia, niektóre z nich prowadzące do śmiertelnej hipoplazji płuc. Wyniki badań na zwierzętach z wykorzystaniem majtanzyny, ściśle powiązany związek chemiczny tej samej klasy majtanzynoidu co DM1, sugerują, że DM1, cytotoksyczny składnik trastuzumabu emtanzyny, hamujący mikrotubule, może wykazywać działanie teratogenne i potencjalnie embriotoksyczne (patrz punkt 5.3).

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

#### Karmienie piersią

Nie ustalono, czy trastuzumab przenika do mleka matki. Ponieważ wiele produktów leczniczych przenika do mleka kobiecego i ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, kobiety powinny przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem terapii trastuzumabem emtanzyną. Pacjentki mogą rozpocząć karmienie piersią po 7 miesiącach od zakończeniu leczenia.

#### Płodność

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu emtanzyny oceniono w badaniach klinicznych u 1 871 pacjentów z rakiem piersi. W populacji biorącej udział w tych badaniach:

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u 1 871 pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną, przedstawiono w tabeli 6. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji MedDRA uwzględniając podstawowe klasy układowo-narządowe (SOC) oraz kategorie częstości. Częstość zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana



(nie można jej określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy oraz klas układowo-narządowych (SOC) częstości występowania działań niepożądanych wymieniono zgodnie z malejącym nasileniem. Działania niepożądane zgłaszano zgodnie z kryteriami toksyczności NCI-CTCAE.

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

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo częste</b>	<b>Częste</b>	<b>Niezbyt częste</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie układu moczowego		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	małopłytkowość, niedokrwistość	neutropenia, leukopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość na produkt leczniczy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia		
Zaburzenia psychiczne	bezsenność		
Zaburzenia układu nerwowego	neuropatia obwodowa, ból głowy	zawroty głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia pamięci	
Zaburzenia oka		zespół suchego oka, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia, zwiększone łzawienie	
Zaburzenia serca		dysfunkcja lewej komory	
Zaburzenia naczyniowe	krwawienia	nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa, kaszel, duszność		zapalenie płuc (ILD)
Zaburzenia żołądka i jelit	zapalenie jamy ustnej, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ból brzucha	niestrawność, krwawienie dziąseł	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			hepatotoksyczność, niewydolność wątroby, guzowaty przerost regeneracyjny, nadciśnienie wrotne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	świąd skóry, łysienie, zaburzenia paznokci, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, pokrzywka	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów, bóle mięśni		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku	zmęczenie, gorączka, osłabienie, dreszcze	obrzęki obwodowe	wynaczynienie w miejscu iniekcji
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności aminotransferaz	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		reakcje związane z wlewem	

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Zwiększenie stężenia aminotransferaz (AspAT/AlAT)*

W badaniach klinicznych podczas terapii trastuzumabem emtanzyną występowało zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (stopień 1. – 4.) (patrz punkt 4.4), które było na ogół przemijające. Obserwowano kumulacyjny efekt trastuzumabu emtanzyny na aminotransferazy, który zazwyczaj ustępował po zakończeniu leczenia. Zwiększenie aktywności aminotransferaz wystąpiło u 24,2 % pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych. Zwiększenie stężenia aminotransferaz AspAT i AlAT w stopniu 3. lub 4. stwierdzono odpowiednio u 4,2% i 2,7 % pacjentów; najczęściej powikłanie to występowało w pierwszych cyklach (1. – 6.). Ogólnie, nie stwierdzono zwiększenia niepowodzeń u chorych z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu  $\geq 3$ .; kolejne pomiary aktywności aminotransferaz były mniejsze pozwalając na pozostanie chorego w badaniu i kontynuowanie terapii w tej samej lub zredukowanej dawce. Nie obserwowano związku między ekspozycją na trastuzumab emtanzynę (AUC), maksymalnym stężeniem trastuzumabu emtanzyny w surowicy ( $C_{max}$ ), całkowitą ekspozycją na trastuzumab (AUC) lub maksymalnym stężeniem ( $C_{max}$ ) DM1, a zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Modyfikacje dawki w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz, patrz punkty 4.2 oraz 4.4.

