

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Kadcyla[®], 100 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju
Kadcyla[®], 160 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju
INN: trastuzumab emtanzin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kadcyla, 100 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju
Jedna bočica praška za koncentrat za rastvor za infuziju sadrži 100 mg trastuzumab emtanzina. Nakon rekonstitucije jedne bočice, 5 mL rastvora sadrži 20mg/mL trastuzumab emtanzina (videti odeljak 6.6).

Kadcyla, 160 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju
Jedna bočica praška za koncentrat za rastvor za infuziju sadrži 160 mg trastuzumab emtanzina. Nakon rekonstitucije jedne bočice, 8 mL rastvora sadrži 20mg/mL trastuzumab emtanzina (videti odeljak 6.6).

Trastuzumab emtanzin je konjugat antitelo-lek koji sadrži trastuzumab, humanizovano IgG1 monoklonsko antitelo proizvedeno iz suspenzije ćelijske kulture sisara (jajnici kineskog hrčka) kovalentno vezano za DM1, inhibitor mikrotubula, preko stabilne tioetarne veze MCC (4 -[N maleimidometil]cikloheksan-1-karboksilat).

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.
Beo do skoro beo liofilizovani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Kadcyla, kao monoterapija, je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa HER2 pozitivnim, neresektabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke, koji su prethodno primali trastuzumab i taksan odvojeno ili u kombinaciji. Pacijenti bi trebalo da su:

- primali prethodnu terapiju za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest, ili
- razvili recidiv tokom ili u roku od šest meseci od završetka adjuvantne terapije.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Kadcyla treba da propiše isključivo lekar i treba da se primenjuje pod nadzorom zdravstvenog radnika koji ima iskustva u lečenju pacijenata koji boluju od karcinoma.

Pacijenti lečeni trastuzumab emtanzinom moraju imati HER2 pozitivan status tumora, koji se na osnovu imunohistohemije definiše kao skor od 3 + ili kao odnos ≥ 2.0 određen *in situ* hibridizacijom, na *in vitro*

dijagnostičkom aparatu sa oznakom CE. Ukoliko *in vitro* dijagnostički aparat sa CE oznakom nije dostupan, HER2 status bi trebalo proceniti alternativnim validiranim testom.

Lekovi za terapiju alergijskih/anafilaktičkih infuzionih reakcija, kao i oprema za hitne slučajeve bi trebalo da budu na raspolaganju za neposrednu upotrebu.

U cilju sprečavanja greške važno je proveriti nalepnice na bočici kako bi bili sigurni da je lek koji se priprema i primenjuje lek Kadcyła (trastuzumab emtanzin), a ne lek Herceptin (trastuzumab)!

Doziranje

Preporučena doza trastuzumab emtanzina je 3,6 mg/kg telesne mase i daje se kao intravenska infuzija svake 3 nedelje (ciklus od 21 dan). Pacijente bi trebalo lečiti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Početna doza se primenjuje kao 90-minutna intravenska infuzija. Pacijente bi trebalo pratiti tokom primene infuzije i najmanje 90 minuta nakon toga, prateći da li imaju temperaturu, drhtavicu ili druge infuzione reakcije. Mesto primene infuzije bi trebalo pažljivo pratiti zbog mogućnosti potkožne infiltracije tokom primene leka (videti odeljak 4.8).

Ako je podnošljivost perthodne infuzije dobra, naredne doze trastuzumab emtanzina mogu se primeniti kao 30-minutne infuzije. Pacijente bi trebalo pratiti tokom infuzije i najmanje 30 minuta po završetku.

Infuziju trastuzumab emtanzina bi trebalo usporiti ili prekinuti ukoliko se kod pacijenta jave simptomi infuzione reakcije (videti odeljke 4.4 i 4.8). Trastuzumab emtanzin bi trebalo prekinuti u slučaju infuzione reakcije koja je životno ugrožavajuća za pacijenta.

Modifikacija doze

Rešavanje simptomatskih neželjenih reakcija može zahtevati privremeni prekid, smanjenje doze ili trajno obustavljanje terapije lekom Kadcyła u skladu sa smernicama u tekstu i Tabelama 1 do 5.

Dozu leka Kadcyła ne treba povećavati nakon što je doza smanjena.

Tabela 1 - Raspored smanjenja doze

Raspored smanjenja doze Početna doza je 3,6 mg/kg	Doza koju bi trebalo dati
Prvo smanjenje doze	3 mg/kg
Drugo smanjenje doze	2,4 mg/kg
Zahtevi za daljim smanjenjem doze	Prekinuti lečenje

Tabela 2 -Smernice modifikacije doze kod povećanih vrednosti transaminaza (AST/ALT)

Stepen 2 (> 2,5 do ≤ 5 × ULN)	Stepen 3 (> 5 do ≤ 20 × ULN)	Stepen 4 (> 20 × ULN)
Ne zahteva se modifikacija doze	Ne davati trastuzumab emtanzin dok se nivo ALT/AST ne smanji na stepen ≤ 2 (>2,5 do ≤ 5 x više od gornje granice) i onda smanjiti dozu (videti tabelu 1).	Prekinuti primenu trastuzumab emtanzina

ALT = alanin transaminaza; AST = aspartat transaminaza; ULN = gornja granica fizioloških vrednosti (*upper limit of normal*)

Tabela 3 – Smernice modifikacije doze kod hiperbilirubinemije

Stepen 2 ($> 1,5$ do $\leq 3 \times$ ULN)	Stepen 3 (> 3 do $\leq 10 \times$ ULN)	Stepen 4 ($> 10 \times$ GGN)
Ne davati trastuzumab emtanzin dok se ukupni bilirubin ne smanji na stepen ≤ 1 ($>ULN$ do $1,5 \times ULN$). Ne zahteva se modifikacija doze.	Ne davati trastuzumab emtanzin dok se ukupan bilirubin ne smanji na stepen ≤ 1 ($>ULN$ do $1,5 \times ULN$), i onda smanjiti dozu (videti tabelu 1).	Prekinuti primenu trastuzumab emtanzina

ULN = gornja granica normale (*upper limit of normal*)

Tabela 4 -Smernice modifikacije doze kod trombocitopenije

Stepen 3 (Trombociti: 25,000 do $< 50,000/mm^3$)	Stepen 4 (Trombociti: $< 25,000/mm^3$)
Ne davati trastuzumab emtanzin dok se broj trombocita ne vrati na \leq stepen 1 (odnosno trombociti $\geq 75,000/mm^3$). Ne zahteva se modifikacija doze.	Ne davati trastuzumab emtanzin dok se broj trombocita ne vrati na \leq stepen 1 (odnosno trombociti $\geq 75,000/mm^3$), potom smanjiti dozu (videti tabelu 1).

Tabela 5 -Modifikacija doze kod disfunkcije leve komore

LVEF $< 40\%$	LVEF $> 45\%$	LVEF 40% do $\leq 45\%$ i smanjenje je $< 10\%$ jedinica od početne vrednosti	LVEF 40% do $\leq 45\%$ i smanjenje je $\geq 10\%$ jedinica od početne vrednosti	Simptomatska kongestivna srčana insuficijencija
Ne primenjivati trastuzumab emtanzin. Ponoviti procenu LVEF u roku od 3 nedelje. Ako je potvrđeno da je LVEF $< 40\%$ prekinuti lečenje trastuzumab emtanzinom.	Nastaviti lečenje trastuzumab emtanzinom.	Nastaviti lečenje trastuzumab emtanzinom. Ponoviti procenu LVEF u roku od 3 nedelje.	Ne primenjivati trastuzumab emtanzin . Ponoviti procenu LVEF u roku od 3 nedelje. Ako se vrednost LVEF nije vratila na okvir od 10% od početne vrednosti, prekinuti lečenje trastuzumab emtanzinom.	Prekinuti lečenje trastuzumab emtanzinom.

LVEF = Ejekciona frakcija leve komore

Odložena ili propuštena doza

Ukoliko je planirana doza propuštena, trebalo bi je dati što je pre moguće i ne čekati do sledećeg planiranog ciklusa. Raspored davanja bi trebalo da bude prilagođen da održi tronedeljni interval između doza, Sledeću dozu bi trebalo dati u skladu sa preporukama o doziranju (videti odeljak 4.2 Doziranje).

Periferna neuropatija

Trastuzumab emtanzin bi trebalo privremeno prekinuti kod pacijenata koji imaju perifernu neuropatiju stepena 3 ili 4 do smanjenja na stepen ≤ 2 . Prilikom lečenja može se razmotriti smanjenje doze prema rasporedu smanjenja doze (videti tabelu 1).

