

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KADCYLA 100 mg infüzyonluk çözelti konsantresi için toz
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir flakon 100 mg trastuzumab emtansin içerir.

İnfüzyonluk çözelti konsantresi tozu içeren 100 mg tek kullanımlık flakon, sulandırıldıktan sonra 20 mg/mL trastuzumab emtansinden 5 mL sağlamaktadır (bkz. Bölüm 6.6).

Trastuzumab emtansin bir antikor ilaç konjugatıdır ve bir mikrotübül inhibitörü olan DM1'e stabil bir tiyoeter bağlayıcı MCC (4-[N-maleimidometil] sikloheksan-1-karboksilat) yoluyla kovalent olarak bağlanan, memeli (Çin hamster yumurtalığı) hücre süspansiyon kültüründen üretilmiş bir hümanize IgG1 monoklonal antikor olan trastuzumabı içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum Hidroksit 0,45mg/mL

Yardımcı maddelerin tam listesi için bakınız Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi için toz.

Beyaz ila kırık beyaz liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

KADCYLA, daha önce metastatik meme kanseri için trastuzumab ve bir taksan tedavisi almış ve hastalığı sonrasında progresyon göstermiş, HER-2/neu testi immunhistokimyasal olarak 3+ (+++) veya FISH/SISH/CISH pozitif olan metastatik meme kanseri hastalarında kurtarma tedavisinde tek ajan olarak progresyona kadar kullanımında endikedir. Progresyon sonrası tek ajan veya kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanılamaz. Daha önce herhangi bir sebeple pertuzumab kullanmış hastalarda endike değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

KADCYLA, yalnızca bir hekim tarafından reçete edilmeli ve kanserli hastaların tedavisinde deneyimli bir sağlık mesleği mensubunun gözetimi altında uygulanmalıdır.

KADCYLA ile tedavi edilen hastalarda, CE işaretli bir In Vitro Tanı (IVD) cihazı ile değerlendirilmiş olan immünohistokimya (IHK) yoluyla 3+ skor veya in situ hibridizasyon (ISH) yoluyla $\geq 2,0$ 'lık bir oran şeklinde tanımlanan HER2 pozitif tümör durumu bulunmalıdır. CE işaretli bir IVD bulunmadığı takdirde HER2-durumu, valide edilmiş alternatif bir test ile değerlendirilmelidir.

Medikasyon hatalarını önlemek amacıyla, hazırlanan ve uygulanan tıbbi ürünün trastuzumab değil KADCYLA (trastuzumab emtansin) olduğundan emin olmak için flakon etiketlerinin kontrol edilmesi önemlidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

KADCYLA'nın önerilen dozu 3 haftada bir (21 günlük siklus) intravenöz infüzyon olarak uygulanan 3,6 mg/kg vücut ağırlığıdır. Hastalık ilerleyene kadar veya kabul edilemez toksisite gelişene kadar hastalara tedavi uygulanmalıdır.

Başlangıç dozu, 90 dakikalık bir intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. Hastalar infüzyon sırasında ve infüzyondan sonra en az 90 dakika boyunca ateş, üşüme veya infüzyonla ilişkili diğer reaksiyonlar açısından gözlenmelidir. İnfüzyon bölgesi, uygulama sırasındaki olası subkutan infiltrasyon açısından yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Eğer önceki infüzyonlar iyi tolere edilmişse, KADCYLA'nın sonraki dozları 30 dakikalık infüzyonlar şeklinde uygulanabilir. Hastalar infüzyonlar sırasında ve infüzyondan sonra en az 30 dakika boyunca gözlenmelidir.

Hastada infüzyonla ilişkili semptomlar gelişmesi durumunda KADCYLA'nın infüzyon hızı yavaşlatılmalı veya infüzyona ara verilmelidir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Yaşamı tehdit eden infüzyon reaksiyonlarında KADCYLA sonlandırılmalıdır.

Alerjik/anafilaktoid infüzyon reaksiyonlarının tedavisi için ilaçların yanı sıra hemen kullanılmak üzere acil durum ekipmanları mevcut olmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Geciken veya Atlanan Doz

Eğer planlanmış bir doz atlırsa, bu doz mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır; planlanmış bir sonraki sıklusa kadar beklemeyiniz. Uygulama planı, dozlar arasında 3 hafta olacak şekilde ayarlanmalıdır. Sonraki doz, doz uygulama tavsiyelerine uygun olarak yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.2, Pozoloji).

Doz modifikasyonu

Semptomatik advers reaksiyonların tedavisi, metinde ve Tablo 1 ile 5'te sunulan kılavuzlar uyarınca KADCYLA tedavisine geçici olarak ara verilmesini, dozun azaltılmasını veya tedavinin sonlandırılmasını gerektirebilir.

KADCYLA dozu, doz azaltıldıktan sonra yeniden yükseltilmemelidir.