##### *Dysfunkcja lewej komory*

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

##### *Reakcje związane z infuzją*

Reakcje związane z wlewem charakteryzują się wystąpieniem jednego lub więcej z objawów: zaczerwienienia skóry, dreszczy, gorączki, duszności, niskiego ciśnienia tętniczego, świszczącego oddechu, skurczu oskrzeli i tachykardii. Reakcje związane z infuzją stwierdzono u 4,0% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny, w tym zgłoszono sześć przypadków nasilenia toksyczności w stopniu 3. i żadnych przypadków w stopniu 4. Reakcje związane z wlewem ustępowały w ciągu kilku godzin do doby po przerwaniu infuzji. W badaniach klinicznych nie obserwowano związków pomiędzy dawką produktu leczniczego a wystąpieniem powikłania. Modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem, patrz punkty 4.2 i 4.4.

##### *Reakcje nadwrażliwości*

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

### *Krwotok*

Ciężkie przypadki zdarzeń krwotocznych (w stopniu  $\geq 3$ .) stwierdzono u 2,2% wszystkich pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną w badaniach klinicznych. W niektórych obserwowanych przypadkach u pacjentów występowała małopłytkowość lub otrzymywali oni także leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne; w innych przypadkach nie stwierdzono znanych dodatkowych czynników ryzyka. Obserwowano przypadki krwawień zakończone zgonem.

### *Małopłytkowość*

Małopłytkowość, czyli zmniejszenie liczby płytek krwi, wystąpiła u 24,9 % pacjentów w badaniach klinicznych z trastuzumabem emtanzyną i była najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia terapii (2,6 %). U większości pacjentów małopłytkowość wystąpiła w 1. lub 2. stopniu nasilenia ( $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ ) osiągając nadir w 8 dobie, a następnie najczęściej zmniejszenie stopnia nasilenia do 0 lub 1. ( $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ ) przy podaniu następnej dawki. W badaniach klinicznych częstość oraz nasilenie małopłytkowości były większe u pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Niezależnie od rasy częstość występowania działań w stopniu 3. lub 4. ( $< 50\ 000/\text{mm}^3$ ) wyniosła 8,7% u pacjentów poddanych terapii trastuzumabem emtanzyną. Modyfikacje dawki w przypadku małopłytkowości, patrz punkty 4.2 i 4.4.

### *Immunogenność*

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

### *Podanie pozanaczyniowe*

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

### Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

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

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

## Mechanizm działania

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

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

Mechanizm działania trastuzumabu emtanzyny wynika z aktywności trastuzumabu i DM1.

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

## Skuteczność kliniczna

### TDM4370g/BO21977

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

- ramię trastuzumab emtanzyna: trastuzumab emtanzyna podawany dożylnie w dawce 3,6 mg/kg w ciągu 30–90 minut w pierwszym dniu 21-dniowego cyklu;
- ramię kontrolne (lapatynib z kapecytabiną): lapatynib w dawce 1250 mg/dobę podawany doustnie raz na dobę w cyklu 21-dniowym oraz kapecytabina w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> podawana doustnie dwa razy na dobę w dniach 1.–14. w 21-dniowym cyklu.

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

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

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

	<b>Lapatynib + Kapecytabina n = 496</b>	<b>Trastuzumab emtanzyna n = 495</b>
<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe</b>		
<b>Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) wg niezależnego komitetu oceniającego</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Mediana PFS (miesiące)	6,4	9,6
Hazard względny (HR) (stratyfikowany*)	0,650	
95% przedział ufności (CI) HR	(0,549; 0,771)	
p (test log-rank, stratyfikowany*)	< 0,0001	
<b>Czas przeżycia całkowitego (OS)**</b>		
Liczba zgonów (%)	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	25,1	30,9
Hazard względny (HR) (stratyfikowany*)	0,682	
95% przedział ufności (CI) HR	(0,548; 0,849)	
p (test log-rank*)	0,0006	
<b>Główne drugorzędowe punkty końcowe</b>		
<b>PFS określany przez badacza</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Mediana PFS (miesiące)	5,8	9,4
Hazard względny (HR) (95% CI)	0,658 (0,560, 0,774)	
p (test log-rank*)	< 0,0001	
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)</b>		
Pacjenci z chorobą mierzalną	389	397
Liczba pacjentów z obiektywną odpowiedzią (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Różnica (95% CI)	12,7% (6,0; 19,4)	
p (test chi-kwadrat Mantela-Haenszela*)	0,0002	
<b>Czas trwania obiektywnej odpowiedzi (miesiące)</b>		
Liczba pacjentów z obiektywną odpowiedzią	120	173
Mediana czasu odpowiedzi (95% CI)	6,5 (5,5; 7,2)	12,6 (8,4; 20,8)