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Kod pacijenata starosti 65 godina i starijih ne zahteva se prilagođavanje doze. Nema dovoljno podataka da bi se procenila bezbednost i efikasnost kod pacijenata starosti 75 godina i starijih zbog ograničenih podataka u ovoj podgrupi. Populaciona farmakoninetička analiza ukazuje da starost nema klinički značajan efekat na farmakokinetiku trastuzumab emtanzina (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje početne doze (videti odeljak 5.2). Potencijalna potreba za prilagođavanjem doze kod teškog oštećenja funkcije bubrega ne može se odrediti zbog nedovoljno podataka i stoga pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega treba pažljivo pratiti.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje početne doze za pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Studije za trastuzumab emtanzin nisu sprovedene među pacijenatima sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena s obzirom na to da nema kliničkih podataka o upotrebi leka kod dece i adolescenata za indikaciju metastatskog karcinoma dojke (MKD).

Način primene

Lek Kadcyła je namenjen za intravensku primenu. Trastuzumab emtanzin mora rekonstituisati i razblažiti zdravstveni radnik i mora se primeniti kao intravenska infuzija. Ne sme se primeniti naglo intravenski ili kao bolus.

Za instrukcije o rekonstituciji i razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu koja ulazi u sastav leka (videti odeljak 6.1.)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Da bi se poboljšalo praćenje bioloških lekova, zaštićeno ime i broj serije leka bi trebalo jasno zabeležiti (ili navesti) u kartonu pacijenta.

U cilju sprečavanja greške važno je proveriti oznake na bočici kako bi bili sigurni da je lek koji se priprema i daje lek Kadcyła (trastuzumab emtanzin), a ne lek Herceptin (trastuzumab)!

Plućna toksičnost

Slučajevi intersticijalne plućne bolesti, uključujući pneumonitis, od kojih su neki doveli do pojave akutnog respiratornog distres sindroma ili fatalnog ishoda, prijavljeni su u kliničkim studijama sa trastuzumab emtanzinom (videti odeljak 4.8). Znaci i simptomi uključuju dispneju, kašalj, zamor i plućne infiltrate.

Preporučeno je da se terapija trastuzumab emtanzinom trajno obustavi kod pacijenata kojima je dijagnostikovana intersticijalna plućna bolest ili pneumonitis.

Pacijenti sa dispnejom koji miruju zbog komplikacija uznapredovalog maligniteta i komorbiditeta mogu imati povećan rizik od javljanja plućnih bolesti.

Hepatotoksičnost

Hepatotoksičnost, pretežno u formi asimptomatskog povećanja koncentracije transaminaza u serumu (stepen 1-4) je primećena u toku primene trastuzumab emtanzina u kliničkim studijama (videti odeljak 4.8). Povišenje nivoa transaminaza je bilo u većini slučajeva prolaznog karaktera sa najvišim vrednostima osmog dana od davanja terapije i naknadnog povratka na stepen 1 ili normalnu vrednost pre sledećeg ciklusa. Kumulativni efekat je takođe primećen kod transaminaza (procenat pacijenata sa poremećajima ALT/AST stepena 1-2 povećava se u narednim ciklusima).

U većini slučajeva stanje pacijenata sa povišenim transaminazama se poboljšalo na stepen 1 ili normalne vrednosti u roku od 30 dana od poslednje doze trastuzumab emtanzina (videti odeljak 4.8).

Ozbiljni hepatobilijarni poremećaji, uključujući nodularnu regenerativnu hiperplaziju (NRH) jetre i neke slučajeve sa fatalnim ishodom zbog oštećenja jetre izazvanih lekom, bili su primećeni kod pacijenata koji su lečeni trastuzumab emtanzinom. Primećeni slučajevi mogli su biti udruženi sa komorbiditetima i/ili sa istovremenom primenom lekova sa poznatim hepatotoksičnim potencijalom.

Funkciju jetre treba proceniti pre početka lečenja i svake primene doze. Pacijenti sa inicijalno povišenim vrednostima ALT (na primer, zbog metastaza u jetri) mogu imati veću verovatnoću od oštećenja funkcije jetre uz veći rizik od hepatičkih neželjenih događaja stepena 3-5 ili povišenja vrednosti testova za procenu funkcije jetre. Smanjenje doze ili prekid terapije zbog povišenih transaminaza i ukupnog bilirubina u serumu opisani su u odeljku 4.2.

Slučajevi nodularne regenerativne hiperplazije (NRH) jetre su identifikovani na osnovu biopsije jetre kod pacijenata koji su lečeni trastuzumab emtanzinom. NRH jetre je retko stanje koje karakteriše široko rasprostranjena benigna transformacija parenhima jetre u male regenerativne nodule. NRH može dovesti do necrotične portne hipertenzije. Dijagnoza NRH može se potvrditi jedino histopatološki. NRH bi trebalo razmotriti kod svih pacijenata sa kliničkim simptomima portne hipertenzije i/ili u slučaju prikaza nalik cirozi koja je uočena prilikom kompjuterizovane tomografije (CT) jetre ali sa normalnim transaminazama i bez drugih manifestacija ciroze. Nakon dijagnoze NRH, lečenje trastuzumab emtanzinom mora se trajno prekinuti.

Trastuzumab emtanzin nije ispitivan kod pacijenata sa vrednostima transaminaza u serumu > 2.5 ULN ili ukupnim bilirubinom > 1.5 ULN pre početka lečenja. Lečenje pacijenata kod kojih su vrednosti transaminaza > 3 ULN i prateći ukupni bilirubin > 2 ULN bi trebalo trajno prekinuti. Posebno treba voditi računa prilikom lečenja pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2. i 5.2.).

Disfunkcija leve komore

Pacijenti lečeni lekom trastuzumab emtanzin imaju povećan rizik od razvoja disfunkcije leve komore. Ejekciona frakcija leve komore (LVEF) $< 40\%$ primećena je kod pacijenata lečenih trastuzumab emtanzinom i stoga postoji potencijalni rizik od simptomatske kongestivne srčane insuficijencije (vidi odeljak 4.8). Opšti faktori rizika za pojavu srčane insuficijencije kao i faktori utvrđeni u kliničkim studijama gde je u terapiji karcinoma dojke kao adjuvantna terapija primenjivan trastuzumab obuhvataju stariju dob (> 50 godina), nisku početnu vrednost LVEF ($< 55\%$), niske nivoe LVEF pre ili nakon upotrebe paklitaksela u okviru adjuvantne terapije, prethodnu ili istovremenu upotrebu antihipertenzivnih lekova, prethodnu terapiju antraciklinom i visok indeks telesne mase (BMI) (> 25 kg/m²).

Standardno testiranje funkcije srca (ehokardiogram ili skeniranje metodom ekvilibrijske radionuklidneventrikulografije– MUGA) trebalo bi da se obavi pre početka terapije i nakon toga u regularnim intervalima (na primer, svaka tri meseca) tokom terapije. U kliničkim studijama, pacijenti su imali početnu vrednost LVEF \geq 50%. Pacijenti sa istorijom kongestivne srčane insuficijencije, ozbiljnih srčanih aritmija koje su zahtevale lečenje, infarkta miokarda ili nestabilne angine, u roku od 6 meseci od randomizacije ili trenutne dispneje u mirovanju zbog uznapredovalog maligniteta bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Neophodno je da doza bude odložena ili lečenje prekinuto u slučaju pojave disfunkcije leve komore (videti odeljak 4.2)

Infuzione reakcije

Lečenje trastuzumab emtanzinom nije proučavano kod pacijenata kojima je lečenje trastuzumabom trajno prekinuto zbog infuzionih reakcija, tako da za ove pacijente lečenje nije preporučljivo. Pacijente bi trebalo pažljivo pratiti zbog mogućih infuzionih reakcija, naročito u toku davanja prve infuzije.

Registrovani su slučajevi infuzionih reakcija (zbog oslobađanja citokina), koje karakteriše jedan ili više sledećih simptoma: crvenilo, jeza, povišena telesna temperatura, dispneja, hipotenzija, zviždanje u grudima, bronhospazam i tahikardija. Uopšteno, ovi simptomi nisu bili ozbiljni (videti odeljak 4.8). Kod većine pacijenata, ove reakcije su prestale tokom nekoliko časova do jednog dana nakon što je infuzija primenjena. Lečenje bi trebalo prekinuti kod pacijenata sa ozbiljnim infuzionim reakcijama dok znaci i simptomi ne prestanu. Razmatranje o ponovnom započinjanju lečenja treba da bude zasnovano na kliničkoj proceni ozbiljnosti reakcije. Lečenje mora biti trajno prekinuto u slučaju infuzione reakcije koja je opasna po život (videti odeljak 4.2).