Tablo 1 Doz azaltma planı

Doz azaltma planı (Başlangıç dozu 3,6 mg/kg'dır)	Uygulanması gereken doz
---	-------------------------

İlk doz azaltması	3 mg/kg
İkinci doz azaltması	2,4 mg/kg
Daha fazla doz azaltması gereksinimi	Tedaviyi sonlandırınız

Tablo 2 Transaminaz (AST/ALT) artışı için doz modifikasyon kılavuzu

Derece 2 (>2,5 ila ≤5 ×NÜS)	Derece 3 (>5 ila ≤20 ×NÜS)	Derece 4 (>20 ×NÜS)
Doz modifikasyonu gerekli değildir.	AST/ALT Derece ≤2 (>2,5 ila ≤5 x NÜS) olana kadar KADCYLA uygulamayınız ve daha sonra dozu azaltınız (bkz. tablo 1)	KADCYLA tedavisini sonlandırınız.

ALT = alanin transaminaz; AST = aspartat transaminaz; NÜS= normalin üst limiti.

Tablo 3 Hiperbilirubinemi için doz modifikasyon kılavuzu

Derece 2 (>1,5 ila ≤3 × NÜS)	Derece 3 (>3 ila ≤10 × NÜS)	Derece 4 (>10 × NÜS)
Total bilirubin Derece ≤1 (>NÜS ila 1,5 x) olana kadar KADCYLA uygulamayınız. Doz modifikasyonu gerekli değildir.	Total bilirubin Derece ≤1 (>NÜS ila 1,5 x NÜS) olana kadar KADCYLA uygulamayınız ve daha sonra dozu azaltınız (bkz. Tablo 1)	KADCYLA tedavisini sonlandırınız.

NÜS= normalin üst limiti.

Tablo 4 Trombositopeni için doz modifikasyon kılavuzu

Derece 3 (Trombosit: 25.000 ila <50.000/mm ³)	Derece 4 (Trombosit: <25.000/mm ³)
Trombosit sayısı Derece ≤1 (yani ≥75.000/mm ³ trombosit) olana kadar KADCYLA uygulamayınız. Doz modifikasyonu gerekli değildir.	Trombosit sayısı Derece ≤1 (yani ≥75.000/mm ³ trombosit) olana kadar KADCYLA uygulamayınız ve daha sonra dozu azaltınız (bkz. tablo 1)

Tablo 5 Sol ventrikül disfonksiyonu için doz modifikasyon kılavuzu

SVEF <%40	SVEF >%45	SVEF %40 ila ≤%45 ve başlangıca göre azalma <%10 puan	SVEF %40 ila ≤%45 ve başlangıca göre azalma ≥%10 puan	Semptomatik KKY
KADCYLA uygulamayınız. SVEF değerlendirmesini 3 hafta içinde tekrarlayınız. SVEF'in <%40 olduğu doğrulanırsa,	KADCYLA tedavisine devam ediniz.	KADCYLA tedavisine devam ediniz. SVEF değerlendirmesini 3 hafta içinde tekrarlayınız.	KADCYLA uygulamayınız. SVEF değerlendirmesini 3 hafta içinde tekrarlayınız. SVEF başlangıca göre %10 puan içerisinde düzelmemişse	KADCYLA tedavisini sonlandırınız.

KADCYLA tedavisini sonlandırınız.			KADCYLA tedavisini sonlandırınız.	
-----------------------------------	--	--	-----------------------------------	--

SVEF = Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; **KKY**= Konjestif kalp yetmezliği

Uygulama şekli:

KADCYLA, bir sağlık mesleği mensubu tarafından sulandırılmalı, seyreltilmeli ve intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. İntravenöz yükleme veya bolus olarak uygulanmamalıdır.

Uygulama öncesi sulandırma ve seyreltme talimatları için bkz. bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

≥65 yaşındaki hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Bu alt grupta veriler sınırlı olduğundan ≥75 yaşındaki hastalarda güvenliliği ve etkililiği belirlemek için yeterli veri bulunmamaktadır. Popülasyon farmakokinetik analizi yaşın trastuzumab emtansin farmakokinetikleri üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2)

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozunda ayarlama yapılması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2). Yetersiz veri nedeniyle, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına ilişkin potansiyel gereklilik saptanamamaktadır; bu yüzden şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar dikkatlice izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu ayarlanması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda trastuzumab emtansin incelenmemiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastaların tedavisinde trastuzumab emtansin ile gözlenen bilinen hepatotoksisite nedeniyle dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda metastatik meme kanseri (MMK) endikasyonu için ilgili kullanım olmadığından, çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda güvenlilik ve etkililik belirlenmemiştir.

Periferik nöropati

Derece 3 veya 4 periferik nöropati olan hastalarda Derece ≤2'ye düzeline kadar KADCYLA tedavisi geçici olarak sonlandırılmalıdır. Tekrar tedaviye başlandığında doz azaltma planına göre dozun azaltılması düşünülebilir (bkz. Tablo 1).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenmiş yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Biyolojik tıbbi ürünlerin daha iyi takip edilebilmesi için uygulanan ürünün marka adı ve seri numarası açık olarak hasta dosyasına kayıt edilmelidir (veya belirtilmelidir).