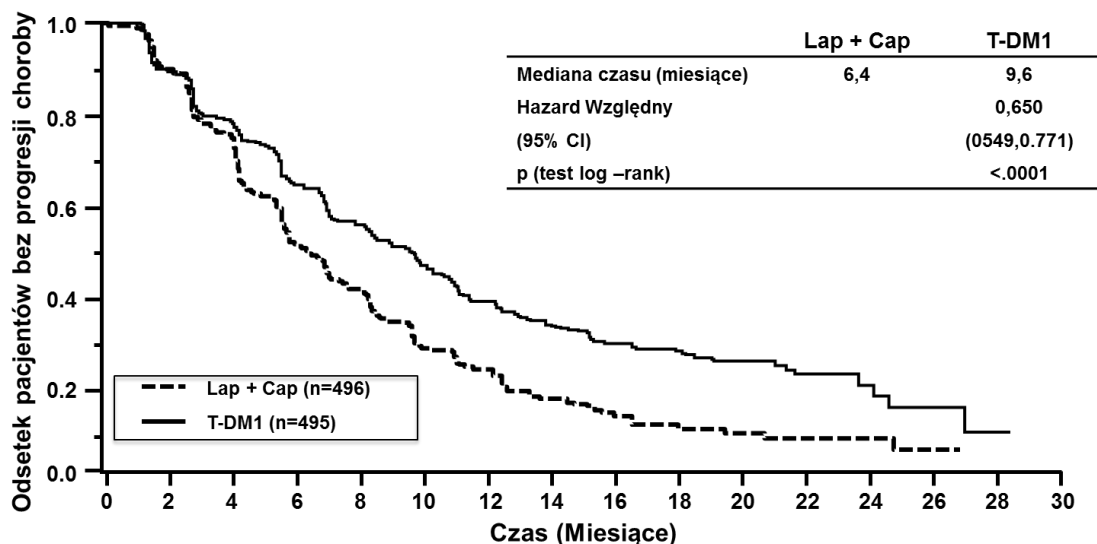
OS: przeżycie całkowite, PFS: czas przeżycia bez progresji choroby, ORR: odsetek obiektywnych odpowiedzi, OR: obiektywna odpowiedź, IRC: niezależny komitet oceniający, HR: hazard względny, CI: przedział ufności