Reakcije preosetljivosti

Lečenje trastuzumab emtanzinom nije proučavano kod pacijenata kojima je terapija trastuzumabom trajno prekinuta zbog reakcija preosetljivosti. Lečenje trastuzumab emtanzinom nije preporučeno za takve pacijente.

Pacijente bi trebalo pažljivo pratiti i zbog mogućih reakcija preosetljivosti /alergijskih reakcija koje mogu imati istu kliničku sliku kao i infuzione reakcije. Ozbiljne anafilaktičke reakcije primećene su u toku kliničkog ispitivanja leka trastuzumab emtanzin. Lekovi za lečenje takvih reakcija, kao i oprema za hitne slučajeve moraju biti dostupni za neposrednu upotrebu. U slučaju prave reakcije preosetljivosti (kod koje se ozbiljnost reakcije povećava sa narednom infuzijom) lečenje trastuzumab emtanzinom mora se trajno prekinuti.

Hemoragija

Hemoragijski događaji, uključujući krvarenja u centralnom nervnom i respiratornom sistemu, kao i gastrointestinalnom traktu prijavljeni su tokom lečenja trastuzumab emtanzinom. Neka od ovih krvarenja rezultovala su fatalnim ishodom. U nekim od posmatranih slučajeva pacijenti su imali trombocitopeniju, ili su istovremeno primali antikoagulantnu ili antiagregacionu terapiju; u ostalim slučajevima nije bilo poznato da su postojali dodatni faktori rizika. Potreban je oprez kod istovremene primene ovih agenasa i potrebno je razmotriti dodatno praćenje pacijenata kada je istovremena primena medicinski neophodna.

Trombocitopenija

Trombocitopenija, ili smanjeni nivo trombocita je često prijavljivana tokom lečenja trastuzumab emtanzinom, i to je bila najčešća neželjena reakcija koja je dovela do prekida lečenja (videti odeljak 4.8). U kliničkim studijama, učestalost i ozbiljnost trombocitopenije bila je veća kod Azijata (videti odeljak 4.8)

Preporučuje se praćenje broja trombocita pre primene svake doze trastuzumab emtanzina. Pacijente sa trombocitopenijom ($\leq 100,000/\text{mm}^3$) i pacijente na antikoagulantnoj terapiji (na primer varfarinom, heparinom, heparinima niske molekulske težine) trebalo bi pažljivo pratiti dok su na terapiji lekom trastuzumab emtanzin. Trastuzumab emtanzin nije proučavan kod pacijenata sa brojem trombocita $\leq 100,000/\text{mm}^3$ pre početka lečenja. U slučaju smanjenog broja trombocita do stepena 3 ili većeg ($< 50,000/\text{mm}^3$) ne bi trebalo davati trastuzumab emtanzin dok se broj trombocita ne smanji na stepen 1 ($\geq 75,000/\text{mm}^3$) (videti odeljak 4.2).

Neurotoksičnost

Periferna neuropatija, uglavnom stepena 1 i pretežno senzorna, zabeležena je u kliničkim studijama sa trastuzumab emtanzinom. Pacijenti sa perifernom neuropatijom koja je bila stepena 3 na početku lečenja bili su isključeni iz kliničkih studija. Lečenje trastuzumab emtanzinom bi trebalo privremeno prekinuti kod pacijenata koji imaju stepen 3 ili 4 periferne neuropatije dok simptomi ne prođu ili se ne smanje na stepen \leq 2. Pacijente bi trebalo kontinuirano klinički pratiti zbog mogućih znakova /simptoma neurotoksičnosti.

Sadržaj natrijuma u pomoćnim supstancama

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, odnosno, u suštini je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ne postoje zvanične studije o interakcijama sa ostalim lekovima i ostalim oblicima interakcija.

In vitro ispitivanja metabolizma u mikrozomima ljudske jetre ukazuju da se DM1, komponenta leka trastuzumab emtanzin, metaboliše uglavnom putem CYP3A4, i u manjoj meri putem CYP3A5. Istovremenu upotrebu snažnih CYP3A4 inhibitora (na primer ketokonazola, itrakonazola, klaritromicina, atazanavira, indinavira, nefradazona, nelfinavira, ritonavira, sakvinavira, telitromicina i vorikonazola) u kombinaciji sa lekom trastuzumab emtanzin bi trebalo izbegavati zbog mogućnosti za povećanu izloženost DM1 komponenti i toksičnosti. Trebalo bi razmotriti alternativne lekove koji imaju minimalni ili nemaju potencijal za inhibiciju CYP3A4. Ukoliko je istovremena primena snažnih CYP3A4 inhibitora neizbežna, trebalo bi razmotriti mogućnost odlaganja terapije lekom trastuzumab emtanzin dok takvi CYP3A4 inhibitori ne iščeznu iz cirkulacije (približno 3 poluvremena eliminacije inhibitora), kada je to moguće. Ukoliko se istovremena primena snažnog CYP3A4 inhibitora i leka trastuzumab emtanzin ne može odložiti, pacijente bi trebalo pažljivo pratiti zbog mogućih neželjenih reakcija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene sa mogućnošću rađanja bi trebalo da koriste efikasnu kontracepciju dok primaju trastuzumab emtanzin i u toku 7 meseci nakon poslednje primenjene doze trastuzumab emtanzina. Muški pacijenti ili njihove partnerke bi trebalo takođe da koriste efikasnu kontracepciju.

Trudnoća

Nema podataka o korišćenju trastuzumab emtanzina kod trudnica. Trastuzumab, komponenta leka trastuzumab emtanzin, može uzrokovati oštećenje fetusa ili smrt kada se daje trudnicama. U postmarketinškom periodu praćenja leka zabeleženi su slučajevi oligohidroamniona (neki od njih udruženi su sa fatalnom hipoplazijom pluća) kod trudnica koje su primale trastuzumab. Majtanzin, koji je blisko povezan hemijski entitet iste majtanzinoidne klase kao i DM1, ispitan je na životinjama. Dobijeni podaci ukazali su da je DM1, kao citotoksična komponenta leka trastuzumab emtanzin koja inhibira mikrotubul, teratogen i potencijalno embriotoskičan (videti odeljak 5.3).

Ne preporučuje se davanje leka trastuzumab emtanzin trudnicama, dok bi žene trebalo informisati o mogućnostima oštećenja fetusa u slučaju da ostanu trudne. Žene koje ostanu trudne moraju odmah kontaktirati svog lekara. Ako se trudnica leči lekom trastuzumab emtanzin, preporučuje se pažljivo praćenje od strane multidisciplinarnog tima.

Dojenje

Nije poznato da li se trastuzumab emtanzin izlučuje putem majčinog mleka. S obzirom na to da se mnogi lekovi izlučuju putem majčinog mleka, i da postoji mogućnost javljanja ozbiljnih neželjenih reakcija kod odojčadi, žene bi trebalo da prekinu dojenje pre početka terapije trastuzumab emtanzinom. Žene mogu da počnu da doje 7 meseci nakon završetka lečenja.

Plodnost

Nisu sprovedena istraživanja toksičnog uticaja trastuzumab emtanzina na reproduktivnu i razvojnu funkciju.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Trastuzumab emtanzin nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanje mašinama. Uticaj neželjenih reakcija kao što su zamor, glavobolja, vrtoglavica i zamućen vid na sposobnost vožnje ili rukovanje mašinama nije poznat. Pacijentima koji imaju infuzione reakcije treba savetovati da ne voze i ne upravljaju mašinama dok se simptomi ne povuku.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak profila bezbednosti

Bezbednost leka trastuzumab emtanzin je ispitivana na 1871 pacijenata sa karcinomom dojke u kliničkim studijama. Kod ovih pacijenata:

- Najčešće ozbiljne neželjene reakcije (>0,5% pacijenata) bile su: krvarenje, povišena telesna temperatura, dispneja, muskuloskeletni bol, trombocitopenija, bol u stomaku i povraćanje.
- Najčešće neželjene reakcije (≥25%) na trastuzumab emtanzin bile su: mučnina, zamor i glavobolja. Većina prijavljenih neželjenih reakcija bile su stepena 1 ili 2.
- Prema NCI-kriterijumima, najčešće zabeleženi događaji stepena ≥ 3 (> 2%) bili su: trombocitopenija, povišene transaminaze, anemija, neutropenija, zamor, hipokalijemija, muskuloskeletni bol i krvarenje.

Tabelarna lista neželjenih reakcija

Neželjene reakcije na lek kod 1871 pacijenta lečenih lekom trastuzumab emtanzin su prikazane u Tabeli 6.

