

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kadcyla 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Kadcyla 160 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Kadcyla 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 100 mg τραστουζουμάμπης εμτανσίνης. Μετά την ανασύσταση, ένα φιαλίδιο διαλύματος 5 mL περιέχει 20 mg/mL τραστουζουμάμπης εμτανσίνης (βλ. παράγραφο 6.6).

Kadcyla 160 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 160 mg τραστουζουμάμπης εμτανσίνης. Μετά την ανασύσταση ένα φιαλίδιο διαλύματος 8 mL περιέχει 20 mg/mL τραστουζουμάμπης εμτανσίνης (βλ. παράγραφο 6.6).

mLmL

Η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη είναι ένα συζευγμένο αντίσωμα-φάρμακο, το οποίο περιέχει τραστουζουμάμπη, ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1, το οποίο παράγεται από καλλιέργεια κυτταρικού εναιωρήματος θηλαστικού (ωοθήκη κινεζικού κρικητού), ομοιοπολικά συνδεδεμένο με το DM1, έναν αναστολέα μικροσωληνίσκων, μέσω του σταθερού θειοαιθερικού συνδέτη MCC (4-[N-maleimidomethyl] cyclohexane-1-carboxylate).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Kadcyla, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με HER2-θετικό, ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίοι έχουν λάβει προηγουμένως τραστουζουμάμπη και μία ταξάνη, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό. Οι ασθενείς θα πρέπει είτε:

- Να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο, είτε
- Να έχουν αναπτύξει υποτροπή της νόσου κατά τη διάρκεια ή εντός έξι μηνών από την ολοκλήρωση της επικουρικής θεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Kadcyla θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρό και να χορηγείται υπό την επίβλεψη ενός επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με καρκίνο.

Οι ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη θα πρέπει να έχουν κατάσταση όγκου HER2-θετικό, ο οποίος ορίζεται ως βαθμολογία 3+ στην αξιολόγηση ανοσοϊστοχημείας (IHC) ή λόγο $\geq 2,0$ στη δοκιμασία in situ υβριδισμού (ISH), τα οποία εκτιμώνται με τη σήμανση CE στην In Vitro Διαγνωστική ιατρική συσκευή (IVD). Εάν δεν είναι διαθέσιμη In

Vitro Διαγνωστική ιατρική συσκευή (IVD) με σήμανση CE, η κατάσταση HER2 θα πρέπει να εκτιμάται με μία εναλλακτική επικυρωμένη εξέταση.

Θα πρέπει να διατίθενται για άμεση χρήση φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση αλλεργικών /αναφυλακτικών αντιδράσεων στην έγχυση, καθώς και εξοπλισμός αντιμετώπισης επείγουσας κατάστασης (βλ. παράγραφο 4.4).

Προκειμένου να αποφευχθεί η λανθασμένη χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος, είναι σημαντικό να ελέγχονται οι ετικέτες των φιαλιδίων για να διασφαλιστεί ότι το φαρμακευτικό προϊόν που προετοιμάζεται και χορηγείται είναι το Kadcyla (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη) και όχι το Herceptin (τραστουζουμάμπη).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης είναι 3,6 mg/κιλό σωματικού βάρους χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες (κύκλος 21 ημερών). Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τη θεραπεία μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Η αρχική δόση θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 90 λεπτών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον 90 λεπτά μετά από την αρχική έγχυση για πυρετό, ρίγη ή άλλες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις. Η θέση της έγχυσης θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για πιθανή υποδόρια διήθηση κατά τη διάρκεια της χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.8).

Εάν η προηγούμενη έγχυση ήταν καλά ανεκτή, οι επόμενες δόσεις της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης δύνανται να χορηγηθούν ως εγχύσεις διάρκειας 30 λεπτών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά από την έγχυση.

Ο ρυθμός έγχυσης της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης θα πρέπει να επιβραδυνθεί ή διακοπεί, εάν ο ασθενής εμφανίσει σχετιζόμενα με την έγχυση συμπτώματα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη θα πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων στην έγχυση.

Τροποποίηση της δόσης

Η αντιμετώπιση των συμπτωματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων ενδέχεται να χρήζει προσωρινής διακοπής, μείωσης της δόσης, ή διακοπής της θεραπείας με το Kadcyla σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές που παρέχονται στο κείμενο και στους Πίνακες 1 έως 5.

Η δόση του Kadcyla δεν θα πρέπει να επανα-κλιμακωθεί μετά από τη μείωση της δόσης.

Πίνακας 1 Πρόγραμμα μείωσης της δόσης

Πρόγραμμα μείωσης της δόσης (Η δόση έναρξης είναι 3,6 mg/kg)	Δόση που πρέπει να χορηγηθεί
Πρώτη μείωση της δόσης	3 mg/kg
Δεύτερη μείωση της δόσης	2,4 mg/kg
Απαίτηση για περαιτέρω μείωση της δόσης	Διακόψτε τη θεραπεία

Πίνακας 2 Κατευθυντήριες γραμμές για την τροποποίηση της δόσης σε περίπτωση αυξημένων τρανσαμινασών (AST/ALT)

2 ^{ος} βαθμού ($> 2,5$ έως $\leq 5 \times \text{ULN}$)	3 ^{ος} βαθμού (> 5 έως $\leq 20 \times \text{ULN}$)	4 ^{ος} βαθμού ($> 20 \times \text{ULN}$)
Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.	Μην χορηγήσετε τραστοζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι να επανέλθουν οι AST/ALT σε βαθμό ≤ 2 ($>2,5$ έως $\leq 5 \times \text{ULN}$), και στη συνέχεια μειώστε τη δόση (βλέπε πίνακα 1).	Διακόψτε την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη.

ALT = αλανινική τρανσαμινάση, AST = ασπαρτική τρανσαμινάση, ULN = ανώτερο φυσιολογικό όριο.

Πίνακας 3 Κατευθυντήριες γραμμές για την τροποποίηση της δόσης σε περίπτωση υπερχοληρυθραιμίας

2 ^{ος} βαθμού ($> 1,5$ έως $\leq 3 \times \text{ULN}$)	3 ^{ος} βαθμού (> 3 έως $\leq 10 \times \text{ULN}$)	4 ^{ος} βαθμού ($> 10 \times \text{ULN}$)
Μην χορηγήσετε τραστοζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι η ολική χοληρυθρίνη να επανέλθει σε βαθμό ≤ 1 ($>\text{ULN}$ έως $1,5 \times \text{ULN}$). Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.	Μην χορηγήσετε τραστοζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι να επανέλθει η ολική χοληρυθρίνη σε βαθμό ≤ 1 ($>\text{ULN}$ έως $1,5 \times \text{ULN}$), και στη συνέχεια μειώστε τη δόση (βλέπε πίνακα 1).	Διακόψτε την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη.

ULN = ανώτερο φυσιολογικό όριο.

Πίνακας 4 Κατευθυντήριες γραμμές για την τροποποίηση της δόσης σε περίπτωση θρομβοπενίας

3 ^{ος} βαθμού (Αιμοπετάλια: 25.000 έως $< 50.000/\text{mm}^3$)	4 ^{ος} βαθμού (Αιμοπετάλια: $< 25.000/\text{mm}^3$)
Μην χορηγήσετε τραστοζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι ο αριθμός των αιμοπεταλίων να επανέλθει σε βαθμό ≤ 1 (δηλ. αιμοπετάλια $\geq 75.000/\text{mm}^3$). Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.	Μην χορηγήσετε τραστοζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι ο αριθμός των αιμοπεταλίων να επανέλθει σε βαθμό ≤ 1 (δηλ. αιμοπετάλια $\geq 75.000/\text{mm}^3$), και στη συνέχεια μειώστε τη δόση (βλέπε πίνακα 1).

Πίνακας 5 Τροποποιήσεις της δόσης σε περίπτωση δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας

LVEF < 40%	LVEF > 45%	LVEF 40% έως ≤ 45% και η μείωση είναι < 10 ποσοστιαίες μονάδες σε σχέση την αρχική τιμή	LVEF 40% έως ≤ 45% και η μείωση είναι ≥ 10 ποσοστιαίες μονάδες σε σχέση την αρχική τιμή	Συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια
Μην χορηγήσετε τραστουζουμάμπη εμτανσίνη. Επαναλάβετε την εκτίμηση του LVEF σε διάστημα 3 εβδομάδων. Εάν το LVEF < 40% επιβεβαιωθεί, διακόψτε την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.	Συνεχίστε τη θεραπεία με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.	Συνεχίστε τη θεραπεία με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη. Επαναλάβετε την εκτίμηση του LVEF σε διάστημα 3 εβδομάδων.	Μη χορηγήσετε τραστουζουμάμπη εμτανσίνη. Επαναλάβετε την εκτίμηση του LVEF σε διάστημα 3 εβδομάδων. Εάν το LVEF δεν έχει επανέλθει σε εντός 10 ποσοστιαίες μονάδες σε σχέση με την αρχική τιμή, διακόψτε την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.	Διακόψτε την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.

LVEF = Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας

Καθυστερημένη ή παραλειπόμενη δόση

Εάν μία προγραμματισμένη δόση παραληφθεί, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό χωρίς να περιμένετε μέχρι τον επόμενο προγραμματισμένο κύκλο. Το χρονοδιάγραμμα χορήγησης θα πρέπει να προσαρμόζεται ώστε να τηρείται μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ των δόσεων. Η επόμενη δόση θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τις παραπάνω δοσολογικές συστάσεις.

Περιφερική νευροπάθεια

Η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού περιφερική νευροπάθεια μέχρι να αποδράμει σε ≤ 2^{ου} βαθμού. Στην επαναθεραπεία μπορεί να εξετασθεί μείωση της δόσης σύμφωνα με το πρόγραμμα μείωσης δόσης (βλέπε Πίνακα 1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών. Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για τη θεμελίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών λόγω των περιορισμένων δεδομένων στη συγκεκριμένη υποομάδα. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού υποδεικνύει ότι η ηλικία δεν επηρεάζει με κλινικά σημαντικό τρόπο τη φαρμακοκινητική της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης στους ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η πιθανή ανάγκη για προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με

σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν μπορεί να προσδιοριστεί λόγω ανεπαρκών δεδομένων και συνεπώς οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή στη δόση έναρξης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η τραστοζουμάμπη εμτανσίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η θεραπεία ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να γίνεται με προσοχή λόγω της γνωστής ηπατοτοξικότητας που παρατηρείται με την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει θεμελιωθεί καθώς δεν υπάρχει σχετική χρήση σε παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη μεταστατικού καρκίνου του μαστού (MKM).

Τρόπος χορήγησης

Το Kadcyra προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Η ανασύσταση και η αραιώση της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης πρέπει να γίνεται από επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης, και πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια χορήγηση push ή bolus.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προκειμένου να βελτιωθεί η δυνατότητα εντοπισμού των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται (ή να δηλώνεται) ευκρινώς στον φάκελο του ασθενούς.

Προκειμένου να αποφευχθεί η λανθασμένη χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος, είναι σημαντικό να ελέγξετε τις ετικέτες του φιαλιδίου για να διασφαλίσετε ότι το φαρμακευτικό προϊόν που παρασκευάζεται και χορηγείται είναι το Kadcyra (τραστοζουμάμπη εμτανσίνη) και όχι το Herceptin (τραστοζουμάμπη).

Πνευμονική τοξικότητα

Στις κλινικές μελέτες με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας, ορισμένα εκ των οποίων οδήγησαν σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ή θανατηφόρα έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Τα σημεία και τα συμπτώματα περιλαμβάνουν δύσπνοια, βήχα, κόπωση και πνευμονικές διηθήσεις.

Συνιστάται η οριστική διακοπή της θεραπείας με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ή πνευμονίτιδα.

Οι ασθενείς με δύσπνοια κατά την ηρεμία, η οποία οφείλεται σε επιπλοκές προχωρημένης κακοήθειας και σε συννοσηρότητες μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πνευμονικών συμβαμάτων.

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατοτοξικότητα, κυρίως υπό τη μορφή ασυμπτωματικών αυξήσεων στις συγκεντρώσεις των τρανσαμινασών ορού (τρανσαμινασαιμία 1^{ου}-4^{ου} βαθμού), έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αυξήσεις στις τρανσαμινάσες ήταν γενικά παροδικές με μέγιστη αύξηση την ημέρα 8 μετά τη χορήγηση της

θεραπείας και επακόλουθη επάνοδο σε Βαθμό 1 ή μικρότερο πριν τον επόμενο κύκλο. Έχει επίσης παρατηρηθεί αθροιστική επίδραση στις τρανσαμινάσες (η αναλογία των ασθενών με μη φυσιολογικές τιμές ALT/AST βαθμού 1-2 αυξάνεται με τους διαδοχικούς κύκλους).

Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών βελτιώθηκαν σε 1^{ου} βαθμού ή φυσιολογικά επίπεδα σε διάστημα 30 ημερών από την τελευταία δόση τραστοζουμάμπης εμτανσίνης στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (βλέπε παράγραφο 4.8).

Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων, συμπεριλαμβανομένης της οξώδους αναγεννητικής υπερπλασίας (NRH) του ήπατος και ορισμένες με θανατηφόρα έκβαση λόγω φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Οι παρατηρηθείσες περιπτώσεις ενδέχεται να περιπλάκησαν με συννοσηρότητες και/ή φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούμενα ταυτόχρονα με γνωστή ηπατοτοξική δράση.

Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από την έναρξη της θεραπείας και την κάθε δόση. Οι ασθενείς με αρχική αύξηση στις τιμές της ALT (π.χ. λόγω ηπατικών μεταστάσεων) ενδέχεται να εμφανίζουν προδιάθεση για ηπατική βλάβη με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ηπατικού συμβάντος 3^{ου}-5^{ου} βαθμού ή αυξημένες τιμές στην εξέταση ηπατικής λειτουργίας. Οι μειώσεις της δόσης ή η διακοπή της δόσης λόγω αυξημένων επιπέδων τρανσαμινασών και ολικής χολερυθρίνης ορού προσδιορίζονται στην παράγραφο 4.2.

Έχουν εντοπιστεί περιπτώσεις οξώδους αναγεννητικής υπερπλασίας (NRH) του ήπατος από βιοψίες ήπατος σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Η οξώδης αναγεννητική υπερπλασία (NRH) είναι μία σπάνια κατάσταση του ήπατος, η οποία χαρακτηρίζεται από διάχυτη καλοήγη εξαλλαγή του ηπατικού παρεγγύματος σε μικρά αναγεννητικά οζίδια. Η οξώδης αναγεννητική υπερπλασία (NRH) ενδέχεται να οδηγήσει σε μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση. Η διάγνωση της οξώδους αναγεννητικής υπερπλασίας (NRH) μπορεί να επιβεβαιωθεί μόνο ιστοπαθολογικά. Το ενδεχόμενο της οξώδους αναγεννητικής υπερπλασίας (NRH) θα πρέπει να εξετάζεται σε όλους τους ασθενείς με κλινικά συμπτώματα πυλαίας υπέρτασης και/ή σημείων τύπου κίρρωσης στην αξονική τομογραφία (CT) ήπατος αλλά με φυσιολογικά επίπεδα τρανσαμινασών και χωρίς άλλες εκδηλώσεις κίρρωσης. Κατά τη διάγνωση της οξώδους αναγεννητικής υπερπλασίας (NRH), η θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Η τραστοζουμάμπη εμτανσίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με τρανσαμινάσες ορού $> 2,5 \times \text{ULN}$ ή ολική χολερυθρίνη ορού $> 1,5 \times \text{ULN}$ πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με τρανσαμινάσες ορού $> 3 \times \text{ULN}$ και ταυτόχρονα ολική χολερυθρίνη $> 2 \times \text{ULN}$. Η θεραπεία ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας. Έχει παρατηρηθεί κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) $< 40\%$ σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη, και επομένως, υπάρχει πιθανός κίνδυνος συμπτωματικής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι γενικοί παράγοντες κινδύνου για ένα καρδιακό σύμβαμα και εκείνοι που εντοπίστηκαν στις μελέτες καρκίνου μαστού στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας με τραστοζουμάμπη περιλαμβάνουν προχωρημένη ηλικία (> 50 ετών), χαμηλές τιμές LVEF ($< 55\%$) κατά την αρχική εξέταση, χαμηλά επίπεδα LVEF πριν ή μετά τη χρήση πακλιταξέλης στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας, προηγούμενη ή ταυτόχρονη χρήση αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων, προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνη και υψηλό Δείκτη Σωματικής Μάζας ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

Θα πρέπει να πραγματοποιηθούν τυπικές εξετάσεις καρδιακής λειτουργίας (υπερηχογράφημα καρδιάς ή ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία (σάρωση MUGA)) πριν από την έναρξη και σε τακτά χρονικά διαστήματα (π.χ. κάθε τρεις μήνες) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στις κλινικές μελέτες, οι ασθενείς είχαν LVEF $\geq 50\%$ κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF), σοβαρής καρδιακής αρρυθμίας για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτείται θεραπεία, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ασταθούς στηθάγχης σε διάστημα 6 μηνών από

την τυχαιοποίηση, ή τρέχουσα δύσπνοια κατά την ηρεμία λόγω προχωρημένης κακοήθειας αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να καθυστερήσει ή θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία, εφόσον κρίνεται απαραίτητο, σε περιπτώσεις δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Η θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν διακόψει οριστικά την τραστοζουμάμπη λόγω σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR). Η θεραπεία δεν συνιστάται για αυτούς τους ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, ειδικά κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης.

Έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (εξαιτίας της απελευθέρωσης κυτταροκινών), οι οποίες χαρακτηρίζονται από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: εξάνθειες, ρίγη, πυρεξία, δύσπνοια, υπόταση, συριγμός, βρογχόσπασμο και ταχυκαρδία. Σε γενικές γραμμές, τα συμπτώματα αυτά δεν ήταν σοβαρά (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς, οι αντιδράσεις αυτές υποχώρησαν μέσα σε μερικές ώρες έως μία ημέρα μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με σοβαρή σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) μέχρι την αποδρομή των σημείων και των συμπτωμάτων. Η εξέταση του ενδεχομένου επαναθεραπείας θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική εκτίμηση της σοβαρότητας της αντίδρασης. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά σε περίπτωση απειλητικής για τη ζωή σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδραση (βλ. παράγραφο 4.2).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Η θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν διακόψει οριστικά την τραστοζουμάμπη λόγω υπερευαισθησίας. Η θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη δεν συνιστάται για αυτούς τους ασθενείς.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπερευαισθησία/αλλεργικές αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να εκδηλώνονται κλινικά με τον ίδιο τρόπο με τη σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR). Σοβαρές, αναφυλακτικές αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί στις κλινικές μελέτες με την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Θα πρέπει να είναι διαθέσιμα για άμεση χρήση φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση αυτών των αντιδράσεων, καθώς και εξοπλισμός αντιμετώπισης επείγουσας ανάγκης. Σε περίπτωση πραγματικής αντίδρασης υπερευαισθησίας (στην οποία η σοβαρότητα της αντίδρασης αυξάνεται με τις επόμενες εγχύσεις), η θεραπεία με την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Αιμορραγία

Περιπτώσεις αιμορραγικών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας από το κεντρικό νευρικό, το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα, έχουν αναφερθεί κατά τη θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Ορισμένα από αυτά τα αιμορραγικά συμβαμάτα είχαν ως αποτέλεσμα θανατηφόρες εκβάσεις. Σε ορισμένες από τις περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν, οι ασθενείς είχαν θρομβοπενία, ή ελάμβαναν επίσης αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Σε άλλες περιπτώσεις δεν υπήρχαν γνωστοί επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου. Χρησιμοποιήστε με προσοχή αυτούς τους παράγοντες και εξετάστε το ενδεχόμενο επιπρόσθετης παρακολούθησης όταν η συγχορήγηση είναι ιατρικά απαραίτητη.

Θρομβοπενία

Θρομβοπενία, ή μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, αναφέρθηκε συχνά με την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη και ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση η οποία οδηγούσε σε διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Στις κλινικές μελέτες, η επίπτωση και η σοβαρότητα της θρομβοπενίας ήταν υψηλότερες στους Ασιάτες ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνιστάται η παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων πριν από τη χορήγηση κάθε δόσης τραστοζουμάμπης εμτανσίνης. Οι ασθενείς με θρομβοπενία ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) και οι ασθενείς υπό αντιπηκτική θεραπεία (π.χ. βαρφαρίνη, ηπαρίνη, ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους) θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Η τραστοζουμάμπη εμτανσίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων $\leq 100.000/\text{mm}^3$.

πριν από την έναρξη της θεραπείας. Σε περίπτωση μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων σε 3^ο ή μεγαλύτερου βαθμού (< 50.000/mm³), μην χορηγήσετε τραστουζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι να επανέλθει ο αριθμός των αιμοπεταλίων σε 1^ο βαθμό (≥ 75.000/mm³) (βλ. παράγραφο 4.2).

Νευροτοξικότητα

Περιφερική νευροπάθεια, κυρίως 1^ο βαθμού και κυρίως αισθητική, έχει αναφερθεί στις κλινικές μελέτες με την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη. Οι ασθενείς με ≥ 3^ο βαθμού περιφερική νευροπάθεια κατά την έναρξη της θεραπείας αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Η θεραπεία με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά σε ασθενείς που εμφανίζουν περιφερική νευροπάθεια 3^ο ή 4^ο βαθμού μέχρι την αποδρομή ή βελτίωση των συμπτωμάτων σε ≤ 2^ο βαθμού. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά σε συνεχή βάση για σημεία/συμπτώματα νευροτοξικότητας.

Περιεκτικότητα νατρίου στα έκδοχα

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης.

In vitro μελέτες μεταβολισμού σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα υποδεικνύουν ότι το DM1, ένα συστατικό της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης, μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 και, σε μικρότερο βαθμό, από το CYP3A5. Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη και βορικοναζόλη) με την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω της πιθανότητας αύξησης στην έκθεση του DM1 και τοξικότητας. Εξετάστε τη δυνατότητα χορήγησης άλλου φαρμακευτικού προϊόντος με μηδενική ή ελάχιστη δυνατότητα αναστολής του CYP3A4. Εάν η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 δεν μπορεί να αποφευχθεί, εξετάστε το ενδεχόμενο καθυστέρησης της θεραπείας με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη μέχρι την κάθαρση των ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 από την κυκλοφορία (περίπου 3 ημίσειες ζωές αποβολής των αναστολέων) όταν είναι δυνατό. Εάν συγχορηγηθεί ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και η θεραπεία με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη δεν μπορεί να καθυστερήσει, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ λαμβάνουν τραστουζουμάμπη εμτανσίνη και για 7 μήνες μετά από την τελευταία δόση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης. Οι άνδρες ασθενείς ή οι γυναίκες σύντροφοί τους θα πρέπει να χρησιμοποιούν, επίσης, αποτελεσματική αντισύλληψη.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης σε έγκυες γυναίκες. Η τραστουζουμάμπη, ένα συστατικό της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης, μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη ή θάνατο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Σε μεταγκριτικές συνθήκες, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ολιγοδραμνίου, ορισμένες εκ των οποίων σχετίζονταν με θανατηφόρο πνευμονική υποπλασία, σε έγκυες γυναίκες, οι οποίες λάμβαναν τραστουζουμάμπη. Μελέτες σε ζώα της μαϊτανσίνης, μίας στενά σχετιζόμενης χημικής οντότητας της ίδιας κατηγορίας μαϊτανσινοειδών με το DM1, υποδεικνύουν ότι το DM1, το κυτταροτοξικό συστατικό αναστολής μικροσωληνίσκων της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης, αναμένεται να είναι τερατογόνο και δυνητικά εμβρυοτοξικό (βλ. παράγραφο 5.3).

Η χορήγηση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης σε έγκυες γυναίκες δεν συνιστάται και οι γυναίκες πριν μείνουν έγκυες θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα να προκληθεί βλάβη στο έμβryo.

Οι γυναίκες που μένουν έγκυες θα πρέπει να επικοινωνούν αμέσως με τον γιατρό τους. Εάν μία έγκυος γυναίκα ακολουθεί θεραπεία με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη, συνιστάται η στενή παρακολούθηση από διεπιστημονική ομάδα.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Εφόσον πολλά φαρμακευτικά προϊόντα απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα και λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα θηλάζοντα βρέφη, οι γυναίκες θα πρέπει να διακόπτουν τον θηλασμό πριν από την έναρξη θεραπείας με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη. Οι γυναίκες δύνανται να ξεκινήσουν τον θηλασμό 7 μήνες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη με την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Είναι άγνωστη η σημασία των αναφερόμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων όπως η κούραση, η κεφαλαλγία, η ζάλη και η θαμπή όραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι ασθενείς που εμφανίζουν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις θα πρέπει να συμβουλευθούν να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανές μέχρι την αποδρομή των συμπτωμάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης έχει αξιολογηθεί σε 1.871 ασθενείς με καρκίνο του μαστού σε κλινικές μελέτες. Στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών:

- οι συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADR) (> 0.5% των ασθενών) ήταν η αιμορραγία, η πυρεξία, η δύσπνοια, ο μυοσκελετικός πόνος, η θρομβοπενία, το κοιλιακό άλγος και ο έμετος.
- οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADR) ($\geq 25\%$) με την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη ήταν η ναυτία, η κόπωση, και η κεφαλαλγία. Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου (ADR) ήταν 1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού σοβαρότητας.
- οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADR) βαθμού ≥ 3 κατά NCI-CTCAE (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) (> 2%) ήταν η θρομβοπενία, τα αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών, η αναιμία, η ουδετεροπενία, η κόπωση, η υποκαλιαμία, ο μυοσκελετικός πόνος και η αιμορραγία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADR) σε 1.871 ασθενείς υπό θεραπεία με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADR) παρατίθενται στη συνέχεια ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και τις κατηγορίες συχνότητας: Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας και κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC), οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADR) αναφέρθηκαν χρησιμοποιώντας τα κριτήρια NCI-CTCAE για την εκτίμηση της τοξικότητας.