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

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

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

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

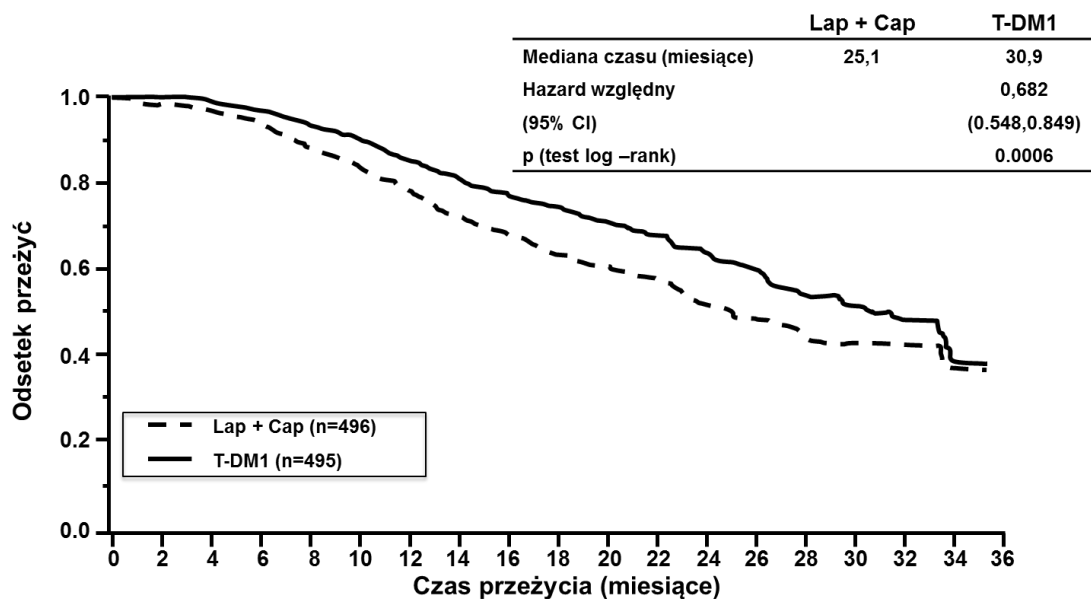


Liczba pacjentów narażonych:

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

T-DM1: trastuzumab emtanzyna; Lap: lapatynib; Cap: kapecytabina; IRC: independent review committee.  
Hazard względny obliczono za pomocą stratyfikowanego modelu Cox'a wartość p za pomocą stratyfikowanego testu log-rank.

**Rycina 2** Krzywa Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia



Liczba pacjentów narażonych:

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

T-DM1: trastuzumab emtanzyna; Lap: lapatynib; Cap: kapecytabina  
Hazard względny obliczono za pomocą stratyfikowanego modelu Cox'a wartość p za pomocą stratyfikowanego testu log-rank.



W badaniu TDM4370g/BO21977 korzyść z terapii trastuzumabem emtanzyną wykazano zgodnie w większości określonych wcześniej podgrup, co potwierdza poprawność wyników w całej grupie chorych. W podgrupie pacjentów, u których w guzach nie stwierdzono ekspresji receptorów steroidowych (n = 426), hazardy względne PFS i OS wyniosły odpowiednio 0,56 (95% CI: 0,44; 0,72) i 0,75 (95% CI: 0,54; 1,03). Natomiast w podgrupie pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych (n = 545), hazardy względne PFS i OS wyniosły odpowiednio 0,72 (95% CI: 0,58; 0,91) i 0,62 (95% CI: 0,46; 0,85).

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

W opisowej analizie przeżycia całkowitego po okresie obserwacji, współczynnik ryzyka wynosił 0,75 (95% CI: 0,64; 0,88 ). Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 29,9 miesiąca w ramieniu z trastuzumabem emtanzyną wobec 25,9 miesięcy w ramieniu z lapatynibem i kapecytabiną. W czasie opisowej analizy przeżycia całkowitego po okresie obserwacji, ogólnie 27,4 % pacjentów przeszło z ramienia lapatynib z kapecytabiną do ramienia trastuzumab emtanzyna.

W analizie wrażliwości współczynnik ryzyka dla obserwacji cenzurowanych pacjentów w czasie zmiany leczenia (*cross-over*), wynosił 0,69 (95% CI: 0,59; 0,82 ). Wyniki tej opisowej analizy obserwacji są zgodne z analizą potwierdzającą OS.

#### TDM4450g

W randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu II fazy oceniono wpływ trastuzumabu emtanzyny w porównaniu z terapią trastuzumabem i docetakselem u chorych na rozszianego HER2 dodatniego raka piersi, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii. Pacjentów losowo przydzielono do grupy z trastuzumabem emtanzyną stosowaną w dawce 3,6 mg/kg dożylnie co 3 tygodnie (n = 67) lub do ramienia z trastuzumabem podawanym dożylnie w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie podawanym co 3 tygodnie w dawce 6 mg/kg, w połączeniu z docetakselem w dawce 75 – 100 mg/m<sup>2</sup> podawanym dożylnie również co 3 tygodnie (n = 70).

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

#### TDM4374g

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

leczenia paliatywnego wynosiła 7,0 (zakres 3–17), biorąc pod uwagę wszystkie leki stosowane w terapii raka piersi.