İlaç tedavisi hatalarını önlemek amacıyla, hazırlanan ve uygulanan tıbbi ürünün trastuzumab değil KADCYLA (trastuzumab emtansin) olduğundan emin olmak için flakon etiketlerinin kontrol edilmesi önemlidir.

Pulmoner toksisite

KADCYLA klinik çalışmalarında, bazıları akut solunum güçlüğü sendromuna veya fatal sonuçlara neden olan, pnömoninin de dahil olduğu interstisyel akciğer hastalığı (ILD) vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Belirti ve bulgular arasında dispne, öksürük, halsizlik ve pulmoner infiltratlar vardır.

ILD veya pnömoni tanısı konulan hastalarda KADCYLA tedavisinin süresiz olarak sonlandırılması önerilir.

İlerlemiş malignite komplikasyonları veya komorbiditeler nedeniyle istirahat halinde dispnesi olan hastalar, pulmoner olaylar açısından yüksek risk altında olabilirler.

Hepatotoksisite

Klinik çalışmalarda KADCYLA tedavisi sırasında, ağırlıklı olarak serum transaminazların konsantrasyonlarında asemptomatik artışlar şeklinde (Derece 1-4 transaminaz toksisitesi) hepatotoksisite gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8). Transaminaz yükselmeleri, tedavi uygulamasından sonraki 8. günde pik yükselmesi ile genelde geçici olmuş ve ardından bir sonraki siklustan önce Derece 1 veya altına gerileyerek düzelmiştir. Transaminazlar üzerinde kümülatif bir etki de gözlenmiştir (Derece 1-2 ALT/AST anormallikleri olan hastaların oranı birbirini takip eden sikluslar ile artar).

Transaminaz düzeyleri yükselmiş hastalar, vakaların büyük bir kısmında KADCYLA'nın son dozundan sonraki 30 gün içerisinde Derece 1'e veya normal düzeylere iyileşmiştir (bkz. bölüm 4.8).

KADCYLA ile tedavi edilen hastalarda karaciğerin nodüler rejeneratif hiperplazisi (NRH) dahil ve bazıları ilacın neden olduğu karaciğer hasarına bağlı olarak ölümcül bir sonuca neden olan ciddi hepatobiliyer bozukluklar gözlenmiştir. Gözlenen vakalar, komorbiditelerden ve/veya hepatotoksik potansiyeli olduğu bilinen eş zamanlı tıbbi ürünlerden de kaynaklanıyor olabilir.

Tedaviye başlamadan ve her dozdan önce, karaciğer fonksiyonu izlenmelidir. Başlangıçta ALT yükselmesi (örneğin karaciğer metastazından dolayı) olan hastalar, Derece 3-5 hepatik olay veya karaciğer fonksiyon testi artışı açısından daha yüksek riskli karaciğer hasarına yatkın olabilirler. Serum transaminazlarında ve total bilirubinde artış için doz azaltılması veya sonlandırılması bölüm 4.2'de belirtilmektedir.

KADCYLA ile tedavi edilen hastalarda karaciğer biyopsilerinde, karaciğer nodüler rejeneratif hiperplazisi (NRH) olan vakalar tespit edilmiştir. NRH nadir görülen, hepatik parankimin küçük rejeneratif nodüllere yaygın benign dönüşümüyle karakterize bir karaciğer hastalığıdır; NRH, sirotik olmayan portal hipertansiyona yol açabilir. NRH tanısı yalnızca histopatoloji yoluyla doğrulanabilir. NRH, portal hipertansiyon klinik semptomları ve/veya karaciğerin bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında görülen siroz benzeri yapıları olan ancak transaminaz

düzeyleri normal ve diğer siroz belirtileri bulunmayan tüm hastalarda düşünülmelidir. NRH tanısı konulursa KADCYLA tedavisi süresiz olarak sonlandırılmalıdır.

KADCYLA, tedaviye başlanmadan önce serum transaminazları $>2,5 \times \text{NÜS}$ veya total bilirubin $>1,5 \times \text{NÜS}$ olan hastalarda incelenmemiştir. Serum transaminazları $>3 \times \text{NÜS}$ veya eş zamanlı total bilirubini $>2 \times \text{NÜS}$ olan hastalarda tedavi süresiz olarak sonlandırılmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır. (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Sol Ventrikül Disfonksiyonu

KADCYLA tedavisi uygulanan hastalar, sol ventrikül disfonksiyonu gelişimi açısından yüksek risk altındadır. KADCYLA tedavisi uygulanan hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) $<40\%$ olarak gözlenmiştir ve bu nedenle semptomatik konjestif kalp yetmezliği (KKY) potansiyel bir risktir (bkz. bölüm 4.8). Bir kardiyak olay için ve trastuzumab tedavisinin uygulandığı adjuvan meme kanseri çalışmalarında tanımlanan genel risk faktörleri arasında ileri yaş (>50 yaş), düşük başlangıç SVEF değerleri ($<55\%$), adjuvan ortamda paklitaksel kullanımından önce veya sonra düşük SVEF düzeyleri, önceden veya eş zamanlı olarak antihipertansif ilaç kullanımı, önceden bir antrasiklin ile yapılan tedavi ve yüksek BMI (vücut kitle indeksi) ($>25 \text{ kg/m}^2$) yer almaktadır.