Πίνακας 6 Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου (ADR) σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη υπό μορφή πίνακα

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ουρολοίμωξη		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία, Αναιμία	Ουδετεροπενία, Λευκοπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία στο φάρμακο	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια, Κεφαλαλγία	Ζάλη, Δυσγευσία, Επηρεασμένη μνήμη	
Οφθαλμικές διαταραχές		Ξηροφθαλμία, Επιπεφυκίτιδα, Θαμπή όραση, Αυξημένη δακρύρροια	
Καρδιακές διαταραχές		Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας	
Αγγειακές διαταραχές	Αιμορραγία	Υπέρταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Επίσταξη, Βήχας, Δύσπνοια		Πνευμονίτιδα (ILD, Διάμεση πνευμονοπάθεια)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Στοματίτιδα, Διάρροια, Έμετος, Ναυτία, Δυσκοιλιότητα, Ξηροστομία, Κοιλιακό άλγος	Δυσπεψία, Ουλορραγία	
Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων			Ηπατοτοξικότητα, Ηπατική ανεπάρκεια, Οξώδης αναγεννητική υπερπλασία, Πυλαία υπέρταση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	Κνησμός, Αλωπεκία, Διαταραχή των ονύχων, Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, Κνίδωση	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικός πόνος, Αρθραλγία, Μυαλγία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση, Πυρεξία, Εξασθένιση, Ρίγη	Περιφερικό οίδημα	Εξαγγείωση στη θέση της ένεσης

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένες τρανσαμινάσες	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Αυξημένες τρανσαμινάσες (AST/ALT)

Έχει παρατηρηθεί αύξηση στα επίπεδα των τρανσαμινασών ορού (1^{ου}-4^{ου} βαθμού) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.4). Οι αυξήσεις στις τρανσαμινάσες ήταν γενικά παροδικές. Έχει παρατηρηθεί αθροιστική επίδραση της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης στα επίπεδα των τρανσαμινασών, και γενικά τα επίπεδα επανέρχονταν με τη διακοπή της θεραπείας. Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών αναφέρθηκαν στο 24,2% των ασθενών σε κλινικές μελέτες. Αυξημένα επίπεδα AST και ALT 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού αναφέρθηκαν στο 4,2% και 2,7% των ασθενών αντίστοιχα και συνήθως εμφανίζονταν στους πρώιμους κύκλους της θεραπείας (1-6). Σε γενικές γραμμές, τα ηπατικά συμβάντα βαθμού $\geq 3^{\text{ου}}$ δεν σχετίστηκαν με πτωχή κλινική έκβαση. Οι επακόλουθες τιμές παρακολούθησης έτειναν να δείξουν βελτίωση σε εύρη που επέτρεπαν την παραμονή του ασθενούς στη μελέτη και τη συνέχιση της λήψης της υπό μελέτη θεραπείας στην ίδια ή σε μειωμένη δόση. Δεν παρατηρήθηκε σχέση ανάμεσα στην έκθεση στην τραστοζουμάμπη εμτανσίνη (AUC), στη μέγιστη συγκέντρωση της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης στον ορό (C_{max}), στη συνολική έκθεση στην τραστοζουμάμπη (AUC), ή στη C_{max} του DM1 και στις αυξήσεις στις τρανσαμινάσες. Για τις τροποποιήσεις της δόσης σε περίπτωση αυξημένων επιπέδων τρανσαμινασών, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας αναφέρθηκε στο 2,2% των ασθενών σε κλινικές μελέτες με την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Η πλειοψηφία των συμβάντων ήταν ασυμπτωματικές μειώσεις 1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού στο LVEF. Συμβάντα 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού αναφέρθηκαν στο 0,4% των ασθενών. Συνιστάται επιπλέον παρακολούθηση του LVEF για τους ασθενείς με LVEF $\leq 45\%$ (βλ. Πίνακα 5 στην παράγραφο 4.2 για ειδικές τροποποιήσεις της δόσης).

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις χαρακτηρίζονται από ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συμπτώματα: έξαψη, ρίγη, πυρεξία, δύσπνοια, υπόταση, συριγμός, βρογχόσπασμος και ταχυκαρδία. Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 4,0% των ασθενών σε κλινικές μελέτες με την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη, όπου αναφέρθηκαν έξι συμβάντα 3^{ου} βαθμού και κανένα συμβάν 4^{ου} βαθμού. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις απέδραμαν μέσα σε μερικές ώρες έως μία ημέρα μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης. Δεν παρατηρήθηκε σχέση με τη δόση στις κλινικές μελέτες. Για τροποποιήσεις της δόσης σε περίπτωση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Υπερευαισθησία αναφέρθηκε στο 2,6% των ασθενών σε κλινικές μελέτες με την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη, με αναφερόμενα ένα συμβάν βαθμού 3^{ου} και ένα βαθμού 4^{ου}. Συνολικά, η πλειοψηφία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα και υποχώρησαν κατά τη θεραπεία. Για τις τροποποιήσεις της δόσης σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

Αιμορραγία

Η επίπτωση των σοβαρών αιμορραγικών συμβαμάτων (Βαθμού ≥ 3) ήταν 2,2% των συνολικών ασθενών υπό θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη σε κλινικές μελέτες. Σε ορισμένες από τις περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν, οι ασθενείς είχαν θρομβοπενία, ή ελάμβαναν επίσης αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Σε άλλες περιπτώσεις δεν υπήρχαν γνωστοί επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου. Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις αιμορραγικών συμβαμάτων με θανατηφόρα έκβαση.

Θρομβοπενία

Θρομβοπενία ή μειωμένα επίπεδα αιμοπεταλίων αναφέρθηκαν στο 24,9% των ασθενών στις κλινικές μελέτες με την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη και ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση που οδηγούσε σε διακοπή της θεραπείας (2,6%). Η πλειοψηφία των ασθενών είχε συμβάντα 1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), με τα κατώτατα επίπεδα να σημειώνονται έως την ημέρα 8 και γενικά να βελτιώνονται σε 0^{ου} ή 1^{ου} βαθμού ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Στις κλινικές μελέτες, η επίπτωση και η σοβαρότητα της θρομβοπενίας ήταν υψηλότερες στους Ασιάτες ασθενείς. Ανεξαρτήτως φυλής, η επίπτωση των συμβάντων 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού ($< 50.000/\text{mm}^3$) ήταν 8,7% στους ασθενείς υπό θεραπεία με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη. Για τις τροποποιήσεις της δόσης στην περίπτωση της θρομβοπενίας, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

Ανοσογονικότητα

Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσολογικής απάντησης στην τραστουζουμάμπη εμτανσίνη. Συνολικά, 836 ασθενείς από έξι κλινικές μελέτες εξετάστηκαν σε πολλά χρονικά σημεία για απαντήσεις αντιθεραπευτικών αντισωμάτων (ΑΤΑ) στην τραστουζουμάμπη εμτανσίνη. Μετά από τη χορήγηση της δόσης, το 5,3% (44/836) των ασθενών ελέγχθηκε θετικό για αντισώματα κατά της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης σε ένα ή περισσότερα χρονικά σημεία μετά από τη δόση. Η κλινική σημασία των αντισωμάτων κατά της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης δεν είναι ακόμα γνωστή.

Εξαγγελίωση

Αντιδράσεις εξαιτίας της εξαγγελίωσης έχουν παρατηρηθεί στις κλινικές μελέτες με την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη. Οι εν λόγω αντιδράσεις ήταν συνήθως ήπιες ή μέτριες και αποτελούνταν από ερύθημα, ευαισθησία, δερματικό ερεθισμό, πόνο ή οίδημα στο σημείο της έγχυσης. Οι αντιδράσεις αυτές έχουν παρατηρηθεί συχνότερα σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση. Η ειδική θεραπεία για την εξαγγελίωση από την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη είναι άγνωστη αυτή τη στιγμή.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις

Ο πίνακας 7 παρουσιάζει τις μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη στην κλινική μελέτη TDM4370g/BO21977.

Πίνακας 7 Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη στη μελέτη TDM4370g/BO21977

Παράμετρος	Τραστουζουμάμπη εμτανσίνη		
	Όλοι οι βαθμοί %	3 ^{ου} βαθμού (%)	4 ^{ου} βαθμού (%)
Ηπατικές			
Αυξημένη χολερυθρίνη	21	< 1	0
Αυξημένη AST	98	8	< 1
Αυξημένη ALT	82	5	< 1
Αιματολογικές			
Μειωμένα αιμοπετάλια	85	14	3
Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	63	5	1
Μειωμένα ουδετερόφιλα	41	4	< 1
Κάλιο			
Μειωμένο κάλιο	35	3	< 1

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία από την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων αντιδράσεων και θα πρέπει να ξεκινά η χορήγηση κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με τη θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμτανσίνη, οι περισσότερες εκ των οποίων σχετίζονται με θρομβοπενία, και υπήρξε ένας θάνατος. Στο θανατηφόρο περιστατικό, ο ασθενής έλαβε κατά λάθος 6 mg/kg τραστοζουμάμπης εμτανσίνης και κατέληξε περίπου 3 εβδομάδες μετά από την υπερδοσολογία. Δεν έχει θεμελιωθεί αιτιατή σχέση με την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικός παράγοντας, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XC14

Μηχανισμός δράσης

Το Kadcyra, τραστοζουμάμπη εμτανσίνη, είναι ένα HER2-στοχευμένο συζευγμένο αντίσωμα-φάρμακο, το οποίο περιέχει την εξανθρωποποιημένη αντι-HER2 IgG1, τραστοζουμάμπη, η οποία συνδέεται ομοιοπολικά με τον αναστολέα μικροσωληνίσκων DM1 (παράγωγο της μαϊτανσίνης) μέσω του σταθερού θειοαιθερικού συνδέτη MCC (4-[N-maleimidomethyl] cyclohexane-1-carboxylate). Το emtansine αναφέρεται στο σύμπλεγμα MCC-DM1. Κατά μέσο όρο 3,5 μόρια DM1 συζευγνύονται σε κάθε μόριο τραστοζουμάμπης.

Η σύζευξη του DM1 στην τραστοζουμάμπη συνεπάγεται την εκλεκτικότητα του κυτταροτοξικού παράγοντα για τα καρκινικά κύτταρα που υπερεκφράζουν τον HER2, αυξάνοντας κατά συνέπεια την ενδοκυττάρια παροχή DM1 απευθείας στα κακοήθη κύτταρα. Με τη δέσμευσή του στον HER2, η τραστοζουμάμπη εμτανσίνη υπόκειται σε διαμεσολαβούμενη από τον υποδοχέα εσωτερίκευση και επακόλουθη λυσοσωμική αποδόμηση, οδηγώντας στην απελευθέρωση κυτταροτοξικών καταβολιτών που περιέχουν DM1 (κυρίως λυσίνη-MCC-DM1).

Η τραστοζουμάμπη εμτανσίνη διαθέτει τους μηχανισμούς δράσης τόσο της τραστοζουμάμπης όσο και του DM1

- Η τραστοζουμάμπη εμτανσίνη, όπως και η τραστοζουμάμπη, δεσμεύεται στην περιοχή IV του εξωκυττάριου τμήματος του HER2 (ECD), καθώς και στους υποδοχείς Fcγ και το συμπλήρωμα C1q. Επιπλέον, η τραστοζουμάμπη εμτανσίνη, όπως και η τραστοζουμάμπη, αναστέλλει την αποκοπή του εξωκυττάριου τμήματος του HER2 ECD, αναστέλλει τη σηματοδότηση μέσω του μονοπατιού της φωσφατιδυλνισοσιτολ 3-κινάσης (PI3-K), και διαμεσολαβεί την εξαρτώμενη από το αντίσωμα, κυτταρικά επαγόμενη κυτταροτοξικότητα (ADCC) σε ανθρώπινα κύτταρα καρκίνου του μαστού, τα οποία υπερεκφράζουν τον HER2.
- Το DM1, το κυτταροτοξικό συστατικό της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης, δεσμεύεται στην τουμπουλίνη. Αναστέλλοντας τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης, τόσο το DM1 όσο και η τραστοζουμάμπη εμτανσίνη προκαλούν τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G2/M, οδηγώντας τελικά σε αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο. Τα αποτελέσματα των *in vitro* δοκιμασιών κυτταροτοξικότητας δείχνουν ότι το DM1 είναι 20-200 φορές δραστικότερο από τις ταξάνες και τα αλκαλοειδή της βίνκα.