Neželjene reakcije na lek su navedene u tabeli prema MedDRA klasifikaciji po sistemima organa i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti su definisane kao veoma česte (≥ 1/10), česte (≥ 1/100 do < 1/10), povremene (≥ 1/1,000 do < 1/100), retke (≥ 1/10,000 do < 1/1,000), veoma retke (< 1/10,000) i nepoznate (ne može se proceniti iz raspoloživih podataka). U okviru svake grupe, neželjene reakcije su predstavljene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Neželjene reakcije na lek su prijavljene korišćenjem NCI-CTCAE kriterijuma za porcenu toksičnosti.

Tabela 6. Tabelarna lista neželjenih reakcija na lek kod pacijenata lečenih trastuzumab emtanzinom

Klasa organa po sistemima	Veoma česte	Česte	Povremene
Infekcije i infestacije	Infekcije urinarnog trakta		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Trombocitopenija, Anemija	Neutropenija, pad broja belih krvnih ćelija/leukopenija	
Poremećaji imunskog sistema		Preosetljivost na lek	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipokalijemija		
Psihijatrijski poremećaji	Insomnija		
Neurološki poremećaji	Periferna neuropatija, glavobolja	Vrtoglavica, disgeuzija, poremećaj pamćenja	
Poremećaji oka		Suvoća oka, konjuktivitis, zamućen vid, povećana lakrimacija	
Kardiološki poremećaji		Disfunkcija leve komore	

Klasa organa po sistemima	Veoma česte	Česte	Povremene
Vaskularni poremećaji	Hemoragija	Hipertenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Epistaksa, kašalj, šištanje u plućima (vizing)		Pneumonitis (IBP)
Gastrointestinalni poremećaji	Stomatitis, dijareja, povraćanje, mučnina, zatvor, abdominalni bol	Dispepsija, krvarenje desni	
Hepatobilijarni poremećaji			Hepatoskičnost, insuficijencija jetre, nodularna regenerativna hiperplazija, portna hipertenzija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Eritem	Pruritis, alopecija, poremećaj noktiju, sindrom palmarno plantarne eritrodistezije, urtikarija	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Muskuloskeletalni bol, artralgiya, mijalgija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Zamor, povišena telesna temperatura, astenija, jeza	Periferni edem	Ekstravazacija na mestu primene injekcije
Ispitivanja	Povišene transaminaze	Povišeni alkalni fosfati u krvi	
Povreda, trovanja i proceduralne komplikacije		Infuzione reakcije	

Opis određenih neželjenih reakcija

Povišene transaminaze (AST/ALT)

Primećeno je povišenje transaminaza u serumu (stepen 1-4) tokom terapije trastuzumab emtanzinom u kliničkim studijama (videti odeljak 4.4). Povišene vrednosti transaminaza su bile uopšteno prolaznog karaktera. Kumulativni efekat leka trastuzumab emtanzin na transaminaze je primećen i u većini slučajeva je nestao kada je lečenje prekinuto. Povišene transaminaze prijavljene su kod 24,2% pacijenata u kliničkim studijama. Step 3 ili 4 povišenih AST i ALT prijavljen je kod 4,2% odnosno 2,7 % pacijenata i obično se pojavljivao u ranijim ciklusima lečenja (1-6). Uopšteno uzev, neželjeni događaji stepena ≥ 3 u vezi sa jetrom nisu bili dovedeni u vezu sa lošim kliničkim ishodom, a naknadno praćenje vrednosti je uglavnom pokazivalo poboljšanje što je omogućilo pacijentima da ostanu u studiji i nastave da primaju terapiju u istoj ili smanjenoj dozi. Nije primećena nikakva veza između izlaganja leku trastuzumab emtanzin, maksimalne koncentracije trastuzumab emtanzina u serumu (C_{max}), ukupnog izlaganja leku trastuzumab ili C_{max} za DM1 i povišenja transaminaza. Za modifikacije doza u slučaju povišenih transaminaza, videti odeljke 4.2 i 4.4.

Disfunkcija leve komore

Disfunkcija leve komore prijavljena je kod 2,2% pacijenata koji su učestvovali u kliničkim studijama sa lekom trastuzumab emtanzin. U većini slučajeva događale su se asimptomatske epizode smanjenja LVEF stepena 1 ili 2. Neželjeni događaji stepena 3 ili 4 su prijavljeni kod 0,4% pacijenata. Dodatno praćenje LVEF se preporučuje kod pacijenata sa LVEF \leq 45% (Videti Tabelu 5 u odeljku 4.2 za specifične modifikacije doze).

Infuzione reakcije

Infuzione reakcije karakteriše jedan ili više sledećih simptoma: rumenilo, drhtavica, povišenje telesne temperature, dispneja, hipotenzija, šištanje u plućima, bronhospazam i tahikardija. Infuzione reakcije prijavljene su kod 4,0% pacijenata u kliničkim studijama sa trastuzumab emtanzinom, sa šest neželjenih događaja stepena 3 i nijednim neželjenim događajem stepena 4. Infuzione reakcije prestajale su od nekoliko sati do jednog dana nakon prestanka infuzije. Nikakva veza sa primenjenom dozom nije primećena u kliničkim studijama. Za modifikaciju doze u slučaju infuzionih reakcija, videti odeljke 4.2 i 4.4.

Reakcije preosetljivosti

Preosetljivost je prijavljena kod 2,6% pacijenata u kliničkim studijama sa lekom trastuzumab emtanzin, sa jednim prijavljenim neželjenim događajem stepena 3 i jednim događajem stepena 4. Uopšte uzev, većina reakcija preosetljivosti bile su blage ili umerene i prolazile su nakon lečenja. Za modifikacije doze u slučaju reakcija preosetljivosti, videti odeljke 4.2 i 4.4.

Hemoragija

Učestalost teških hemoragijskih događaja (stepen \geq 3) iznosila je 2,2% od ukupnog broja pacijenata lečenih lekom trastuzumab emtanzinom u kliničkim studijama. Kod nekih od posmatranih slučajeva pacijenti su imali trombocitopeniju, ili su istovremeno primali antikoagulantnu ili antiagregacionu terapiju; u ostalim slučajevima nije bilo poznato da su postojali dodatni faktori rizika. Identifikovani su slučajevi krvarenja sa fatalnim ishodom.

Trombocitopenija

Trombocitopenija tj. smanjenje broja trombocita zabeležena je kod 24,9% pacijenata u kliničkim studijama sa lekom trastuzumab emtanzin i to je bila najčešća neželjena reakcija koja je dovođila do prekida lečenja (2,6%). Većina pacijenata imala je neželjene događaje stepena 1 ili 2 (\geq 50,000/mm³), sa nadirom koji se dešavao do 8. dana i u većini slučajeva su se poboljšavali do stepena 0 ili 1 (\geq 75,000/mm³) pre sledeće zakazane doze. U kliničkim studijama, učestalost i ozbiljnost trombocitopenije bila je viša kod Azijata. Nezavisno od rase, učestalost neželjenih događaja stepena 3 ili 4 ($<$ 50,000/mm³) bila je 8,7% kod pacijenata lečenih trastuzumab emtanzinom. Za modifikaciju doze u slučajevima trombocitopenije, videti odeljke 4.2 i 4.4.

Imunogenost

Kao i svi proteini koji se primenjuju u terapiji, trastuzumab emtanzin ima potencijal da izazove imunski odgovor. Kod ukupno 836 pacijenata iz 6 kliničkih studija sprovedenih u različitim vremenskim periodima testiran je odgovor anti-terapijskih antitela (ATA) koja se mogu javiti kao odgovor na trastuzumab emtanzin. Nakon davanja terapije, 5,3% (44/836) pacijenata imalo je pozitivna anti-terapijska antitela na trastuzumab emtanzin u različitim vremenskim intervalima. Klinički značaj anti-terapijskih antitela na trastuzumab emtanzin još uvek nije poznat.

Ekstravazacija

Reakcije koje su se javile kao posledice ekstravazacije primećene su u kliničkim studijama sa lekom trastuzumab emtanzin. Ove reakcije bile su obično blage ili umerene i svodile su se na eritem, osetljivost, iritaciju kože, bol ili oticanje na mestu infuzije. Pomenute reakcije su primećene češće u toku prvih 24 sata od primene infuzije. Specifičan tretman u slučaju ekstravazacije usled primene leka trastuzumab emtanzin je trenutno nepoznat.

Laboratorijske abnormalnosti

U Tabeli 7 prikazana su laboratorijska odstupanja zapažena kod pacijenata lečenih trastuzumab emtanzinom u studiji TDM4370g/BO21977.