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

Przeprowadzono podstawową analizę skuteczności oceniając odsetek odpowiedzi całkowitych (ORR) na podstawie niezależnej opinii radiologicznej oraz określono czas trwania obiektywnej odpowiedzi. ORR wyniósł 32,7% (95% CI: 24,1; 42,1), odpowiedź na leczenie stwierdzono u 36 pacjentów, zarówno w ocenie niezależnego komitetu, jak i w ocenie badaczy. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi ocenianej przez niezależny komitet (95% CI; 4,6 miesiące do wartości nie do oszacowania).

### Dzieci i młodzież

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm (trastuzumabu emtanzyny i DM1)

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

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

### Wydalenie

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

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej wykazano, że następujące czynniki miały istotnie statystyczny wpływ na farmakokinetykę trastuzumabu emtanzyny: masa ciała, stężenie albumin, suma najdłuższych wymiarów zmian targetowych ocenianych według kryteriów Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST), obecność zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2 w osoczu (ECD), wyjściowe stężenie trastuzumabu w surowicy i stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). Jednak mały wpływ tych czynników na aktywność trastuzumabu emtanzyny sugeruje, że nie będą one miały żadnego istotnego klinicznie wpływu na działanie

trastuzumabu emtanzyny. Dodatkowo w analizie eksploratywnej wykazano, że wpływ czynników (parametrów nerkowych, rasy i wieku) na farmakokinetykę trastuzumabu połączonego z DM1 był niewielki i nie był klinicznie istotny. W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że metabolity trastuzumabu emtanzyny, w tym DM1, Lys-MCC-DM1 i MCC-DM1 są wydalane przede wszystkim z żółcią i w minimalnym stopniu z moczem.

#### Liniowość/nieliniowość farmakokinetyki

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

#### Niewydolność nerek

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

#### Niewydolność wątroby

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

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

Trastuzumabu emtanzyny nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh).

#### Inne szczególne grupy pacjentów

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

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### Toksykologia i/lub farmakologia u zwierząt

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

#### Mutagenność

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

#### Zaburzenia płodności i efekt teratogeny

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

Nie przeprowadzono badań ukierunkowanych na ocenę wpływu trastuzumabu emtanzyny na rozwój zarodka i płodu u zwierząt. Toksyczność trastuzumabu na rozwój stwierdzono w ramach praktyki klinicznej, chociaż nie stwierdzono jej w badaniach nieklinicznych. Ponadto, w badaniach nieklinicznych wykazano toksyczność majtanzyny na rozwój, co sugeruje, że DM1, cytotoksyczny składnik trastuzumabu emtanzyny, będący pochodną majtanzyny, hamujący mikrotubule, będzie wykazywał podobne działanie teratogenne i potencjalnie embriotoksyczne.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas bursztynowy  
Wodorotlenek sodu  
Sacharoza  
Polisorbat 20

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

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

### **6.3 Okres ważności**

#### Nieotwarta fiolka

3 lata

#### Przygotowany roztwór

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

#### Rozcieńczony roztwór

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

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

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

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

#### Kadcyła 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

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

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

#### Kadcyła 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

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

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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

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

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

Stosowanie wbudowanego filtra polietersulfonowego (PES) o średnicy porów 0,20 lub 0,22 mikronów jest wymagane, jeśli koncentrat do infuzji jest rozcieńczany roztworem chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

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

#### Instrukcja rozpuszczania

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

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

#### Instrukcja rozcieńczania

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

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

Odpowiednią ilość roztworu należy pobrać z fiolki i dodać do worka zawierającego 250 mL roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%) lub roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Nie należy stosować (5%) roztworu glukozy (patrz punkt 6.2). Roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%) można używać bez wbudowanego filtra polietersulfonowego (PES) o średnicy porów 0,20 lub 0,22 µm. W przypadku użycia roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) wymagane jest zastosowanie wbudowanego filtra polietersulfonowego (PES) o średnicy porów 0,20 lub 0,22 mikronów. Produkt należy podać natychmiast po przygotowaniu. Nie należy zamrażać ani wstrząsać produktu leczniczego podczas przechowywania.

#### Postępowanie z odpadami

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

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

EU/1/13/885/001

EU/1/13/885/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

17 września 2018

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