- Ο συνδέτης MCC έχει σχεδιαστεί ώστε να περιορίζει τη συστηματική απελευθέρωση και να αυξάνει τη στοχευμένη παροχή του DM1, όπως καταδεικνύεται από τον εντοπισμό πολύ χαμηλών επιπέδων ελεύθερου DM1 στο πλάσμα.

Κλινική αποτελεσματικότητα

TDM4370g/BO21977

Διεξήχθη μία φάσης III, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διεθνής, ανοιχτού σχεδιασμού κλινική μελέτη σε ασθενείς με HER2-θετικό, ανεγχείρητο, τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού (ΤΠΚΜ) ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού (ΜΚΜ), οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με βάση τις ταξάνες και την τραστουζουμάμπη, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με τραστουζουμάμπη και ταξάνη σε επικουρικό πλαίσιο και οι οποίοι εμφάνισαν υποτροπή κατά τη διάρκεια ή σε διάστημα έξι μηνών από την ολοκλήρωση της επικουρικής θεραπείας. Μόνο οι ασθενείς με βαθμολογία 0 ή 1 στην κατάσταση λειτουργικότητας Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ήταν κατάλληλοι. Πριν από την ένταξη, τα δείγματα του καρκίνου του μαστού ήταν απαραίτητο να επιβεβαιωθούν κεντρικά ως προς την κατάσταση θετικότητας του HER2, η οποία ορίζεται ως βαθμολογία 3 + κατά IHC ή γονιδιακή ενίσχυση κατά ISH. Τα αρχικά χαρακτηριστικά των ασθενών και του όγκου ήταν καλά ισοσκελισμένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Οι ασθενείς, οι οποίοι είχαν ακολουθήσει θεραπεία για εγκεφαλικές μεταστάσεις, ήταν κατάλληλοι για ένταξη εάν δεν έχρηζαν θεραπείας για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην τραστουζουμάμπη εμτανσίνη, η διάμεση ηλικία ήταν τα 53 έτη, οι περισσότεροι ασθενείς ήταν γυναίκες (99,8%), η πλειοψηφία των ασθενών άνηκε στην Καυκάσια φυλή (72%), και το 57% είχε νόσο θετική στον υποδοχέα των οιστρογόνων και/ή προγεστερόνης. Η μελέτη συνέκρινε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης με εκείνη της λαπατινίμης συν καπεσιταμπίνη. Συνολικά, 991 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην τραστουζουμάμπη εμτανσίνη ή λαπατινίμη συν καπεσιταμπίνη ως εξής:

- Σκέλος τραστουζουμάμπης εμτανσίνης: 3,6 mg/kg τραστουζουμάμπης εμτανσίνης ενδοφλεβίως με έγχυση διάρκειας 30-90 λεπτών στην Ημέρα 1 κύκλου 21 ημερών
- Σκέλος ελέγχου (λαπατινίμη συν καπεσιταμπίνη): 1.250 mg/ημέρα λαπατινίμης από του στόματος άπαξ ημερησίως σε κύκλο 21 ημερών συν 1.000 mg/m² από του στόματος καπεσιταμπίνης δις ημερησίως στις ημέρες 1-14 κύκλου 21 ημερών

Τα συγκύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) σύμφωνα με την εκτίμηση της ανεξάρτητης επιτροπής εξέτασης (IRC) και η συνολική επιβίωση (OS) (βλέπε Πίνακα 8 και Εικόνες 1 έως 2).

Ο χρόνος έως την εξέλιξη των συμπτωμάτων, ο οποίος ορίζεται από τη μείωση κατά 5 βαθμούς στη βαθμολογία της υποκλίμακας TOI-B (Trials Outcome Index-Breast – Δείκτης έκβασης μελετών– Μαστός) του ερωτηματολογίου FACT-B QoL (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life – Λειτουργική εκτίμησης της αντικαρκινικής θεραπείας - Ποιότητα ζωής μαστού) εκτιμήθηκε, επίσης, κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης. Μεταβολή κατά 5 βαθμούς στην κλίμακα TOI-B θεωρείται κλινικά σημαντική. Το Kadcyla επιβράδυνε τον αναφερθέντα από τον ασθενη χρόνο έως την εξέλιξη του συμπτώματος για 7,1 μήνες συγκριτικά με τους 4,6 μήνες για το σκέλος ελέγχου (Λόγος κινδύνου 0,796 (0,667, 0,951), τιμή p 0,0121). Τα δεδομένα προέρχονται από μία μελέτη ανοιχτού σχεδιασμού και δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

Πίνακας 8 Σύνοψη αποτελεσματικότητας από τη μελέτη TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Λαπατινίμπη + καπεσιταμπίνη n = 496	Τραστοζουμάμπη εμτανσίνη n = 495
Κύρια καταληκτικά σημεία		
Ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) σύμφωνα με την εκτίμηση της ανεξάρτητης επιτροπής εξέτασης (IRC)		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Διάμεση διάρκεια ελεύθερης επιδείνωσης επιβίωσης (PFS) (μήνες)	6,4	9,6
Λόγος κινδύνου (διαστρωματοποιημένος*)	0,650	
95% ΔΕ για τον λόγο κινδύνου	(0,549, 0,771)	
Τιμή p (έλεγχος Log-rank, διαστρωματοποιημένος*)	< 0,0001	
Συνολική επιβίωση (OS)**		
Αριθμός (%) ασθενών που πέθαναν	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Διάμεση διάρκεια επιβίωσης (μήνες)	25,1	30,9
Λόγος κινδύνου (διαστρωματοποιημένος*)	0,682	
95% ΔΕ για τον λόγο κινδύνου	(0,548, 0,849)	
Τιμή p (έλεγχος Log-rank*)	0,0006	
Κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
Ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Διάμεση διάρκεια ελεύθερης επιδείνωσης επιβίωσης (PFS) (μήνες)	5,8	9,4
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,658 (0,560, 0,774)	
Τιμή p (έλεγχος Log-rank*)	<0,0001	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR)		
Ασθενείς με μετρήσιμη νόσο	389	397
Αριθμός ασθενών με OR (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Διαφορά (95% ΔΕ)	12,7% (6,0, 19,4)	
Τιμή p (έλεγχος χ τετράγωνο Mantel- Haenszel*)	0,0002	

	Λαπατινίμπη + καπεσιταμπίνη n = 496	Τραστουζουμάμπη εμτανσίνη n = 495
Διάρκεια αντικειμενικής ανταπόκρισης (μήνες)		
Αριθμός ασθενών με OR	120	173
Διάμεσο ΔΕ 95%	6,5 (5,5, 7,2)	12,6 (8,4, 20,8)

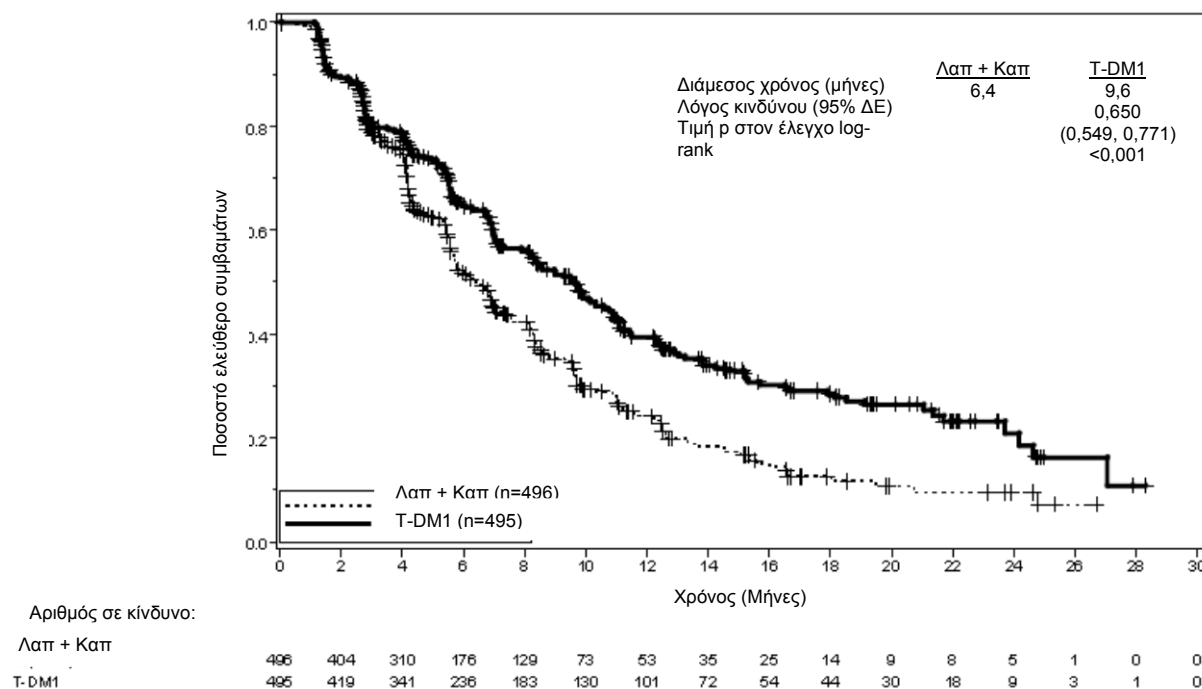
OS: συνολική επιβίωση, PFS: ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση, ORR: ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OR: αντικειμενική ανταπόκριση, IRC: ανεξάρτητη επιτροπή εξέτασης, HR: λόγος κινδύνου, CI: διάστημα εμπιστοσύνης

* Διαστρωμάτωση ανά: περιοχή του πλανήτη (Ηνωμένες Πολιτείες, Δυτική Ευρώπη, άλλο), αριθμός προηγούμενων χημειοθεραπευτικών σχημάτων για την τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο (0-1 έναντι > 1), και τη σπλαχνική έναντι μη σπλαχνικής νόσου.

** Η ενδιάμεση ανάλυση για τη συνολική επιβίωση (OS) πραγματοποιήθηκε όταν παρατηρήθηκαν 331 συμβάντα. Από τη στιγμή που σημειώθηκε υπέρβαση του ορίου αποτελεσματικότητας στη συγκεκριμένη ανάλυση, η συγκεκριμένη ανάλυση θεωρείται οριστική.

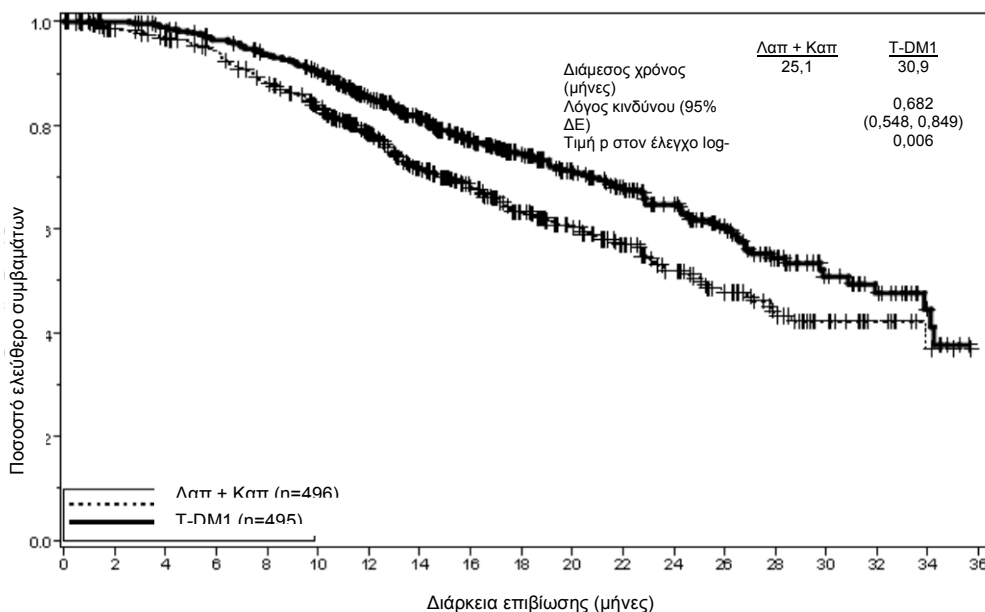
Παρατηρήθηκε όφελος από τη θεραπεία στην υποομάδα των ασθενών, οι οποίοι είχαν εμφανίσει υποτροπή σε διάστημα 6 μηνών από την ολοκλήρωση της επικουρικής θεραπείας και δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική αντικαρκινική θεραπεία σε μεταστατικό πλαίσιο (n=118). Οι λόγοι κινδύνου για την ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) ήταν 0.51 (95% ΔΕ: 0,30, 0,85) και 0,61 (95% ΔΕ: 0,32, 1,16), αντίστοιχα. Η διάμεση ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) και η συνολική επιβίωση (OS) για την ομάδα της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης ήταν 10,8 μήνες και δεν επετεύχθη, αντίστοιχα, συγκριτικά με τους 5,7 μήνες και τους 27,9 μήνες, αντίστοιχα, για την ομάδα της λαπατινίμπης συν καπεσιταμπίνη.