Tabela 7. Laboratorijska odstupanja zapažena kod pacijenata lečenih trastuzumab emtanzinom u studiji TDM4370g/BO21977

Parametar	Trastuzumab emtanzin		
	Svi stepeni (%)	Stepen 3 (%)	Stepen 4 (%)
Hepatičke			
Povišeni bilirubin	21	< 1	0
Povišeni AST	98	8	< 1
Povišeni ALT	82	5	< 1
Hematološke			
Smanjeni trombociti	85	14	3
Smanjen hemoglobin	63	5	1
Smanjeni neutrofili	41	4	< 1
Nivo kalijuma			
Smanjen kalijum	35	3	<1

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema poznatog protivotrova za predoziranje trastuzumab emtanzinom. U slučaju predoziranja, pacijenta bi trebalo pažljivo pratiti posmatrajući znake i simptome neželjenih reakcija i trebalo bi uvesti odgovarajuće simptomatsko lečenje. Slučajevi predoziranja su zabeleženi tokom terapije trastuzumab emtanzinom, i većinom su povezani sa trombocitopenijom, a prijavljen je i jedan smrtni slučaj. U tom fatalnom slučaju pacijent je primio neodgovarajuću dozu leka trastuzumab emtanzin od 6 mg/kg i umro približno 3 nedelje nakon predoziranja, premda uzročni odnos sa lekom trastuzumab emtanzin nije ustanovljen.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici.Ostali antineoplastici. Monoklonska antitela

ATC šifra: L01XC14

Mehanizam dejstva

Lek Kadcyła tj. trastuzumab emtanzin je konjugovano HER2 antitelo za ciljanu terapiju koje sadrži trastuzumab (rekombinantno humanizovano IgG1 monoklonsko antitelo za receptor 2 humanog epidermalnog faktora rasta (HER2)), kovalentno vezan za mikrotubularni inhibitor DM1 (derivat majtanzina) preko stabilne tioetarne veze MCC (4-[N – maleimidometil] cikloheksan -1- karboksilat). Emtanzin se odnosi na MCC – DM1 kompleks. U proseku 3.5 DM1 molekula je povezano sa svakim molekulom leka trastuzumab.

Povezanost DM1 sa trastuzumabom omogućava selektivno delovanje citotoksičnog agensa na tumorske ćelije sa prekomernom HER2 ekspresijom, čime se povećava intraćelijska dostava DM1 u maligne ćelije. Nakon vezivanja za HER2 receptor, dolazi do internalizacije leka trastuzumab emtanzin, koja je posredovana receptorom a zatim ga lizosomi razgrađuju, što dovodi do otpuštanja citotoksičnih katabolita koji sadrže DM1 (primarno lizin MCG- DM1).

Trastuzumab emtanzin ima mehanizme dejstva i trastuzumaba i DM1:

- Trastuzumab emtanzin, kao i trastuzumab, vezuje se za vanćelijski domen IV HER 2 (ECD), kao i za Fcγ receptore i komplement C1q. Osim toga, trastuzumab emtanzin, kao i trastuzumab, inhibira razdvajanje HER2 ECD, inhibira signalizaciju fosfatidilinozitol 3 kinaznog puta (PI3-K) i posreduje u antitelo zavisnoj ćelijski posredovanoj citotoksičnosti (ADCC) kod ćelija karcinoma dojke sa prekomernom ekspresijom HER2.
- DM1, citotoksična komponenta leka trastuzumab emtanzin vezuje se za tubulin. Inhibicijom polimerizacije tubulina, i DM1 i trastuzumab emtanzin omogućavaju da se ćelije zaustave u G2/M fazi ćelijskog ciklusa, što konačno vodi do apoptoze ćelije. Rezultati testova o *in vitro* citotoksičnosti pokazuju da DM1 ima 20-200 puta snažnije dejstvo od taksana i vinka alkaloida.
- MCC veza je namenjena limitiranju sistematskog oslobađanja i povećanom nivou ciljanog oslobađanja DM1, što je dokazano detekcijom vrlo niskih nivoa slobodnog DM1 u plazmi.

Klinička efikasnost

TDM4370g/BO21977

Internacionalna, randomizovana, multicentrična, otvorena klinička studija faze III sprovedena je na pacijentima sa HER2 pozitivnim neresektabilnim lokalno uznapredovalim karcinomom dojke ili metastatskim karcinomom dojke uključujući pacijente koji su prethodno primali terapiju lekom iz grupe taksana i trastuzumabom, uključujući pacijente koji su prethodno primili adjuvantnu terapiju trastuzumabom i lekove iz grupe taksana i koji su imali recidiv tokom ili u roku od 6 meseci od završetka adjuvantne terapije. Za ovo istraživanje birani su samo pacijenti dobrog opšteg stanja (ECOG 0 ili 1). Pre uključivanja u studiju, zahtevano je da se testiranjem na centralnom nivou potvrdi da su uzorci tumora dojke HER2 pozitivni, što je prema imunohistohemiji (IHH) definisano kao skor od 3 + ili kao pozitivna amplifikacija gena putem *in situ* hibridizacije (ISH). Osnovne karakteristike pacijenata i tumora bile su na početku terapije dobro izbalansirane.

Pacijenti sa lečenim metastazama na mozgu su bili uključeni ukoliko nisu primali terapiju za kontrolu simptoma. Za randomizovane pacijente u grupi koja je primala trastuzumab emtanzin, medijana godina starosti bila je 53 godine, a većina pacijenata bile su žene (99.8%), i to bele rase (72%). 57% je imalo pozitivne estrogene receptore i receptore progesterona. Klinička studija je poredila bezbednost i efikasnost leka trastuzumab emtanzin u odnosu na kombinovanu terapiju sa lekom lapatinib i lekom kapecitabin. Ukupno 991 pacijent je randomizovan da primi terapiju lekom trastuzumab emtanzin ili kombinaciju leka lapatinib sa lekom kapecitabin i to na sledeći način:

- Grupa koja prima trastuzumab emtanzin: trastuzumab emtanzin 3,6 mg/kg intravenski tokom 30 do 90 minuta prvog dana ciklusa od 21 dan.
- Kontrolna grana (lapatinib u kombinaciji sa lekom kapecitabin): lapatinib 1250 mg/dan oralno jednom dnevno u ciklusu od 21 dan zajedno sa lekom kapecitabin 1000 mg/m² oralno dva puta dnevno prvog i 14. dana ciklusa od 21 dan.

Primarni ciljevi studije su bili, u smislu efikasnosti, preživljavanje bez progresije bolesti (PFS), prema proceni nezavisne komisije za procenu (IRC) i ukupno preživljavanje (OS) (videti tabelu 8 i slike 1 i 2).

U kliničkoj studiji takođe je procenjivano i vreme do progresije simptoma (TSP), definisano smanjenjem za pet poena u skoru izvedenom iz podskale (TOI-B) funkcionalne procene terapije karcinoma dojke. Kvalitet života je takođe procenjivan u toku kliničke studije putem upitnika (FACT-B QoL). Promena od 5 poena u TOI-B smatrala se klinički značajnom. Lek Kadcyła odlaže vreme do progresije simptoma za 7.1 mesec, u poređenju sa 4.6 meseci kod pacijenata u kontrolnoj grupi (HR 0,796 (0,667, 0,951); p-vrednost 0,0121). S obzirom na to da su ovi podaci rezultat otvorenog kliničkog ispitivanja ne mogu se izvući čvrsti zaključci.

Tabela 8 Rezime efikasnosti iz studije TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + Kapecitabin n = 496	Trastuzumab emtanzin n = 495
Primarni parametri efikasnosti		
Preživljavanje bez progresije (PFS) prema proceni IRC		
Broj (%) pacijenata sa događajem	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Medijana trajanja preživljavanja bez progresije (PFS) (meseći)	6,4	9,6
HR (stratifikovan*)	0,650	
HR (95% CI)	(0,549, 0,771)	
p-vrednost (Log-rank test, stratifikovan*)	< 0,0001	
Ukupno preživljavanje (OS)**		
Broj (%) pacijenata koji su umrli	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Medijana trajanja preživljavanja (meseći)	25,1	30,9
HR (stratifikovan*)	0,682	
HR (95% CI)	(0,548, 0,849)	
p-vrednost (Log-rank test*)	0,0006	
Ključni sekundarni parametri		
PFS procenjen od strane istraživača		
Broj (%) pacijenata sa slučajem	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Medijana trajanja PFS (meseći)	5,8	9,4
HR (95% CI)	0,658 (0,560, 0,774)	
p-vrednost (Log-rank test*)	<0,0001	
Stopa objektivnog odgovora (ORR)		
Pacijenti sa merljivom bolešću	389	397
Broj pacijenata sa OR (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Razlika (95% CI)	12,7% (6,0, 19,4)	
p-vrednost (Mantel-Haenszel chi-squared test*)	0,0002	
Trajanje objektivnog odgovora (OR)		