Tedaviye başlanmadan önce ve tedavi boyunca düzenli aralıklarla (örn. üç ayda bir) standart kardiyak fonksiyon testi (ekokardiyogram veya MUGA (multigated acquisition)) yapılmalıdır. Klinik çalışmalarda hastaların başlangıçtaki SVEF düzeyi $\geq 50\%$ şeklinde olmuştur. Konjestif kalp yetmezliği (KKY), tedavi gerektiren ciddi kardiyak aritmi, 6 aylık randomizasyon içerisinde miyokard enfarktüsü veya stabil olmayan anjina ya da ilerlemiş maligniteye bağlı istirahat halinde mevcut dispne öyküsü olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Sol ventrikül disfonksiyonu vakalarında, gerekli olduğunda doz geciktirilmeli veya tedavi sonlandırılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

İnfüzyon ile ilişkili Reaksiyonlar

KADCYLA tedavisi, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IRR) nedeniyle trastuzumabın süresiz olarak sonlandırıldığı hastalarda incelenmemiştir; bu hastalar için KADCYLA tedavisi önerilmez. Hastalar, özellikle ilk infüzyon sırasında, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar açısından yakından gözlenmelidir.

Aşağıda belirtilen semptomların biri veya daha fazlası ile karakterize infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (sitokin salınımına bağlı) bildirilmiştir: yüzde kızarıklık, üşüme, pireksi, dispne, hipotansiyon, hırıltı, bronkospazm ve taşikardi. Genelde bu semptomlar şiddetli olmamıştır (bkz. bölüm 4.8). Pek çok hastada bu reaksiyonlar infüzyon sonlandırıldıktan sonra birkaç saat ile bir gün arasında düzelmiştir. Şiddetli bir IRR görülen hastalarda bulgu ve belirtiler düzeline kadar tedavi kesilmelidir. Tekrar tedaviye başlama kararı, reaksiyonların şiddetinin klinik değerlendirmesine dayanılarak verilmelidir. İnfüzyon ile ilişkili yaşamsal tehlikeli bir reaksiyon durumunda tedavi süresiz olarak sonlandırılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

KADCYLA tedavisi, aşırı duyarlılık nedeniyle trastuzumabın süresiz olarak sonlandırıldığı hastalarda incelenmemiştir; bu hastalar için KADCYLA tedavisi önerilmez.

Hastalar, IRR ile aynı klinik tabloyu gösterebilen aşırı duyarlılık/alerjik reaksiyonlar için yakından gözlenmelidir. KADCYLA ile yapılan klinik çalışmalarda ciddi, anafilaktik reaksiyonlar gözlenmiştir. Bu tür reaksiyonların tedavisi için ilaçların yanı sıra hemen

kullanılmak üzere acil durum ekipmanları mevcut olmalıdır. Gerçek bir aşırı duyarlılık reaksiyonu durumunda (reaksiyon şiddetinin izleyen infüzyonlarla arttığı durum) KADCYLA tedavisi süresiz olarak sonlandırılmalıdır.

Hemoraji

KADCYLA ile tedavi sırasında, merkezi sinir sistemi, solunum ve gastrointestinal hemorajiler dâhil olmak üzere vakalar bildirilmiştir. Bu kanamaların bazıları fatal sonuçlara neden olmuştur. Gözlemlenen vakaların bazılarında hastalarda trombositopeni görüldüğü; bazılarının eşzamanlı olarak anti-koagülan veya antiplatelet tedavi aldıkları ve diğer hastalarda bilinen ek risk faktörü bulunmadığı bildirilmiştir. Bu tür ilaçlarla birlikte kullanım medikal olarak gerekliyse, kullanım sırasında dikkat edilmeli ve ek gözlem yapılması düşünülmelidir.

Trombositopeni

KADCYLA ile trombositopeni veya trombosit sayısında azalma yaygın olarak bildirilmiş ve bunlar tedavinin kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyonlar olmuştur (bkz. bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda Asyalı hastalarda trombositopeni insidansının ve şiddetinin daha yüksek olduğu görülmüştür (bkz. bölüm 4.8)

Her KADCYLA dozundan önce trombosit sayısının izlenmesi önerilir. Trombositopenisi olan hastalar ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) ve antikoagülan tedavi (örn. varfarin, heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparinler) alan hastalar KADCYLA tedavisi uygulanırken yakından izlenmelidir. KADCYLA tedaviye başlanmadan önce trombosit sayısı $\leq 100.000/\text{mm}^3$ olan hastalarda incelenmemiştir. Trombosit sayısı Derece 3'e veya daha fazla ($< 50.000/\text{mm}^3$) azalmış vakalarda trombosit sayısı Derece 1'e ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) düzelmeden KADCYLA uygulanmaz (bkz. bölüm 4.2).