Σχήμα 1 Καμπύλη Kaplan-meier της ελεύθερης επιδείνωσης επιβίωσης σύμφωνα με την εκτίμηση της ανεξάρτητης επιτροπής αξιολόγησης (IRC)



T-DM1: τραστουζουμάμπη εμτανσίνη, Λαπ: λαπατινίμπη, Καπ: καπεσιταμπίνη, IRC: ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης
Ο λόγος κινδύνου εκτιμάται βάσει διαστρωματοποιημένου μοντέλου Cox. Η τιμή p εκτιμάται βάσει διαστρωματοποιημένου ελέγχου log-rank.

Σχήμα 2 Καμπύλη συνολικής επιβίωσης Kaplan-meier



Αριθμός σε κίνδυνο:

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Λαπ + Καπ	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: τραστουζουμάμπη εμτανσίνη, Λαπ: λαπατινίμπη, Καπ: καπεσιταμπίνη.

Ο λόγος κινδύνου εκτιμάται βάσει στρωματοποιημένου μοντέλου Cox. Η τιμή p εκτιμάται βάσει στρωματοποιημένου ελέγχου log-rank.

Στη μελέτη TDM4370g/BO21977, παρατηρήθηκε συνεπές όφελος από τη θεραπεία με τραστουζουμάμπη εμτανσίνη στην πλειοψηφία των προκαθορισμένων υποομάδων που αξιολογήθηκαν, υποστηρίζοντας την ισχύ του συνολικού αποτελέσματος. Στην υποομάδα των ασθενών με νόσο αρνητική σε ορμονικούς υποδοχείς (n=426), οι λόγοι κινδύνου για την ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) ήταν 0,56 (95% ΔΕ: 0,44, 0,72) και 0,75 (95% ΔΕ: 0,54, 1,03), αντίστοιχα. Στην υποομάδα ασθενών με νόσο θετική σε ορμονικούς υποδοχείς (n=545), οι λόγοι κινδύνου για την ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) ήταν 0,72 (95% ΔΕ: 0,58, 0,91) και 0,62 (95% ΔΕ: 0,46, 0,85), αντίστοιχα.

Στην υποομάδα των ασθενών με μη μετρήσιμη νόσο (n=205), βάσει των εκτιμήσεων της ανεξάρτητης επιτροπής αξιολόγησης (IRC), οι λόγοι κινδύνου για την ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) ήταν 0,91 (95% ΔΕ: 0,59, 1,42) και 0,96 (95% ΔΕ: 0,54, 1,68), αντίστοιχα. Στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (n=138 σε αμφότερα τα σκέλη θεραπείας) οι λόγοι κινδύνου για την ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) ήταν 1,06 (95% CI: 0,68, 1,66) και 1,05 (95% CI: 0,58, 1,91), αντίστοιχα. Στους ασθενείς ηλικίας 65 έως 74 ετών (n=113), βάσει των εκτιμήσεων της ανεξάρτητης επιτροπής αξιολόγησης (IRC), οι λόγοι κινδύνου για την ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) ήταν 0,88 (95% ΔΕ: 0,53, 1,45) και 0,74 (95% ΔΕ: 0,37, 1,47), αντίστοιχα. Για τους ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω, βάσει των εκτιμήσεων της ανεξάρτητης επιτροπής αξιολόγησης (IRC), οι λόγοι κινδύνου για την ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) ήταν 3,51 (95% ΔΕ: 1,22, 10,13) και 3,45 (95% ΔΕ: 0,94, 12,65), αντίστοιχα. Η υποομάδα των ασθενών ηλικίας 75 ετών ή άνω δεν επέδειξε όφελος για την ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS) ή τη συνολική επιβίωση (OS), αλλά ήταν πολύ μικρή (n=25) για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

Στην περιγραφική ανάλυση παρακολούθησης συνολικής επιβίωσης, ο λόγος κινδύνου ήταν 0,75 (95% CI 0.64, 0.88). Η διάμεση διάρκεια συνολικής επιβίωσης ήταν 29,9 μήνες στο σκέλος της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης σε σύγκριση με 25,9 μήνες στο σκέλος λαπατινίμπης συν καπεσιταμπίνη. Κατά τη στιγμή της περιγραφικής ανάλυσης παρακολούθησης συνολικής επιβίωσης, συνολικά 27,4% των ασθενών μεταπήδησαν από το σκέλος της λαπατινίμπης συν καπεσιταμπίνη στο σκέλος της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης. Σε μία ανάλυση ευαισθησίας στην οποία αποκóπτονται οι ασθενείς από τα δεδομένα τη στιγμή της μεταπήδησης, ο λόγος κινδύνου ήταν 0.69 (95% CI 0.59,

0.82). Τα αποτελέσματα αυτής της περιγραφικής ανάλυσης παρακολούθησης είναι σύμφωνα με την επιβεβαιωτική ανάλυση συνολικής επιβίωσης.

TDM4450g

Μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη φάσης II αξιολόγησε τις επιδράσεις της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης έναντι της τραστοζουμάμπης συν δοσεταξέλη σε ασθενείς με HER2-θετικό MKM, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία για τη μεταστατική νόσο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη 3,6 mg/kg τραστοζουμάμπη εμτανσίνη ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες (n = 67) ή ενδοφλέβιας δόσης εφόδου 8 mg/kg τραστοζουμάμπης, ακολουθούμενη από 6 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες συν 75-100 mg/m² δοσεταξέλης ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες (n = 70).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη επιδείνωση επιβίωση (PFS) σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή. Η διάμεση ελεύθερη επιδείνωση επιβίωση (PFS) ήταν 9,2 μήνες στο σκέλος της τραστοζουμάμπης συν δοσεταξέλη και 14,2 μήνες στο σκέλος της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης (λόγος κινδύνου, 0,59, p = 0,035), με διάμεση παρακολούθηση περίπου 14 μηνών σε αμφοτέρωτα σκέλη. Το αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν 58,0% με την τραστοζουμάμπη συν δοσεταξέλη και 64,2% με την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν επετεύχθη με την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη έναντι 9,5 μηνών στο σκέλος ελέγχου.

TDM4374g

Μία μελέτη φάσης II, ενός σκέλους, ανοιχτού σχεδιασμού αξιολόγησε τις επιδράσεις της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης σε ασθενείς με HER2-θετικό ανιάτο, τοπικό προχωρημένο (ΤΠΚΜ) ή μεταστατικό (MKM) καρκίνο του μαστού. Όλοι οι ασθενείς είχαν ακολουθήσει προηγούμενες θεραπείες με στόχο τον HER2 (τραστοζουμάμπη και λαπατινίμη), και χημειοθεραπεία (ανθρακυκλίνη, ταξάνη και καπεσιταμπίνη) στο εισαγωγικό, επικουρικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό πλαίσιο. Ο διάμεσος αριθμός αντικαρκινικών παραγόντων που έλαβαν οι ασθενείς σε οποιοδήποτε πλαίσιο ήταν 8,5 (εύρος, 5-19) και σε μεταστατική νόσο ήταν 7,0 (εύρος, 3-17), συμπεριλαμβανομένων όλων των παραγόντων, οι οποίοι αποσκοπούσαν στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού.

Οι ασθενείς (n = 110) έλαβαν 3,6 mg/kg τραστοζουμάμπη εμτανσίνη ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες μέχρι να σημειωθεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Οι κύριες αναλύσεις αποτελεσματικότητας ήταν το αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) βάσει της ανεξάρτητης ακτινολογικής αξιολόγησης και η διάρκεια της αντικειμενικής ανταπόκρισης. Το αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν 32,7% (95% ΔΕ: 24,1, 42,1), n = 36 ανταποκριθέντες, σύμφωνα με την αξιολόγηση της ανεξάρτητης επιτροπής αξιολόγησης (IRC) και του ερευνητή. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης σύμφωνα με την ανεξάρτητη επιτροπής αξιολόγησης (IRC) δεν επετεύχθη (95% ΔΕ, 4,6 μήνες έως μη υπολογίσιμο).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον καρκίνο του μαστού (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η τραστοζουμάμπη εμτανσίνη χορηγείται ενδοφλεβίως. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με άλλες οδούς χορήγησης.

Κατανομή

Οι ασθενείς στη μελέτη TDM4370g/BO21977, οι οποίοι έλαβαν 3,6 mg/kg τραστουζουμάμπης εμτανσίνης ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες είχαν μέση μέγιστη συγκέντρωση ορού (C_{max}) τραστουζουμάμπης εμτανσίνης 83,4 (\pm 16,5) $\mu\text{g/mL}$. Βάσει της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, ο κεντρικός όγκος κατανομής της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης ήταν (3,13 L) και προσέγγιζε αυτόν του όγκου στο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη και DM1)

Η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη αναμένεται να υποστεί αποσύνδεση και καταβολισμό μέσω της πρωτεόλυσης στα κυτταρικά λυσοσώματα.

In vitro μελέτες μεταβολισμού σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα υποδεικνύουν ότι το DM1, ένα μικρομοριακό συστατικό της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης, μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 και, σε μικρότερο βαθμό, από το CYP3A5. Το DM1 δεν ανέστειλε μείζονα ένζυμο του CYP450 *in vitro*. Στο ανθρώπινο πλάσμα, οι καταβολίτες της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 και DM1 ανιχνεύτηκαν σε χαμηλά επίπεδα. *In vitro*, το DM1 ήταν ένα υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp).

Αποβολή

Βάσει της φαρμακοκινητικής (ΦΚ) ανάλυσης πληθυσμού, μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης σε ασθενείς με HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η κάθαρση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης ήταν 0,68 L/ημέρα και η ημίσεια ζωή αποβολής ($t_{1/2}$) ήταν περίπου 4 ημέρες. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης μετά από επανειλημμένη δοσολογία της ενδοφλέβιας έγχυσης κάθε 3 εβδομάδες.

Βάσει της ΦΚ ανάλυσης πληθυσμού, το σωματικό βάρος, η λευκοματίνη, το άθροισμα της μέγιστης διαμέτρου των βλαβών-στόχων σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), το εξωκυττάριο τμήμα που έχει αποκοπεί από τον HER2 (ECD), οι αρχικές συγκεντρώσεις της τραστουζουμάμπης και τα επίπεδα της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) αναγνωρίστηκαν ως στατιστικά σημαντικές συμμεταβλητές των ΦΚ παραμέτρων της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης. Ωστόσο, το μέγεθος της επίδρασης αυτών των συμμεταβλητών στην έκθεση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης υποδεικνύει ότι οι συμμεταβλητές αυτές είναι απίθανο να ασκήσουν οποιαδήποτε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης. Επιπρόσθετα, διερευνητική ανάλυση έδειξε ότι η επίδραση των συμμεταβλητών (δηλαδή νεφρική λειτουργία, φυλή και ηλικία) στη φαρμακοκινητική της ολικής τραστουζουμάμπης και του DM1 ήταν περιορισμένη και δεν ήταν κλινικά σχετική. Σε μη κλινικές μελέτες, οι καταβολίτες της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης συμπεριλαμβανομένων των DM1, Lys-MCC-DM1 και MCC-DM1 απεκκρίνονται κυρίως στη χολή με ελάχιστη αποβολή στα ούρα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη, όταν χορηγήθηκε ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες εμφάνισε γραμμική ΦΚ σε δόσεις, οι οποίες κυμαίνονταν από 2,4 σε 4,8 mg/kg. Οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν δόσεις μικρότερες από ή ίσες με 1,2 mg/kg είχαν ταχύτερη κάθαρση.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η ΦΚ ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι η ηλικία δεν επηρέασε τη ΦΚ της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη ΦΚ της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης μεταξύ των ασθενών ηλικίας < 65 ετών ($n = 577$), των ασθενών ηλικίας 65-75 ετών ($n = 78$) και των ασθενών ηλικίας > 75 ετών ($n = 16$).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει πραγματοποιηθεί επίσημη ΦΚ μελέτη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η ΦΚ ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι η κάθαρση κρεατινίνης δεν επηρέασε τη ΦΚ της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης. Η φαρμακοκινητική της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης σε ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης CL_{Cr} 60 έως 89 mL/λεπτό, $n = 254$) ή μέτρια (CL_{Cr} 30 έως 59 mL/λεπτό, $n = 53$) νεφρική δυσλειτουργία ήταν παρόμοια με αυτή σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CL_{Cr} \geq 90 mL/λεπτό, $n = 361$). Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική

δυσλειτουργία (CLcr 15 έως 29 mL/λεπτό) είναι περιορισμένα (n = 1), επομένως, δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις για τη δόση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το ήπαρ είναι το κύριο όργανο για την απομάκρυνση του DM1 και των καταβολιτών που περιέχουν DM1. Η φαρμακοκινητική της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης και των καταβολιτών που περιέχουν DM1 αξιολογήθηκαν μετά τη χορήγηση 3,6 mg/kg τραστοζουμάμπης εμτανσίνης σε ασθενείς με HER2+ μεταστατικό καρκίνο μαστού με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n=10), ήπια (Child-Pugh A; n=10) και μέτρια (Child-Pugh B; n=8) ηπατική δυσλειτουργία.

- Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του DM1 και των καταβολιτών που περιέχουν DM1 (Lys-MCC-DM1 και MCC-DM1) ήταν χαμηλές και συγκρίσιμες μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ηπατική δυσλειτουργία.
- Οι συστηματικές εκθέσεις (AUC) στην τραστοζουμάμπη εμτανσίνη στον Κύκλο 1 σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν περίπου 38% και 67% χαμηλότερες σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αντίστοιχα. Η έκθεση στην τραστοζουμάμπη εμτανσίνη (AUC) στον Κύκλο 3 μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν εντός του εύρους που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Η τραστοζουμάμπη εμτανσίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh τάξη C).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Η ΦΚ ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι η φυλή δεν φάνηκε να επηρεάζει τη ΦΚ της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης. Καθώς οι περισσότερες ασθενείς στις κλινικές μελέτες της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης ήταν γυναίκες, η επίδραση του φύλου στη ΦΚ της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης δεν αξιολογήθηκε επίσημα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογία και/ή φαρμακολογία σε ζώα

Η χορήγηση της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης ήταν καλά ανεκτή σε αρουραίους και πιθήκους σε δόσεις μέχρι 20 και 10 mg/kg αντίστοιχα, που αντιστοιχούν σε 2040 µg DM1/m² και στα δύο είδη, τα οποία είναι περίπου ισοδύναμα με την κλινική δόση της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης στους ασθενείς. Στις τοξικολογικές μελέτες GLP, με εξαίρεση τη μη αναστρέψιμη περιφερική αξονική τοξικότητα (που παρατηρείται μόνο σε πιθήκους σε ≥ 10 mg/kg) και την τοξικότητα των αναπαραγωγικών οργάνων (που παρατηρείται μόνο σε αρουραίους στα 60 mg/kg), εντοπίστηκαν μερικώς ή πλήρως αναστρέψιμες δοσοεξαρτώμενες τοξικότητες και στα δύο μοντέλα ζώων. Οι κύριες τοξικότητες συμπεριλάμβαναν το ήπαρ (αυξήσεις ηπατικών ενζύμων) στα ≥ 20 mg/kg και ≥ 10 mg/kg, το μυελό των οστών (μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων και λευκών αιμοσφαιρίων)/αιματολογικές στα ≥ 20 mg/kg and ≥ 10 mg/kg και τα λεμφοειδή όργανα στα ≥ 20 mg/kg και ≥ 3 mg/kg, στον αρουραίο και στον πίθηκο, αντίστοιχα.

Μεταλλαξιγένεση

Το DM1 ήταν ανευγονικό ή κλαστογονικό σε μία *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία εφάπαξ δόσης στο μυελό των οστών αρουραίων σε εκθέσεις, οι οποίες ήταν συγκρίσιμες με τις μέσες μέγιστες μετρηθείσες συγκεντρώσεις του DM1 σε ανθρώπους, στους οποίους χορηγήθηκε τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Το DM1 δεν ήταν μεταλλαξιγόνο σε μία *in vitro* βακτηριακή δοκιμασία ανάστροφης μετάλλαξης (Ames).

Έκπτωση της γονιμότητας και τερατογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες γονιμότητας με την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη. Ωστόσο, βάσει των αποτελεσμάτων γενικών μελετών τοξικότητας σε ζώα, ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα δύνανται να αναμένονται.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε ζώα με την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη. Η αναπτυξιακή τοξικότητα της τραστουζουμάμπης έχει εντοπιστεί σε κλινικές συνθήκες, αν και δεν προβλέπονταν στο μη κλινικό πρόγραμμα. Επιπλέον, η αναπτυξιακή τοξικότητα της μαϊτανσίνης έχει εντοπιστεί σε μη κλινικές μελέτες, οι οποίες υποδεικνύουν ότι το DM1, το κυτταροτοξικό μαϊτανσινοειδές συστατικό αναστολής μικροσωληνίσκων της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης, θα είναι αντίστοιχα τερατογενές και δυνητικά εμβρυοτοξικό.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ηλεκτρικό οξύ
Υδροξείδιο νατρίου
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 20

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να αραιώνεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται διάλυμα γλυκόζης (5%) για την ανασύσταση ή αραιώση καθώς προκαλεί συσσώρευση της πρωτεΐνης.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

Ανασυσταθέν διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα του εν χρήσει ανασυσταθέντος διαλύματος έχει δειχθεί για έως και 24 ώρες στους 2°C έως 8°C. Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, τα φιαλίδια με το ανασυσταθέν διάλυμα μπορούν να φυλαχθούν για έως και 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, αρκεί η ανασύσταση να έγινε υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες, και πρέπει να απορρίπτονται στη συνέχεια.

Αραιωμένο διάλυμα

Το ανασυσταθέν διάλυμα Kadcyra διαλυμένο σε σάκους έγχυσης που περιέχει διάλυμα 9 mg/mL (0,9%) χλωριούχου νατρίου για έγχυση ή διάλυμα 4,5 mg/mL (0,45%) χλωριούχου νατρίου για έγχυση είναι σταθερό για έως και 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, αρκεί να προετοιμάστηκε υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Ενδέχεται να παρατηρηθούν σωματίδια κατά τη φύλαξη, εάν αραιωθεί σε 0,9% χλωριούχο νάτριο (βλ. παράγραφο 6.6).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Kadcyla 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το Kadcyla παρέχεται σε φιαλίδιο από γυαλί τύπου 1 των 15 mL (100 mg/mL), το οποίο κλείνει με πώμα από ελαστικό βουτύλιο γκριζού χρώματος επικαλυμμένο με λεπτό φύλλο φθοριορητίνης, και σφραγίζει με μεμβράνη ασφαλείας από φύλλο αλουμινίου με αποσπώμενο πλαστικό καπάκι λευκού χρώματος.

Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

Kadcyla 160 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το Kadcyla παρέχεται σε φιαλίδιο από γυαλί τύπου 1 των 20 mL (160 mg), το οποίο κλείνει με πώμα από ελαστικό βουτύλιο γκριζού χρώματος επικαλυμμένο με λεπτό φύλλο φθοριορητίνης, και σφραγίζει με μεμβράνη ασφαλείας από φύλλο αλουμινίου με αποσπώμενο πλαστικό καπάκι μοβ χρώματος.

Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί κατάλληλη άσηπτη τεχνική. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν κατάλληλες διαδικασίες για την προετοιμασία των ημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Το ανασυσταθέν διάλυμα του Kadcyla θα πρέπει να αραιώνεται σε σάκους έγχυσης πολυολεφίνης από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) ή σε σάκους έγχυσης πολυολεφίνης χωρίς λάτεξ και PVC.

Απαιτείται η χρήση φίλτρου πολυαιθεροσουλφόνης (PES) 0,20 ή 0,22 micron εντός της γραμμής για την έγχυση όταν το πυκνό διάλυμα προς έγχυση αραιώνεται με διάλυμα 9 mg/mL (0,9%) χλωριούχου νατρίου για έγχυση.

Προκειμένου να αποφευχθεί η λανθασμένη χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος, είναι σημαντικό να ελέγχονται οι ετικέτες των φιαλιδίων για να διασφαλιστεί ότι το φαρμακευτικό προϊόν που προετοιμάζεται και χορηγείται είναι το Kadcyla (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη) και όχι το Herceptin (τραστουζουμάμπη).

Οδηγίες για την ανασύσταση

- Φιαλίδιο τραστουζουμάμπης εμτανσίνης 100 mg: Χρησιμοποιώντας μια στείρα σύριγγα, ενέσατε βραδέως 5 mL στείρου ύδατος για ενέσιμα στο φιαλίδιο
- Φιαλίδιο τραστουζουμάμπης εμτανσίνης 160 mg: Χρησιμοποιώντας μια στείρα σύριγγα, ενέσατε βραδέως 8 mL στείρου ύδατος για ενέσιμα στο φιαλίδιο
- Περιστρέψατε το φιαλίδιο με ήπιες κινήσεις μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Μην ανακινείτε.

Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν θα πρέπει να περιέχει ορατά σωματίδια, και θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον. Το χρώμα του ανασυσταθέντος διαλύματος θα πρέπει να είναι άχρωμο έως θαμπό καφέ. Μην χρησιμοποιείτε το ανασυσταθέν διάλυμα εάν περιέχει ορατά σωματίδια, ή είναι θολό ή αποχρωματισμένο.

Οδηγίες για την αραίωση

Προσδιορίστε τον όγκο του απαιτούμενου ανασυσταθέντος διαλύματος βάσει της δόσης των 3,6 mg τραστουζουμάμπης εμτανσίνης/κιλό σωματικού βάρους (βλ. παράγραφο 4.2):

$$\text{Όγκος (mL)} = \frac{\text{Συνολική δόση προς χορήγηση (σωματικό βάρος (kg) x δόση (mg/kg))}{20 \text{ (mg/mL, συγκέντρωση ανασυσταθέντος διαλύματος)}}$$

Η κατάλληλη ποσότητα του διαλύματος θα πρέπει να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο και να προστεθεί στο σάκο έγχυσης που περιέχει 250 mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/mL (0,45%) για έγχυση ή χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για έγχυση. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται διάλυμα, το οποίο περιέχει γλυκόζη (5%) (βλ. παράγραφο 6.2). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/mL (0,45%) για έγχυση χωρίς φίλτρο πολυαιθεροσουλφόνης (PES) 0,20 ή 0,22 micron εντός της γραμμής. Εάν το διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για έγχυση χρησιμοποιείται για έγχυση, απαιτείται φίλτρο πολυαιθεροσουλφόνης (PES) 0,20 ή 0,22 micron εντός της γραμμής. Μόλις παρασκευαστεί το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως. Μην κατανήχετε ή ανακινείτε το διάλυμα έγχυσης κατά τη διάρκεια της φύλαξης.

Απόρριψη

Το ανασυσταθέν προϊόν δεν περιέχει συντηρητικά και προορίζεται μόνο για εφάπαξ χρήση. Απορρίψτε τυχόν ποσότητες που δεν χρησιμοποιήθηκαν.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Νοεμβρίου 2013
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ (ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Ελβετία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού και το πλάνο επικοινωνίας του Kadcyra με τις αρμόδιες εθνικές αρχές στο Κράτος-Μέλος πριν από την κυκλοφορία του Kadcyra σε κάθε Κράτος-Μέλος.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα πρέπει να διασφαλίσει ότι παράλληλα με την κυκλοφορία του Kadcyra, όλοι οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης, οι οποίοι ενδέχεται να συνταγογραφήσουν, διαθέσουν ή χορηγήσουν Kadcyra και/ή Herceptin έχουν το εκπαιδευτικό υλικό που απευθύνεται στους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης. Το εκπαιδευτικό υλικό που απευθύνεται στους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης θα αποτελείται από τα εξής:

- Π.Χ.Π. του Kadcyra
- Πληροφορίες για τον επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης

Οι πληροφορίες για τον επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα κύρια μηνύματα:

1. Το Kadcyra και το Herceptin είναι δύο πολύ διαφορετικά προϊόντα με διαφορετικές δραστικές ουσίες, τα οποία δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ποτέ το ένα αντί του άλλου. Το Kadcyra ΔΕΝ είναι γενόσημη μορφή του Herceptin και έχει διαφορετικές ιδιότητες, ενδείξεις και δόση.
2. Το Kadcyra είναι ένα συζευγμένο αντίσωμα-φάρμακο, το οποίο περιέχει το εξανθρωποποιημένο αντι-HER2 IgG1 αντίσωμα τραστουζουμάμπη και το DM1, ένα μαυτανσινοειδή αναστολέα μικροσωληνίσκων.
3. Μην αντικαθιστάτε ή συνδυάζετε το Kadcyra με ή για το Herceptin
4. Μην χορηγείτε το Kadcyra σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία
5. Μην χορηγείτε το Kadcyra σε δόσεις μεγαλύτερες από 3,6 mg/kg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες
6. Εάν η συνταγογράφηση του Kadcyra γίνεται ηλεκτρονικά, είναι σημαντικό να διασφαλίσετε ότι το φαρμακευτικό προϊόν που συνταγογραφείται είναι η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη και όχι η τραστουζουμάμπη.
7. Αμφότερες η επινοηθείσα ονομασία του Kadcyra και η πλήρης μη ιδιόκτητη ονομασία του (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται και να επιβεβαιώνονται κατά τη συνταγογράφηση, την προετοιμασία του διαλύματος της έγχυσης και τη χορήγηση του Kadcyra στους ασθενείς. Πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι η μη ιδιόκτητη ονομασία είναι η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.
8. Προκειμένου να αποφευχθεί η λανθασμένη χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος, είναι σημαντικό να εξετάζεται η Περιλήψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος και να ελέγχεται η εξωτερική συσκευασία και οι ετικέτες των φιαλιδίων για να διασφαλιστεί ότι το φαρμακευτικό προϊόν που προετοιμάζεται και χορηγείται είναι το Kadcyra και όχι το Herceptin.
9. Περιγραφή των κύριων διαφορών ανάμεσα στο Kadcyra και το Herceptin σε σχέση με τις διαφορές ως προς την ένδειξη, δόση, χορήγηση και συσκευασία.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kadcyla 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τραστουζουμάμπη εμτανσίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 100 mg
τραστουζουμάμης εμτανσίνης. Μετά την ανασύσταση ένα φιαλίδιο διαλύματος 5 mL περιέχει 20
mg/mL τραστουζουμάμης εμτανσίνης.
mLmL