	Lapatinib + Kapecitabin n = 496	Trastuzumab emtanzin n = 495
(meseći)		
Broj pacijenata sa OR	120	173
Medijana (95% CI)	6,5 (5,5, 7,2)	12,6 (8,4, 20,8)

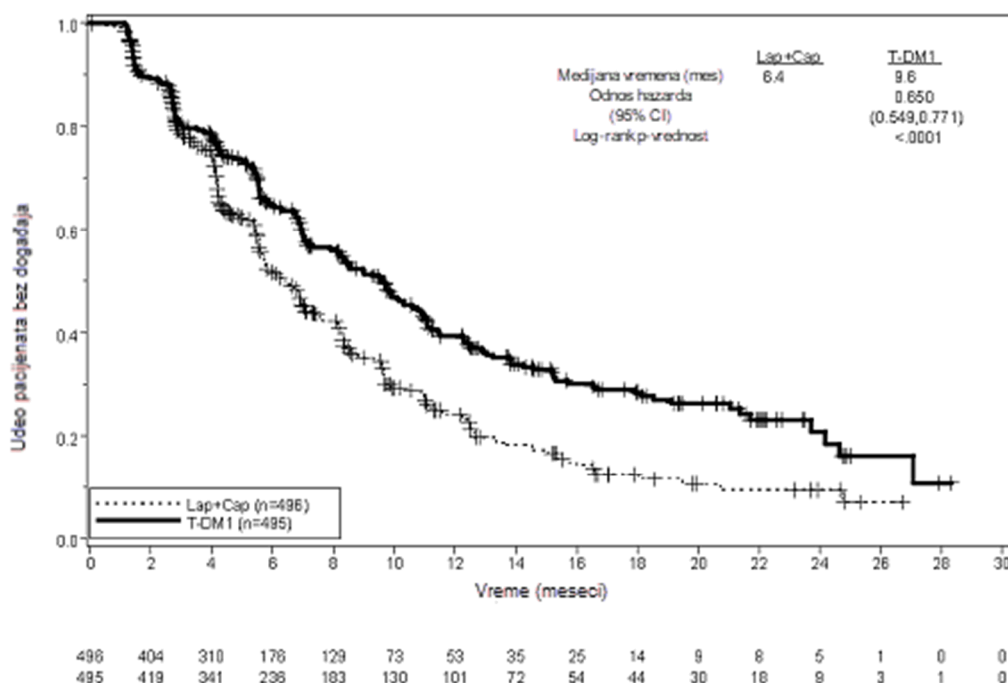
OS – ukupno preživljavanje; PFS - preživljavanje bez progresije; ORR - stopa objektivnog odgovora; OR - objektivni odgovor; IRC - nezavisna komisija za pregled; HR- odnos hazarda (hazard ratios); CI – interval poverenja

* Stratifikovano prema regionima sveta (Sjedinjene Američke Države, Zapadna Evropa, drugo) broj prethodnih hemioterapijskih režima za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest (0-1 prema. > 1), i visceralna prema nevisceralnoj bolesti.

* * Unapred definisana analiza za OS urađena je nakon posmatranja 331 događaja. S obzirom na to da je granica efikasnosti bila premašena pri ovoj analizi, ova analiza se smatra i definitivnom.

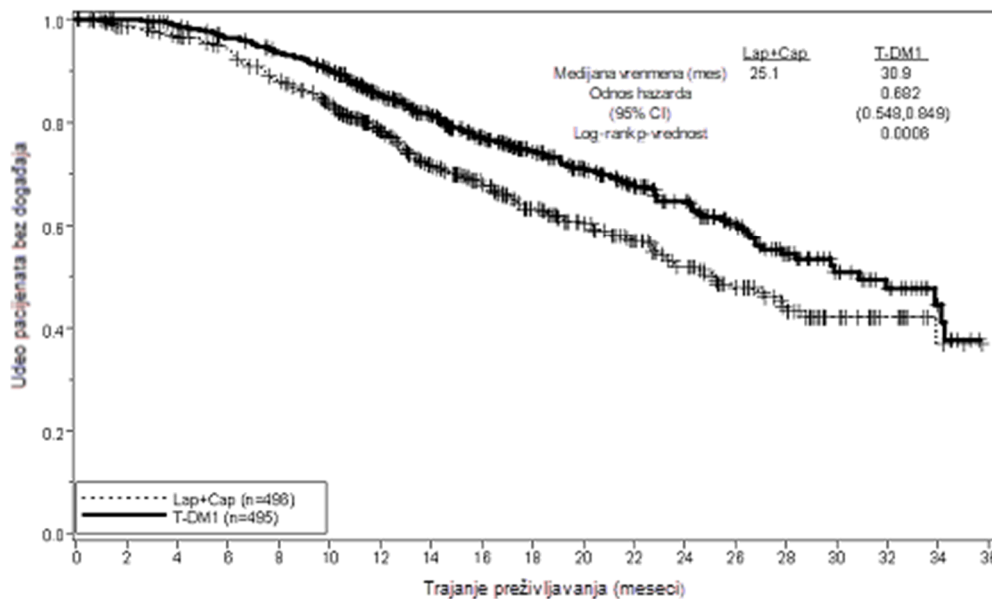
Korist od terapije je primećena u podgrupi pacijenata koji su imali recidiv u toku od 6 meseci od završetka adjuvantnog lečenja i nisu primali prethodnu sistemsku antitumorsku terapiju za metastatsku bolest (n=118), odnos hazarda (HR) za PFS i OS bio je 0,51 (95% CI: 0,30, 0,85) odnosno 0,61 (95% IP: 0,32, 1,16). Medijana PFS i OS za trastuzumab emtanzin iznosila je 10,8 meseci i nije postignuta, u poređenju sa 5,7 meseci odnosno 27,9 meseci, u podgrupi pacijenata koja je primala lapatinib u kombinaciji sa lekom kapecitabin.

Slika1 Kriva preživljavanja bez progresije, prema proceni IRC



T-DM1: trastuzumab emtanzin; Lap: lapatinib; Cap: kapecitabin, odnos hazarda (HR) je procenjen prema stratifikovanom Cox modelu; p-vrednost je procenjena na osnovu stratifikovanog log-rank testa

Slika 2 Kriva ukupnog preživljavanja



Br. pacijenata u riziku

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 emtanzin; Lap: lapatinib; Cap: kapecitabin, odnos hazarda (HR) je procenjen prema stratifikovanom Cox modelu; p-vrednost je procenjena na osnovu stratifikovanog log-rank testa

U studiji TDM4370g/BO21977, konzistentna korist od lečenja trastuzumab emtanzinom primećena je kod većine prethodno izdvojenih podgrupa pacijenata koje su procenjivane, što podržava značaj ukupne vrednosti dobijenih rezultata iz kliničkog ispitivanja. U podgrupi pacijenata koji su imali negativne hormonske receptore (n=426) odnos hazarda (HR) za PFS i OS bio je 0,56 (95% CI: 0,44, 0,72) odnosno 0,75 (95% CI: 0,54, 1,03). U podgrupi pacijenata koji su imali pozitivne hormonske receptore (n=545), odnos hazarda (HR) za PFS i OS bio je 0,72 (95% CI: 0,58, 0,91) odnosno 0,62 (95% CI: 0,46, 0,85).

U podgrupi pacijenata sa nemerljivom bolešću (n=205), na osnovu procene IRC, HR za PFS i OS bio je 0,91 (95% CI: 0,59, 1,42) i 0,96 (95% CI: 0,54, 1,68). Kod pacijenata starosti ≥ 65 godina (n=138 u obe terapijske grane), HR za preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljavanje (OS) bio je 1,06 (95% CI: 0,68, 1,66) odnosno 1,05 (95% CI: 0,58, 1,91). Kod pacijenata starijih od 65 do 74 godine (n=113), prema proceni IRC, HR za PFS i OS bio je 0,88 (95% CI: 0,53, 1,45) odnosno 0,74 (95% CI: 0,37, 1,47). Za pacijente od 75 godina i više, prema proceni IRC, koeficijent hazardnosti (HR) za PFS i OS bio je 3,51 (95% CI: 1,22, 10,13) odnosno 3,45 (95% CI: 0,94, 12,65). U podgrupi pacijenata od 75 godina i starijih nije dokazana korist u smislu preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) i ukupnog preživljavanja (OS), ali je uzorak bio suviše mali (n=25), da bi se izveli bilo kakvi definitivni zaključci.