Nörotoksisite

KADCYLA ile yapılan klinik çalışmalarda, esasen Derece 1 ve başlıca duyuşsal olmak üzere, periferik nöropati bildirilmiştir. Başlangıçta Derece ≥ 3 periferik nöropatisi olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Derece 3 veya 4 periferik nöropatisi olan hastalarda, semptomlar geçene kadar veya Derece ≤ 2 'ye düzeline kadar, KADCYLA tedavisi geçici olarak sonlandırılmalıdır. Hastalar, nörotoksisite belirtileri/semptomları açısından düzenli şekilde klinik olarak izlenmelidir.

Yardımcı maddeler

KADCYLA her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermediği" kabul edilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Formal etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

İnsan karaciğer mikrozomlarında yapılan *in vitro* metabolizma çalışmaları; trastuzumab emtansinin bir bileşeni olan DM1'in, temel olarak CYP3A4 ve daha düşük oranda CYP3A5 tarafından metabolize edildiğini öne sürmektedir. DM1 maruziyetinde bir artış ve toksisite potansiyelinden dolayı güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (örn. ketokonazol, itrakonazol, klaritromisin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakuinavir, telitromisin ve vorikonazol) trastuzumab emtansin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. CYP3A4'ü inhibe etme potansiyeli olmayan veya çok az olan alternatif tıbbi ürünler düşünülmelidir.

Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin kullanımı kaçınılmazsa, güçlü CYP3A4 inhibitörleri dolaşımdan temizlenene kadar (inhibitörlerin yaklaşık 3 eliminasyon yarılanma ömrü) trastuzumab emtansin tedavisinin geciktirilmesi düşünülebilir. Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü birlikte uygulandıysa ve trastuzumab emtansin tedavisi geciktirilemediyse, hastalar advers reaksiyonlar açısından yakından izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar KADCYLA tedavisi sırasında ve son KADCYLA dozunu izleyen 7 ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır. Erkek hastaların veya kadın partnerlerinin de etkili kontrasepsiyon uygulamaları gerekmektedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda KADCYLA kullanımına ilişkin veriler bulunmamaktadır. KADCYLA'nın bir bileşeni olan trastuzumab gebe kadınlara uygulandığında, fetüsün zarar görmesine veya ölümüne yol açabilir. Pazarlama sonrası koşullarda trastuzumab alan gebe kadınlarda, bazıları fatal pulmoner hipoplaziyle ilişkili oligohidramniyoz vakaları bildirilmiştir. DM1 ile aynı maytansinoid sınıfıyla yakından ilişkili bir kimyasal eleman olan maytansin ile yapılan hayvan çalışmaları; KADCYLA'nın mikrotübül inhibe edici sitotoksik bileşeni DM1'in, teratojenik ve potansiyelde embriyotoksik olmasının beklenebileceğini ileri sürmektedir (bkz. bölüm 5.3).

KADCYLA'nın gebe kadınlara uygulanması önerilmemektedir ve kadınlar gebe kalmadan önce fetüsün zarar görme potansiyeli hakkında bilgilendirilmelidir. Gebe kalan kadınlar hemen doktorları ile temasa geçmelidir. Eğer gebe bir kadın KADCYLA ile tedavi ediliyorsa, multidisipliner bir ekip tarafından yakın izlem yapılması önerilir.

Laktasyon dönemi

KADCYLA'nın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok tıbbi ürün anne sütüne geçtiğinden ve anne sütüyle beslenen bebeklerde ciddi advers reaksiyonlar oluşabilmesi nedeniyle, KADCYLA tedavisine başlanmadan önce kadınlar emzirmeyi sonlandırmalıdır. Kadınlar, tedaviyi tamamladıktan 7 ay sonra emzirmeye başlayabilirler.

Üreme yeteneği/Fertilite:

KADCYLA'nın ile üreme ve gelişimsel toksikoloji çalışmaları yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KADCYLA'nın araç ve makine kullanma kapasitesi üzerinde ya hiç etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir bir etkisi vardır.

Halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi ve bulanık görme gibi bildirilen advers reaksiyonların araç ve makine kullanma kapasitesi üzerindeki anlamlılığı bilinmemektedir. İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar oluşan hastaların, semptomları ortadan kalkana kadar araç ve makine kullanmamaları önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

KADCYLA'nın güvenliliği klinik çalışmalarda, 1871 meme kanseri hastasında değerlendirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda:

- En yaygın ciddi advers ilaç reaksiyonları (AİR, hastaların %0,5'inden fazla) hemoraji, pireksi, dispne, kas-iskelet ağrısı, trombositopeni, kusma ve karın ağrısıdır.
- KADCYLA ile en yaygın AİR'ler (\geq %25) bulantı, halsizlik ve baş ağrısı olmuştur. Bildirilen AİR'lerin çoğu Derece 1 veya 2 şiddetinde olmuştur.
- En yaygın Ulusal Kanser Enstitüsü - Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE) Derece 3 veya 4 AİR'ler ($>$ %2) trombositopeni, halsizlik, transaminazlarda artış, anemi, hipokalemi, kas-iskelet ağrısı, nötropeni ve hemoraji olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo şeklinde listesi

KADCYLA tedavisi uygulanan 1871 hastadaki AİR'ler Tablo 6'da sunulmaktadır. Bu AİR'ler MedDRA sistem organ sınıfına (SOS) ve sıklık kategorilerine göre aşağıda listelenmiştir. Sıklık kategorileri çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1.000 ila $<$ 1/100); seyrek (\geq 1/10.000 ila $<$ 1/1.000); çok seyrek ($<$ 1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) şeklinde tanımlanmıştır. Her sıklık grubunda ve SOS'de advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasıyla sunulmaktadır. AİR'ler, toksisite değerlendirmesi için NCI-CTCAE kullanılarak bildirilmiştir.

Tablo 6 KADCYLA tedavisi uygulanan hastalarda AİR'lerin tablo şeklinde listesi

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın (\geq 1/10)	Yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/10)	Yaygın Olmayan (\geq 1/1.000 ila $<$ 1/100)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	İdrar yolu enfeksiyonu		
Kan ve Lenf Sistemi Hastalıkları	Trombositopeni Anemi	Nötropeni Lökopeni	
Bağışıklık Sistemi Hastalıkları		İlaç aşırı duyarlılığı	
Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları	Hipokalemi		
Psikiyatrik Hastalıklar	İnsomnia		
Sinir Sistemi Hastalıkları	Periferik nöropati Baş ağrısı	Baş dönmesi Tat alamama Bellek zayıflığı	
Göz Hastalıkları		Kuru göz Konjonktivit	

		Bulanık görme Lakrimasyon artışı	
Kardiyak Hastalıklar		Sol ventrikül disfonksiyonu	
Vasküler Hastalıklar	Hemoraji	Hipertansiyon	
Solunum, Göğüs Bozuklukları ve Mediastinal Hastalıklar	Epistaksis Öksürük Dispne		Pnömoni (ILD)
Gastrointestinal Hastalıklar	Stomatit Diyare Kusma Bulantı Konstipasyon Ağız kuruluğu Karın ağrısı	Dispepsi Diş eti kanaması	
Hepato-biliyer Hastalıklar			Hepatotoksisite Hepatik yetmezlik Nodüler rejeneratif hiperplazi Portal hipertansiyon
Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları	Döküntü	Kaşıntı Alopesi Tırnak bozukluğu Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu Ürtiker	
Kas-iskelet Bozuklukları, Bağ Doku ve Kemik Hastalıkları	Kas-iskelet ağrısı Artralji Miyalji		
Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar	Halsizlik Pireksi Asteni Üşüme	Periferik ödem	Enjeksiyon yerinde ekstravazasyon
Araştırmalar	Transaminazlarda artma	Kan alkali fosfatazda artma	
Yaralanma, Zehirlenme ve Prosedüre bağlı Komplikasyonlar		İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar	

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklanması

Transaminazlarda (AST/ALT) artma

Klinik çalışmalarda KADCYLA tedavisi sırasında serum transaminazlarda artma (Derece 1-4) gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4). Transaminaz artışları genellikle geçici olmuştur. KADCYLA'nın transaminazlar üzerinde kümülatif bir etkisi gözlenmiştir ve genellikle tedavi sonlandırıldığında düzelmiştir. Klinik çalışmalarda hastaların %24,2'sinde transaminaz artışı bildirilmiştir. Hastaların %4,2 ve %2,7'sinde sırasıyla Derece 3 veya 4 AST ve ALT artışı bildirilmiştir ve genellikle ilk tedavi sikluslarında oluşmuştur (1-6). Genellikle Derece ≥ 3 hepatik olaylar kötü klinik sonuç ile ilişkili olmamıştır; sonraki takip değerleri, hastanın

çalışmada kalmasına ve çalışma tedavisini aynı veya daha düşük dozda almaya devam etmesine olanak veren aralıklara düzelme eğiliminde olmuştur. KADCYLA maruziyeti (EAA), KADCYLA maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}), toplam trastuzumab maruziyeti (EAA) veya DM1 C_{maks} 'ı ve transaminazlarda artış arasında ilişki gözlenmemiştir. Transaminaz artışı durumunda doz modifikasyonları için bkz. bölüm 4.2 ve 4.4.