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:
Ηλεκτρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο των 100 mg

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

Να χορηγείται υπό την επίβλεψη ενός ιατρού έμπειρου στη χρήση κυτταροτοξικών παραγόντων.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C)

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/885/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κωδικός (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Kadcyla 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τραστοζουμάμπη εμτανσίνη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mg

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kadcyla 160 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τραστουζουμάμπη εμτανσίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 160 mg
τραστουζουμάμης εμτασίνης. Μετά την ανασύσταση ένα φιαλίδιο διαλύματος 8 mL περιέχει 20
mg/mL τραστουζουμάμης εμτασίνης.
mLmL

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:
Ηλεκτρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο των 160 mg

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραιώση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

Να χορηγείται υπό την επίβλεψη ενός ιατρού έμπειρου στη χρήση κυτταροτοξικών παραγόντων.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C)

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/885/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κωδικός (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Kadcyla 160 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τραστοζουμάμπη εμτανσίνη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

160 mg

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Kadcyla 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Kadcyla 160 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τραστοζουμάμπη εμτανσίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε Παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Kadcyla και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Kadcyla
3. Πώς να πάρετε το Kadcyla
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Kadcyla
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Kadcyla και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Kadcyla

Το Kadcyla περιέχει τη δραστική ουσία τραστοζουμάμπη εμτανσίνη, η οποία αποτελείται από δύο μέρη που συνδέονται μεταξύ τους:

- τραστοζουμάμπη – ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο δεσμεύεται εκλεκτικά σε ένα αντιγόνο (πρωτεΐνη-στόχος), το οποίο ονομάζεται υποδοχέας 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2). Ο HER2 βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στην επιφάνεια ορισμένων καρκινικών κυττάρων, των οποίων διεγείρει την ανάπτυξη. Όταν η τραστοζουμάμπη δεσμεύεται στον HER2 μπορεί να σταματήσει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων και να προκαλέσει τον θάνατό τους.
- DM1 – μία αντικαρκινική ουσία, η οποία ενεργοποιείται μόλις το Kadcyla εισέλθει στο καρκινικό κύτταρο.

Ποια είναι η χρήση του Kadcyla

Το Kadcyla χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού σε ενήλικες όταν:

- τα καρκινικά κύτταρα φέρουν πάνω τους πολλές πρωτεΐνες HER2 – ο γιατρός σας θα εξετάσει τα καρκινικά σας κύτταρα ως προς αυτό.
- έχετε ήδη λάβει το φάρμακο τραστοζουμάμπη και ένα φάρμακο το οποίο είναι γνωστό ως ταξάνη.
- ο καρκίνος έχει επεκταθεί σε περιοχές κοντά στο μαστό ή σε άλλα σημεία του σώματός σας

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Kadcyla

Μην πάρετε το Kadcyla

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τραστοζουμάμπη εμτανσίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Μην πάρετε το Kadcyla εάν τα παραπάνω ισχύουν για εσάς. Αν δεν είστε σίγουρος/η, μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Kadcyla.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Kadcyra εάν:

- είχατε ποτέ σοβαρή αντίδραση στην έγχυση από τη χρήση της τραστουζουμάμπης, η οποία χαρακτηρίζεται από συμπτώματα όπως εξάψεις, ρίγη, πυρετός, δύσπνοια, δυσκολία στην αναπνοή, ταχύ καρδιακό ρυθμό ή πτώση της αρτηριακής πίεσης.
- λαμβάνετε θεραπεία με αντιπηκτικά φάρμακα (π.χ. βαρφαρίνη, ηπαρίνη).
- έχετε οποιοδήποτε ιστορικό ηπατικών προβλημάτων. Ο γιατρός σας θα σας κάνει εξέταση αίματος για να ελέγξει την ηπατική σας λειτουργία πριν και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή εάν δεν είστε σίγουρος/η), μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Kadcyra.

Προσέξτε για ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Kadcyra μπορεί να επιδεινώσει ορισμένες υφιστάμενες καταστάσεις, ή να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλέπε παράγραφο 4 για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που θα πρέπει να προσέχετε.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ λαμβάνετε το Kadcyra:

- **Αναπνευστικά προβλήματα:** Το Kadcyra μπορεί να προκαλέσει σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα, όπως δύσπνοια (είτε σε κατάσταση ηρεμίας είτε κατά τη διάρκεια εκτέλεσης οποιασδήποτε μορφής δραστηριότητας) και βήχα. Αυτά μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής των πνευμόνων σας, τα οποία μπορεί να είναι σοβαρά, ακόμα και θανατηφόρα. Εάν αναπτύξετε πνευμονική νόσο, ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο.
- **Ηπατικά προβλήματα:** Το Kadcyra μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή ή βλάβη στα κύτταρα του ήπατος, η οποία μπορεί να σταματήσει τη φυσιολογική λειτουργία του ήπατος. Τα ηπατικά κύτταρα που φλεγμαίνονται ή έχουν υποστεί βλάβη ενδέχεται να εμφανίσουν διαρροή συγκεκριμένων ουσιών (ηπατικών ενζύμων) σε μεγαλύτερη από τη φυσιολογική ποσότητα στην κυκλοφορία του αίματος, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στις αιματολογικές εξετάσεις. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν θα έχετε οποιοδήποτε σύμπτωμα. Μερικά συμπτώματα μπορεί να είναι κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των οφθαλμών σας (ίκτερος). Ο γιατρός σας θα ελέγχει το αίμα σας στο πλαίσιο της εξέτασης της ηπατικής λειτουργίας πριν από και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Μία άλλη σπάνια μη φυσιολογική κατάσταση η οποία μπορεί να συμβεί στο ήπαρ είναι μία κατάσταση γνωστή ως οξώδης αναγεννητική υπερπλασία (NRH). Αυτή η μη φυσιολογική κατάσταση προκαλεί αλλαγή στη δομή του ήπατος και μπορεί να αλλάξει τον τρόπο με τον οποίο το ήπαρ λειτουργεί. Με την πάροδο του χρόνου, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα όπως μία αίσθηση φουσκώματος ή πρήξιμο στην κοιλιά εξαιτίας της συσσώρευσης υγρού ή αιμορραγία από μη φυσιολογικά αιμοφόρα αγγεία στον οισοφάγο ή το ορθό.

- **Καρδιακά προβλήματα:** Το Kadcyra μπορεί να εξασθενήσει τον καρδιακό μυ. Όταν ο καρδιακός μυς είναι αδύναμος, οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν συμπτώματα όπως δύσπνοια κατά την ηρεμία ή όταν κοιμάστε, πόνο στο θώρακα, οίδηματώδη (πρησμένα) πόδια ή χέρια, και αίσθημα ταχύ ή ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού. Ο γιατρός σας θα ελέγξει την καρδιακή σας λειτουργία πριν από και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα.

- **Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ή αλλεργικές αντιδράσεις:** Το Kadcylla μπορεί να προκαλέσει έξαψη, ξαφνικό ρίγος, πυρετό, δυσκολία στην αναπνοή, χαμηλή αρτηριακή πίεση, ταχύ καρδιακό ρυθμό, αιφνίδιο οίδημα του προσώπου, της γλώσσας, ή δυσκολία στην κατάποση κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μετά από την έγχυση κατά την πρώτη ημέρα της θεραπείας. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγξουν για να διαπιστωθεί εάν έχετε εμφανίσει οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν εμφανίσετε αντίδραση, θα επιβραδύνουν ή θα σταματήσουν την έγχυση και ενδέχεται να σας χορηγήσουν θεραπεία για να αντισταθμίσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί μετά από τη βελτίωση των συμπτωμάτων.
- **Αιμορραγικά προβλήματα:** Το Kadcylla μπορεί να μειώσει τον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα σας. Τα αιμοπετάλια βοηθούν στην πήξη του αίματός σας, επομένως μπορεί να εμφανίσετε μη αναμενόμενους μώλωπες ή αιμορραγία (όπως ρινορραγίες, αιμορραγία από τα ούλα). Ο γιατρός σας θα ελέγχει το αίμα σας τακτικά για μειωμένα επίπεδα αιμοπεταλίων. Θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιουδήποτε μη αναμενόμενους μώλωπες ή αιμορραγία.
- **Νευρολογικά προβλήματα:** Το Kadcylla μπορεί να βλάψει τα νεύρα. Μπορεί να εμφανίσετε μυρμηγκιασμο, πόνο, αιμωδία, κνησμό, αίσθημα σαν να έρπει κάτι πάνω σας και αίσθημα νυγμού (σαν να σας τρυπούν βελόνες) στα πόδια και τα χέρια σας. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για σημεία και συμπτώματα νευρολογικών προβλημάτων.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παιδιά και έφηβοι

Το Kadcylla δεν συνιστάται για άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες για τον τρόπο δράσης του σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Kadcylla

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε:

- οποιαδήποτε φάρμακα για τη μη πήξη του αίματος, όπως είναι η βαρφαρίνη ή φάρμακα που μειώνουν την ικανότητα δημιουργίας θρόμβων αίματος, όπως είναι η ασπιρίνη.
- φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις τα οποία ονομάζονται κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη ή βορικοναζόλη
- αντιβιοτικά για λοιμώξεις, τα οποία ονομάζονται κλαριθρομυκίνη ή τελιθρομυκίνη
- φάρμακα έναντι του HIV, τα οποία ονομάζονται αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη ή σακουιναβίρη.
- φάρμακο για την κατάθλιψη, το οποίο ονομάζεται νεφαζοδόνη

Εάν οποιαδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή δεν είστε σίγουρος/η), μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε Kadcylla.

Κύηση

Το Kadcylla δεν συνιστάται εάν είστε έγκυος επειδή το φάρμακο αυτό μπορεί να βλάψει το έμβρυο.

- Ενημερώστε το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Kadcylla εάν είστε έγκυος, πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε μωρό.
- Χρησιμοποιήστε αποτελεσματική αντισύλληψη για να αποφύγετε πιθανή εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kadcylla. Συζητήστε με το γιατρό σας για την καλύτερη αντισύλληψη για την περίπτωσή σας.
- Θα πρέπει να συνεχίσετε να λαμβάνετε την αντισυλληπτική σας αγωγή για τουλάχιστον 7 μήνες μετά από τη λήψη της τελευταίας δόσης του Kadcylla. Συζητήστε με το γιατρό σας πριν διακόψετε την αντισυλληπτική σας αγωγή.

- Οι άνδρες ασθενείς ή οι γυναίκες σύντροφοί τους θα πρέπει να χρησιμοποιούν, επίσης, αποτελεσματική αντισύλληψη.
- Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kadcyła, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Θηλασμός

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kadcyła. Επίσης, δεν πρέπει να θηλάζετε για 7 μήνες μετά από την τελευταία έγχυση του Kadcyła. Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά του Kadcyła μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα. Συζητήστε σχετικά με το γιατρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν αναμένεται ότι το Kadcyła θα επηρεάσει την ικανότητά σας σε σχέση με την οδήγηση, το χειρισμό ποδηλάτου, τη χρήση εργαλείων ή μηχανών. Εάν εμφανίσετε έξαψη, ξαφνικό ρίγος, πυρετό, δυσκολία στην αναπνοή, χαμηλή αρτηριακή πίεση ή ταχύ καρδιακό ρυθμό (σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση), θαμπή όραση, κόπωση, πονοκέφαλο ή ζάλη μην οδηγείτε, κάνετε ποδήλατο, χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανές μέχρι να σταματήσουν αυτές οι αντιδράσεις.

Σημαντικές πληροφορίες για ορισμένα από τα συστατικά του Kadcyła

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg), ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Kadcyła

Το Kadcyła θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο στο νοσοκομείο ή την κλινική:

- Χορηγείται στάγδην στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση).
- Θα σας δίνεται μία έγχυση κάθε 3 εβδομάδες.