U deskriptivnoj analizi praćenja ukupnog preživljavanja, odnos hazarda je 0,75 (95% CI 0,64, 0,88). Medijana trajanja ukupnog preživljavanja je 29,9 meseci za grupu koja prima trastuzumab emtanzin u poređenju sa 25,9 meseci za grupu koja je na kombinovanoj terapiji sa lapatinibom i kapecitabinom. Za vreme trajanja deskriptivne analize ukupnog preživljavanja, 27,4% pacijenata su prešli iz grupe koja prima lapatinib u kombinaciji sa kapecitabinom u grupu koja prima trastuzumab emtanzin. U analizi senzitivnosti koja je isključila pacijente u vremenu prelaza, odnos hazarda je bio 0,69 (95% CI 0,59, 0,82). Rezultati deskriptivne analize su konzistentni sa konfirmacionom OS analizom.

TDM4450g

Randomizovana, multicentrična, otvorena studija faze II za procenu efikasnosti trastuzumab emtanzina u odnosu na terapiju trastuzumabom u kombinaciji sa lekom docetaksel kod pacijenata sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke koji nisu primali prethodnu hemioterapiju za metastatsku bolest.

Randomizovani pacijenti su primali trastuzumab emtanzin u dozi od 3,6 mg/kg intravenski na svake 3 nedelje (n=67) ili trastuzumab u dozi od 8 mg/kg intravenski a nakon toga 6 mg/kg intravenski svake 3 nedelje u kombinaciji sa lekom docetaksel u dozi od 75 - 100 mg/m² intravenski svake 3 nedelje (n=70).

Primarni parameter efikasnosti procenjen od strane istraživača bio je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS). Medijana PFS bila je 9,2 meseca u grupi pacijenata koja je primala trastuzumab uz docetaksel i 14,2 meseca u grupi pacijenata koja je primala trastuzumab emtanzin (HR 0,59; p – vrednost 0,035), a nakon toga srednja vrednost je bila približno 14 meseci kod obe grupe pacijenata. Stopa objektivnog odgovora (ORR) bila je 58,0% u grupi pacijenata koja je primala terapiju lekom trastuzumab u kombinaciji sa lekom docetaksel i 64,2 u grupi pacijenata koja je primala terapiju trastuzumab emtanzin. Medijana trajanja odgovora nije postignuta u grupi pacijenata koja je primala trastuzumab emtanzin, dok je kod kontrolne grupe pacijenata bila 9,5 meseci.

TDM4374g

U otvorenoj studiji faze II procenjivani su efekti leka trastuzumab emtanzin kod pacijenata sa HER2 pozitivnim neizlečivim lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke. Svi pacijenti su prethodno lečeni anti - HER2 terapijom (trastuzumab i lapatinib) kao i hemioterapijom (lekovima iz grupe antraciklin, taksana i kapecitabinom) u neoadjuvantnom, adjuvantnom i metastatskom terapijskom pristupu. Srednji broj citostatskih agenasa koje su pacijenti primili u bilo kom pristupu bio je 8,5 (opseg 5-19), u metastatskom pristupu bio je 7,0 (opseg 3-17), uključujući sve agense namenjene za lečenje karcinoma dojke.

Pacijenti (n=110) su primali 3,6 mg/kg trastuzumab emtanzina intravenski svake 3 nedelje do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Ključni parametri efikasnosti bili su stopa objektivnog odgovora (ORR) procenjena od strane nezavisnog radiologa kao i trajanje objektivnog odgovora. Stopa objektivnog odgovora je bila 32,7% (95% CI: 24,1, 42,1), n=36 ispitanika, prema proceni IRC i prema proceni istraživača. Medijana trajanja odgovora prema proceni IRC nije bila postignuta (95% CI, u opsegu od 4,6 meseci do neprocenljive).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je odustala od zahteva za podnošenje rezultata ispitivanja leka trastuzumab emtanzin kod svih podgrupa pedijatrijske populacije sa karcinomom dojke (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj upotrebi).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Trastuzumab emtanzin se primenjuje intravenski. Nije bilo ispitivanja u kojima je lek primenjivan na drugi način.

Distribucija

Pacijenti u TDM4370g/BO21977 koji su primili 3,6 mg/kg trastuzumab emtanzina intravenski svake 3 nedelje, imali su srednju maksimalnu koncentracije leka trastuzumab emtanzin u serumu (C_{max}) 83,4 (± 16,5) mikrograma/mL. Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, nakon intravenske primene, centralni volumen distribucije trastuzumab emtanzina bio je (3,13 L) i približno jednak volumenu plazme.

Biotransformacija (trastuzumab emtanzin i DM1)

Za trastuzumab emtanzin se očekuje da prođe dekonjugaciju i katabolizam putem proteolize u celularnim lizozomima.

In vitro studije metabolizma u ljudskim mikrozomima jetre ukazuju da se DM1, mala molekularna komponenta trastuzumab emtanzina, metaboliše uglavnom putem CYP3A4 i u manjoj meri putem CYP3A5. DM1 nije inhibirao glavne CYP450 enzime *in vitro*. U ljudskoj plazmi otkriveni su niski nivoi katabolita trastuzumab emtanzina MCC DM1, Lys MCC DM1 i DM1. *In vitro*, DM1 je bio supstrat P- glikoproteina (P-gp).

Eliminacija

Na osnovu populacione farmakokinetičke (FK) analize, nakon intravenske primenetrastuzumab emtanzina kod pacijenata sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke, klirens leka trastuzumab emtanzin bio je 0,68 L/danu, a poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) bilo je približno 4 dana. Nije primećeno akumuliranje leka trastuzumab emtanzin nakon ponovljene primene intravenske infuzije na svake 3 nedelje.

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize: telesne mase, albumina, zbira najdužeg prečnika ciljnih lezija prema kriterijumima za procenu odgovora solidnih tumora na terapiju (RECIST) i ekspresije HER2 vančelijskog domena (ECD), koncentracije leka trastuzumab i aspartat aminotranferaze (AST) na početku lečenja su identifikovane kao statistički značajne kovarijable za farmakokinetičke parametre za trastuzumab emtanzin. Međutim, jačina efekta ovih kovarijabli na izloženost trastuzumab emtanzinu ukazuje da ove kovarijable verovatno nemaju neki klinički značajan efekat na izlaganje trastuzumab emtanzinu. Dodatno, eksplorativna analiza pokazala je da je uticaj kovarijabli (na primer funkcija bubrega, rasa i starost) na farmakokinetiku ukupnog trastuzumaba i DM1 ograničen i nije klinički relevantan. U nekliničkim ispitivanjima kataboliti trastuzumab emtanzina, uključujući DM1, Lys MCC DM1 i MC-DM1, su se uglavnom izlučivali u žuč, uz minimalnu eliminaciju putem urina.

Linearnost/nelinearnost

Trastuzumab emtanzin primenjen intravenski na svake 3 nedelje pokazivao je linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 2,4 do 4,8 mg/kg. Pacijenti kod kojih je primenjena doza manja ili jednaka 1,2 mg/kg imali su brži klirens.

Stariji pacijenti

Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da starost pacijenata nije uticala na farmakokinetiku trastuzumab emtanzina. Nije primećena nikakva značajna razlika u farmakokinetici trastuzumab emtanzina između pacijenata koji imaju manje od 65 godina ($n = 577$), pacijenata između 65 i 75 godina ($n=78$) i pacijenata starijih od 75 godina ($n=16$).

Oštećenje funkcije bubrega

Nijedna formalna farmakokinetička studija nije sprovedena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da klirens kreatinina ne utiče na farmakokinetiku leka trastuzumab emtanzin. Farmakokinetika leka trastuzumab emtanzin kod pacijenata sa blagim (klirens kreatinina (CLcr) 60 do 89 mL/min, $n = 254$) ili umerenim (CLcr 30 do 59 mL/min, $n = 53$) oštećenjem funkcije bubrega bila je slična kao kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (CLcr 90 mL/min, $n = 361$). Farmakokinetički podaci kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr 15 do 29 mL/min) su ograničeni ($n=1$), stoga se ne mogu dati nikakve preporuke o dozama.

Oštećenje funkcije jetre

Jetra je primarni organ preko koga se eliminiše DM1 i produkti katabolizma koji sadrže DM1. Farmakokinetika trastuzumab emtanzina i produkata katabolizma koji sadrže DM1 je procenjena posle primene 3,6 mg/kg trastuzumab emtanzina pacijentima sa metastatskim HER2+ karcinomom dojke sa normalnom funkcijom jetre ($n=10$), blagim (Child-Pugh A; $n=10$) i umerenim (Child-Pugh B; $n=8$) oštećenjem funkcije jetre.

- Koncentracija DM1 i produkata katabolizma koji sadrže DM1 (Lys-MCC-DM1 i MCC-DM1) u plazmi je niska i komparabilna između pacijenata sa i bez oštećenja jetre.