Sol Ventrikül Disfonksiyonu

KADCYLA ile yapılan klinik çalışmalardaki hastaların %2,2'sinde sol ventrikül disfonksiyonu bildirilmiştir. Olayların çoğu, SVEF'de asemptomatik Derece 1 veya 2 azalmalar olmuştur. Derece 3 veya 4 olaylar, hastaların %0,4'ünde bildirilmiştir. Yaygın olmayan Derece 3 veya 4 olaylar, genellikle ilk tedavi sikluslarında oluşmuştur (1-2). SVEF \leq %45 olan hastalar için ilave SVEF izlemi önerilmektedir (spesifik doz modifikasyonları için bkz. bölüm 4.2 Tablo 5).

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar aşağıdaki semptomlardan biri veya birkaçı ile karakterizedir: yüzde kızarıklık, üşüme, pireksi, dispne, hipotansiyon, hırıltı, bronkospazm ve taşikardi. İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar, KADCYLA ile yapılan klinik çalışmalardaki hastaların %4'ünde bildirilmiş, altı Derece 3 olay bildirilirken Derece 4 olay görülmemiştir. İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar, infüzyon bittikten sonra birkaç saatten, bir güne kadar olan sürede düzelmiştir. Klinik çalışmalarda doz ilişkisi gözlenmemiştir. İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonların varlığında doz modifikasyonları için bkz. bölüm 4.2 ve 4.4.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Aşırı duyarlılık, KADCYLA ile yapılan klinik çalışmalarda hastaların %2,6'sında bildirilmiş, bir Derece 3 ve bir Derece 4 olay bildirilmiştir. Genel olarak, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının çoğu hafif veya orta şiddette olmuş ve tedaviyle düzelmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları varlığında doz modifikasyonları için bkz. bölüm 4.2 ve 4.4.

Hemoraji

Ciddi hemoraji (Derece \geq 3), KADCYLA ile yapılan klinik çalışmalardaki hastaların %2,2'sinde meydana gelmiştir. Gözlemlenen vakaların bazılarında hastalarda trombositopeni görüldüğü; bazılarının eşzamanlı olarak anti-koagülan veya antiplatelet tedavi aldıkları ve diğer hastalarda bilinen ek risk faktörü bulunmadığı bildirilmiştir. Bu kanamaların bazıları fatal sonuçlara neden olmuştur.

Trombositopeni

Trombositopeni veya trombosit sayısında azalma, KADCYLA ile yapılan klinik çalışmalardaki hastaların %24,9'unda bildirilmiş ve bu tedavi kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyon olmuştur (%2,6). Bu hastaların çoğunda Derece 1 veya 2 olay (\geq 50.000/mm³) oluşmuştur; en düşük düzey 8. gün itibariyle oluşmuş ve genellikle, bir sonraki planlanmış dozda Derece 0 veya 1'e (\geq 75.000/mm³) iyileşmiştir. Klinik çalışmalarda trombositopeni insidansı ve şiddeti Asyalı hastalarda daha yüksek olmuştur. Irktan bağımsız olarak Derece 3 veya 4 olayların ($<$ 50.000/mm³) insidansı KADCYLA tedavisi uygulanan hastalarda %8,7 olmuştur. Trombositopeniye ilişkin doz modifikasyonları için bkz. bölüm 4.2 ve 4.4.

İmmünojenisite

Diğer bütün terapötik proteinlerde olduğu gibi, KADCYLA için de immün yanıt potansiyeli mevcuttur. Altı klinik çalışmadan toplam 836 hasta, KADCYLA'ya karşı anti-terapötik

antikor (ATA) yanıtları için birden fazla zaman noktasında test edilmiştir. Doz uygulamasını takiben, hastaların %5,3'ü (44/836) bir veya birden fazla doz sonrası zaman noktasında anti-trastuzumab emtansin antikoru açısından pozitif olmuştur. Anti-trastuzumab emtansin antikolarının klinik anlamlılığı henüz bilinmemektedir.

Ekstravazasyon

KADCYLA ile yapılan klinik çalışmalarda, ekstravazasyona sekonder reaksiyonlar gözlenmiştir. Bu reaksiyonlar genellikle hafif olmuş ve infüzyon bölgesinde eritem, hassasiyet, deri iritasyonu, ağrı veya şişme şeklinde görülmüştür. Bu reaksiyonlar en sık olarak infüzyonun ilk 24 saati içinde gözlenmiştir. KADCYLA ekstravazasyonu için spesifik tedavi henüz bilinmemektedir.

Laboratuvar anormallikleri

Tablo 7'de, klinik çalışma TDM4370g/BO21977'de KADCYLA tedavisi uygulanan hastalarda gözlenen laboratuvar anormallikleri gösterilmektedir.