Πόσο θα σας δοθεί

- Θα σας δοθούν 3,6 mg Kadcyła για κάθε κιλό σωματικού βάρους. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη σωστή δόση για εσάς.
- Η πρώτη έγχυση θα σας χορηγηθεί με διάρκεια 90 λεπτών. Θα σας παρακολουθεί γιατρός ή νοσηλεύτης κατά τη διάρκεια της χορήγησής της και για τουλάχιστον 90 λεπτά μετά από την αρχική δόση, σε περίπτωση που εμφανίσετε τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Εάν η πρώτη έγχυση γίνει καλά ανεκτή, η έγχυση στην επόμενη σας επίσκεψη μπορεί να χορηγηθεί με διάρκεια 30 λεπτών. Θα σας παρακολουθεί γιατρός ή νοσοκόμος κατά τη διάρκεια της χορήγησής της και για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά από τη δόση, σε περίπτωση που εμφανίσετε τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Ο συνολικός αριθμός των εγχύσεων που θα λάβετε εξαρτάται από το πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία.
- Εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να συνεχίσει τη θεραπεία σας αλλά να μειώσει τη δόση σας, να καθυστερήσει την επόμενη δόση ή να σταματήσει τη θεραπεία.

Εάν παραλείψετε θεραπεία με το Kadcyła

Εάν ξεχάσετε ή παραλείψετε το ραντεβού σας για το Kadcyła, προγραμματίστε ένα άλλο ραντεβού, το συντομότερο δυνατό. Μην περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη σας επίσκεψη.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Kadcyła

Μην σταματήσετε τη θεραπεία σας με αυτό το φάρμακο χωρίς να έχετε μιλήσει πρώτα στο γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Το Kadcyła ενδέχεται να προκαλέσει φλεγμονή ή βλάβη στα κύτταρα του ήπατος, οδηγώντας σε αυξημένα ηπατικά ένζυμα στις αιματολογικές εξετάσεις. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kadcyła, τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων είναι αυξημένα ηπιώς και προσωρινά, δεν προκαλούν συμπτώματα και δεν επηρεάζουν την ηπατική λειτουργία.
- Μη αναμενόμενοι μώλωπες και αιμορραγία (όπως η ρινορραγία)
- Μυρμήγκιασμα, πόνο, αιμωδία, κνησμό, αίσθημα σαν να έρπει κάτι πάνω σας και αίσθημα νυγμού (σαν να σας τρυπούν βελόνες) στα πόδια και τα χέρια σας. Τα συμπτώματα αυτά ενδέχεται να υποδεικνύουν βλάβη στα νεύρα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Έξαψη, ξαφνικό ρίγος, πυρετός, δυσκολία στην αναπνοή, χαμηλή αρτηριακή πίεση ή ταχύς καρδιακός ρυθμός κατά τη διάρκεια της έγχυσης και έως 24 ώρες μετά από την έγχυση – πρόκειται για τις λεγόμενες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις
- Μπορεί να εμφανιστούν καρδιακά προβλήματα. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν θα εμφανίσουν συμπτώματα από τα καρδιακά προβλήματα. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα, μπορεί να παρατηρηθεί βήχας, δύσπνοια σε κατάσταση ηρεμίας ή όταν ο ασθενής κοιμάται ανάσκελα, πόνος στον θώρακα και πρησμένοι αστράγαλοι ή χέρια, αίσθημα ταχυπαλμίας ή ακανόνιστου καρδιακού παλμού.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- Η φλεγμονή των πνευμόνων σας μπορεί να προκαλέσει αναπνευστικά προβλήματα, όπως είναι η δύσπνοια (είτε σε κατάσταση ηρεμίας ή κατά την εκτέλεση οποιασδήποτε μορφής δραστηριότητας), ο βήχας ή οι παροξύνσεις βήχα με ξηρό βήχα – πρόκειται για σημεία φλεγμονής του ιστού των πνευμόνων.
- Κιτρίνισμα του δέρματος και του λευκού των οφθαλμών σας (ίκτερος) – αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία σοβαρής ηπατικής βλάβης.
- Μπορεί να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις και οι περισσότεροι ασθενείς θα έχουν ήπια συμπτώματα, όπως κνησμό ή σφίξιμο στον θώρακα. Στις πιο σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να εμφανιστεί οίδημα του προσώπου ή της γλώσσας, δυσκολία στην κατάποση ή δυσκολία στην αναπνοή.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Στις λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται:

Πολύ συχνές:

- μειωμένα επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (εμφανίζονται στην αιματολογική εξέταση)
- ναυτία (έμετος)
- διάρροια
- ξηροστομία
- ουρολοίμωξη
- δυσκοιλιότητα
- πόνος στο στομάχι
- βήχας
- δύσπνοια

- φλεγμονή του στόματος
- ρίγη ή συμπτώματα γριπώδους συνδρομής
- μείωση στα επίπεδα του καλίου σας (εμφανίζονται στην αιματολογική εξέταση)
- δυσκολία στον ύπνο
- πόνος στους μυς ή τις αρθρώσεις
- πυρετός
- πονοκέφαλος
- δερματικά εξανθήματα
- αίσθημα κόπωσης
- αδυναμία

Συχνές:

- μειωμένα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (εμφανίζονται στην αιματολογική εξέταση)
- ξηροφθαλμία, δακρύρροια ή θαμπή όραση
- ερυθρότητα οφθαλμών ή λοίμωξη
- δυσπεψία
- πρήξιμο των ποδιών και/ή των χεριών
- αιμορραγία από τα ούλα
- αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- αίσθημα ζάλης
- διαταραχές της γεύσης
- κνησμός
- διαταραχές μνήμης
- τριχόπτωση
- δερματική αντίδραση χεριού-ποδιού (σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας)
- διαταραχή των ονύχων

Όχι συχνές:

- μία άλλη μη φυσιολογική κατάσταση η οποία μπορεί να συμβεί στο ήπαρ είναι μία κατάσταση γνωστή ως οξώδης αναγεννητική υπερπλασία (NRH). Αυτή η μη φυσιολογική κατάσταση προκαλεί αλλαγή στη δομή του ήπατος. Οι ασθενείς αναπτύσσουν πολλαπλά οζίδια στο ήπαρ τα οποία μπορούν να αλλάξουν τον τρόπο με τον οποίο το ήπαρ λειτουργεί. Με την πάροδο του χρόνου, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα όπως μία αίσθηση φουσκώματος ή πρήξιμο στην κοιλιά εξαιτίας της συσσώρευσης υγρού ή αιμορραγία από μη φυσιολογικά αιμοφόρα αγγεία στον οισοφάγο ή το ορθό.
- Εάν το διάλυμα της έγχυσης του Kadcylla διαρρεύσει στην περιοχή γύρω από το σημείο της έγχυσης, ενδέχεται να εμφανίσετε ευαισθησία ή ερυθρότητα στο δέρμα σας, ή οίδημα στο σημείο της έγχυσης.

Εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από τη διακοπή της θεραπείας σας με το Kadcylla, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή το νοσοκόμο σας και ενημερώστε τον/την ότι έχετε ακολουθήσει θεραπεία με το Kadcylla.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Kadcyła

Το Kadcyła θα φυλάσσεται από επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης στο νοσοκομείο ή την κλινική.

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και το φιαλίδιο μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσεται σε θερμοκρασία (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.
- Όταν έχει παρασκευασθεί ως διάλυμα προς έγχυση το Kadcyła είναι σταθερό για έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C, και πρέπει να απορρίπτεται στη συνέχεια.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Kadcyła

- Η δραστική ουσία είναι η τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.
- Kadcyła 100 mg: Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 100 mg τραστουζουμάμπης εμτασίνης. Μετά την ανασύσταση ένα φιαλίδιο διαλύματος 5 mL περιέχει 20 mg/mL τραστουζουμάμπης εμτασίνης.
- mLmLKadcyła 160 mg: Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 160 mg τραστουζουμάμπης εμτασίνης. Μετά την ανασύσταση ένα φιαλίδιο διαλύματος 8 mL περιέχει 20 mg/mL τραστουζουμάμπης εμτασίνης (βλ. παράγραφο 6.6).
- Τα άλλα συστατικά είναι ηλεκτρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου (βλέπε παράγραφο 2 στην ενότητα «Σημαντικές πληροφορίες για ορισμένα από τα συστατικά του Kadcyła»), σακχαρόζη και πολυσορβικό 20.

Εμφάνιση του Kadcyła και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Το Kadcyła είναι λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, η οποία παρέχεται σε γυάλινα φιαλίδια
- Το Kadcyła είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

Προκειμένου να αποφευχθεί η λανθασμένη χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος, είναι σημαντικό να ελέγχονται οι ετικέτες των φιαλιδίων για να διασφαλιστεί ότι το φαρμακευτικό προϊόν που προετοιμάζεται είναι το Kadcyra (τραστοζουμάμπη εμτανσίνη) και όχι το Herceptin (τραστοζουμάμπη).

Η ανασύσταση και η αραίωση του Kadcyra πρέπει να γίνεται από επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης, και πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια χορήγηση push ή bolus.

Πάντα να φυλάσσετε αυτό το φάρμακο στην αρχική κλειστή συσκευασία στο ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C – 8 °C. Ένα φιαλίδιο ανασυσταθέντος Kadcyra με ύδωρ για ενέσιμα (δεν παρέχεται) είναι σταθερό για 24 ώρες στους 2 °C – 8 °C μετά την ανασύσταση και δεν πρέπει να καταψύχεται.

Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί κατάλληλη άσηπτη τεχνική. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν κατάλληλες διαδικασίες για την προετοιμασία των χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Το ανασυσταθέν διάλυμα του Kadcyra θα πρέπει να αραιώνεται σε σάκους έγχυσης πολυολεφίνης από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) ή σάκους έγχυσης πολυολεφίνης χωρίς λάτεξ και PVC.

Απαιτείται η χρήση φίλτρου πολυαιθεροσουλφόνης (PES) 0,20 ή 0,22 micron εντός της γραμμής για την έγχυση όταν το πυκνό διάλυμα προς έγχυση αραιώνεται με διάλυμα 9 mg/mL χλωριούχου νατρίου (0,9%) για έγχυση.

Οδηγίες για την ανασύσταση

- **Kadcyra 100 mg:** Χρησιμοποιώντας μια στείρα σύριγγα, ενέσατε βραδέως 5 mL στείρου ύδατος για ενέσιμα στο φιαλίδιο τραστοζουμάμπης εμτανσίνης 100 mg
- **Kadcyra 160 mg:** Χρησιμοποιώντας μια στείρα σύριγγα, ενέσατε βραδέως 8 mL στείρου ύδατος για ενέσιμα στο φιαλίδιο τραστοζουμάμπης εμτανσίνης 160 mg
- Περιστρέψατε το φιαλίδιο με ήπιες κινήσεις μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Μην ανακινείτε.

Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν θα πρέπει να περιέχει ορατά σωματίδια, και θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον. Το χρώμα του ανασυσταθέντος διαλύματος θα πρέπει να είναι άχρωμο έως θαμπό καφέ. Μην χρησιμοποιείτε το ανασυσταθέν διάλυμα εάν είναι θολό ή αποχρωματισμένο.

Απορρίψτε τυχόν ποσότητα που δεν χρησιμοποιήθηκε. Το ανασυσταθέν προϊόν δεν περιέχει συντηρητικά και προορίζεται μόνο για εφάπαξ χρήση.

Οδηγίες για την αραίωση

Προσδιορίστε τον όγκο του απαιτούμενου ανασυσταθέντος διαλύματος βάσει της δόσης των 3,6 mg τραστοζουμάμπης εμτανσίνης/κιλό σωματικού βάρους:

$$\text{Όγκος (mL)} = \frac{\text{Συνολική δόση προς χορήγηση (σωματικό βάρος (kg) x δόση (mg/kg))}{20 \text{ (mg/mL, συγκέντρωση ανασυσταθέντος διαλύματος)}}$$

Η κατάλληλη ποσότητα του διαλύματος θα πρέπει να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο και να προστεθεί στο σάκο έγχυσης που περιέχει 250 mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/mL (0,45%) για έγχυση ή χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για έγχυση. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται διάλυμα, το οποίο περιέχει γλυκόζη (5%). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/mL (0,45%) για έγχυση χωρίς φίλτρο πολυαιθεροσουλφόνης (PES) 0,20 ή 0,22 micron εντός της γραμμής. Εάν το διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για έγχυση χρησιμοποιείται για έγχυση, απαιτείται φίλτρο πολυαιθεροσουλφόνης (PES) 0,20 ή 0,22 micron εντός της γραμμής. Μόλις παρασκευαστεί το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως. Μην καταψύχετε ή ανακινείτε το

διάλυμα έγχυσης κατά τη διάρκεια της φύλαξης. Εάν αραιώθηκε υπό άσηπτες συνθήκες, μπορεί να αποθηκευθεί έως και 24 ώρες στους 2⁰C έως 8⁰C.