- Sistemska izloženost (PIK) trastuzumab emtanzinu nakon 1. ciklusa kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem jetre je prosečno 38% i 67% (redom) niža nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre. Izloženost trastuzumab emtanzinu (PIK) u 3. ciklusu posle ponovljene primene kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre je bila u rangu sa izloženošću kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre.

Studije sa trastuzumab emtanzinom nisu sprovedene kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C).

Ostale posebne populacije

Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da rasa ne utiče na farmakokinetiku trastuzumab emtanzina. S obzirom da su većina pacijenata u kliničkim ispitivanjima sa lekom trastuzumab emtanzin bile žene, efekat pola na farmakokinetiku leka trastuzumab emtanzin nije bio formalno procenjivan.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksikologija i/ili farmakologija kod životinja

Primena trastuzumab emtanzina je dobro tolerisana kod pacova i majmuna pri dozama do 20 odnosno 10 mg/kg, što odgovara 2940 mikrograma DM1/m² kod obe vrste, i približno je jednaka kliničkoj dozi trastuzumab emtanzina koja je primenjena kod pacijenata. U GLP studijama toksičnosti, sa izuzetkom ireverzibilne periferne aksone toksičnosti (primećene samo kod majmuna pri dozi većoj ili jednakoj 10 mg/kg) i toksičnosti reproduktivnih organa (primećene samo kod pacova pri dozi od 60 mg/kg), utvrđena je parcijalna ili kompletna reverzibilna dozno zavisna toksičnost kod oba animalna modela. Najznačajnije toksičnosti odnosile su se: na jetru (povišenje enzima jetre) pri dozi ≥ 20 mg/kg i ≥ 10 mg/kg, kostnu srž (smanjenje broja trombocita i belih krvnih zrnaca), hematološku pri dozi ≥ 20 mg/kg i ≥ 10 mg/kg i na limfoidne organe pri dozi ≥ 20 mg/kg i ≥ 3 mg/kg kod pacova odnosno majmuna.

Mutagenost

Pokazano je da je DM1 bio aneugen ili klastogen u *in vivo* mikronukleusnom testu kostne srži pacova nakon primene pojedinačne doze pri izloženostima koje su bile uporedive sa srednjim maksimalnim koncentracijama DM1 izmerenim kod ljudi kod kojih je primenjen trastuzumab emtanzin. DM1 nije bio mutagen u *in vitro* testu bakterijske reverzne mutacije (Ames).

Oštećenje plodnosti i teratogenost

Posebne studije o plodnosti nisu sprovedene sa trastuzumab emtanzinom. Međutim, na osnovu rezultata dobijenih ispitivanjem opšte toksičnosti na životinjama, moguće je očekivati nepovoljan uticaj na plodnost.

Posebne embrio-fetalne studije nisu sprovedene na životinjama pri primeni trastuzumab emtanzina. Razvojna toksičnosti trastuzumaba utvrđena je u kliničkim studijama iako nije bila predviđena u nekliničkom programu. Osim toga, razvojna toksičnost majtanzina je identifikovana u nekliničkim ispitivanjima koja sugerišu da bi DM1, mikrotubulna inhibišuća citotoksična majtanzinoidna komponenta trastuzumab emtanzina, mogao biti slično teratogen i potencijalno embriotoksičan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sukcinska kiselina
Natrijum-hidroksid
Saharoza
Polisorbat 20

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati ili razblaživati sa drugim lekovima osim onih pomenutih u odeljku 6.6.

Ne bi trebalo koristiti rastvor glukoze (5%) za rekonstituciju ili rastvaranje pošto uzrokuje agregaciju proteina.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice: 3 godine.

Rok upotrebe rekonstituisanog rastvora:

Fizičko-hemijska stabilnost rekonstituisanog leka pokazana je za najviše 24 sata pri čuvanju na temperaturi od 2°C- 8°C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek upotrebiti odmah. Ukoliko se odmah ne upotrebi, rekonstituisani lek se sme čuvati najviše 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C, ukoliko je lek rekonstituisan u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima, nakon čega se ostatak mora odbaciti.

Rok upotrebe razblaženog rastvora:

Rekonstituisani rastvor leka Kadcyła, razblažen u infuzionoj kesi, koji sadrži 9 mg/mL (0,9%) rastvor natrijum-hlorida za infuziju ili 4,5 mg/mL (0,45%) rastvor natrijum-hlorida za infuziju stabilan je do 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, ukoliko je pripremljen pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima. Moguće je prisustvo čestica u rastvoru razblaženom sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida (videti odeljak 6.6).

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C – 8°C).

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kadcyła, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 100 mg:

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica zapremine 15 mL (staklo tipa I), zatvorena sivim gumenim čepom (od butil gume, koji je obložen fluorosmolom), i aluminijumskim prstenom sa plastičnim *flip-off* poklopcem bele boje.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i uputstvo za lek.

Kadcyła, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 160 mg:

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica zapremine 20 mL (staklo tipa I), zatvorena sivim gumenim čepom (od butil gume, koji je obložen fluorosmolom), i aluminijumskim prstenom sa plastičnim *flip-off* poklopcem ljubičaste boje.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Trebalo bi koristiti odgovarajuću aseptičnu tehniku i odgovarajuće procedure za pripremu hemoterapeutskog leka.

Rekonstituisani rastvor leka Kadcyła bi trebalo razblažiti u infuzionim kesama od polivinil hlorida (PVC) ili infuzionim kesama od poliolefina koje ne sadrže lateks i PVC.

Potrebno je korišćenje *in-line* filtera od 0.20 ili 0.22 mikrona od polietersulfona (PES) kada se koncentrat za infuziju razblažuje pomoću natrijum hlorid 9 mg/mL (0.9%) rastvora za infuziju.

Kako bi se sprečile greške važno je proveriti nalepnicu na bočici da bi se utvrdilo da je lek koji se priprema lek Kadcyła (trastuzumab emtanzin), a ne lek Herceptin (trastuzumab).

Uputstva za rekonstituciju

- Bočica od 100 mg trastuzumab emtanzina: Koristeći sterilni špric, polako ubrizgati 5 mL sterilne vode za injekcije u bočicu.
- Bočica od 160 mg trastuzumab emtanzina: Koristeći sterilni špric, polako ubrizgati 8 mL sterilne vode za injekcije u bočicu.
- Lagano okretati bočicu do potpunog rastvaranja sadržaja. Ne mućkati.

Rekonstituisani rastvor bi pre primene trebalo vizuelno pregledati kako bi se uočilo eventualno prisustvo čestica ili promena boje. Rekonstituisani rastvor ne bi trebalo da sadrži vidljive čestice, trebalo bi da bude bistar do blago zamućen. Rekonstituisani rastvor bi trebalo da bude bezbojan do svetlo smeđe boje. Ne koristiti rekonstituisani rastvor ukoliko sadrži vidljive čestice, ili je mutan ili je promenio boju.

Uputstva za razblaživanje:

Odrediti potrebnu zapreminu rekonstituisanog rastvora na osnovu doze od 3,6 mg trastuzumab emtanzina/kg telesne mase (videti odeljak 4.2)

Zapremina (mL) = $\frac{\text{Ukupna doza koju bi trebalo primeniti (telesna masa (kg) \times \text{doza (mg/kg)})}{20(\text{mg/mL, koncentracija rekonstituisanog rastvora})}$

Odgovarajuću količinu rastvora bi trebalo izvući iz bočice i dodati u infuzionu kesu koja sadrži 250 mL rastvora za infuziju natrijum hlorida 4,5 mg/mL (0,45%) ili rastvora za infuziju natrijum hlorida 9 mg/mL (0,9%). Rastvor glukoze (5%) ne bi trebalo koristiti (videti odeljak 6,2). Rastvor natrijum hlorida 4,5 mg/mL (0,45%) se može koristiti bez upotrebe 0,20 ili 0,22 mikrometara *in-line* filtera od polietersulfona (PES). Ukoliko se koristi rastvor za infuziju natrijum hlorida 9 mg/mL (0,9%), potreban je *in-line* polietersulfonski filter od 0,20 ili 0,22 mikrona. Infuziju bi trebalo primeniti odmah nakon pripreme. Ne zamrzavati i ne mućkati infuziju tokom čuvanja.

Odlaganje

Rekonstituisani proizvod ne sadrži konzervans i namenjen je za jednokratnu upotrebu. Bacite bilo koju neiskorišćenu količinu.

Bilo koji neiskorišćeni lek ili otpadni materijal bi trebalo odložiti u skladu sa lokalnim zahtevima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ROCHE D.O.O. BEOGRAD
Milutina Milankovića 11a,
Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Kadcyla, 100 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju: 515-01-01460-19-001
Kadcyla, 160 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju: 515-01-01461-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 26.09.2014.
Datum obnove dozvole: 13.12.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2019.