Tablo 7 TDM4370g/BO21977 çalışmasında KADCYLA tedavisi uygulanan hastalarda gözlenen laboratuvar anormallikleri

Parametre	KADCYLA		
	Bütün Dereceler %	Derece 3 (%)	Derece 4 (%)
Hepatik			
Artmış bilirubin	21	<1	0
Artmış AST	98	8	<1
Artmış ALT	82	5	<1
Hematolojik			
Azalmış trombosit	85	14	3
Azalmış hemoglobin	63	5	1
Azalmış nötrofil	41	4	<1
Potasyum			
Azalmış potasyum	35	3	<1

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı

KADCYLA doz aşımı için bilinen bir antidot yoktur. Doz aşımında hasta, advers reaksiyonların bulgu veya belirtileri açısından ve uygun semptomatik tedavinin uygulanması için yakından izlenmelidir. Büyük bölümü trombositopeni ile ilişkili olmak üzere, KADCYLA tedavisi ile doz aşımı vakaları bildirilmiştir ve bir ölüm meydana gelmiştir. Fatal vakada hasta yanıklıkla 6 mg/kg KADCYLA almış ve doz aşımından yaklaşık 3 hafta sonra ölmüştür; KADCYLA ile nedensellik ilişkisi bulunmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajan, diğer antineoplastik ajanlar, monoklonal antikörler

ATC kodu: L01XC14

Etki mekanizması

KADCYLA, trastuzumab emtansin; mikrotübül inhibitörü DM1'e (bir maytansin türevi) stabil tiyoeter bağlayıcı MCC (4-[N-maleimidometil] sikloheksan-1-karboksilat) yoluyla kovalent olarak bağlanan hümanize anti-HER2 IgG1, trastuzumabı içeren HER2 hedefli bir antikör-ilaç konjugatıdır. Emtansin, MCC-DM1 kompleksini belirtir. Her trastuzumab molekülüne, ortalama 3,5 DM1 molekülü konjugedir.

DM1'in trastuzumaba konjugasyonu, HER2 aşırı eksprese eden tümör hücreleri için sitotoksik ajanın seçiciliğini sağlar, böylelikle DM1'in doğrudan malign hücrelere intraselüler iletimini artırır. HER2'ye bağlandıktan sonra trastuzumab emtansin, reseptör aracılı şekilde hücre içine alınır ve ardından lizozomal yıkıma uğrar, bunun sonucunda DM1 içeren sitotoksik katabolitler (primer olarak lizin-MCC-DM1) serbest bırakılır.

KADCYLA hem trastuzumabın hem de DM1'in etki mekanizmalarına sahiptir:

- KADCYLA, trastuzumab gibi, HER2 ekstraselüler alanında (ECD) IV alanına ve yanı sıra Fcγ reseptörlerine ve kompleman C1q'ya bağlanır. Ek olarak KADCYLA, trastuzumab gibi, HER2 aşırı eksprese eden insan meme kanseri hücrelerinde HER2 ECD dökülmesini inhibe eder, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3-K) yolağından sinyal iletimini inhibe eder ve antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksikiteye (ADCC) aracılık eder.
- KADCYLA'nın sitotoksik bileşeni DM1, tübülüne bağlanır. Tübülün polimerizasyonunu inhibe ederek hem DM1 hem de KADCYLA hücrelerin, hücre siklusunun G2/M fazında kalmalarına yol açar ve sonunda apoptotik hücre ölümünü sağlar. *In vitro* sitotoksik tayinlerden elde edilen bulgular, DM1'in taksanlardan ve vinka alkaloidlerden 20-200 kat daha güçlü olduğunu göstermektedir.
- MCC bağlayıcı, plazmada çok düşük seviyelerde serbest DM1 saptanmasıyla gösterildiği üzere, sistemik salınımı sınırlamak ve DM1'in hedeflenmiş iletimini arttırmak için tasarlanmıştır.

Klinik etkililik

TDM4370g/BO21977

Adjuvan koşullarda trastuzumab ve bir taksan ile daha önce tedavi almış ve adjuvan tedavi sırasında ve tamamlanmasından sonra altı ay içinde nüks oluşmuş hastalar dahil, önceden taksan ve trastuzumab temelli tedavi almış HER2 pozitif rezeke edilemeyen, lokal ilerlemiş meme kanseri (LİMK) veya metastatik meme kanseri (MMK) olan hastalarda Faz III, randomize, çok merkezli, uluslararası, açık etiketli bir klinik çalışma yapılmıştır. Çalışmaya sadece Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Durumu 0 veya 1 olan hastalar kabul edilmiştir. Çalışmaya katılmadan önce meme tümörü örneklerinin, IHK yoluyla 3+ skor veya ISH yoluyla gen amplifikasyonu şeklinde tanımlanan HER2 pozitif durum için merkezi olarak doğrulanması gerekmiştir. Başlangıçtaki tümör ve hasta özellikleri, tedavi grupları arasında iyi dengelenmiştir. Semptomların kontrolü için tedavi gerektirmedikleri takdirde

beyin metastazı tedavisi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. KADCYLA almak üzere randomize edilen hastaların medyan yaşı 53 idi, hastaların çoğunluğu (%99,8) kadındı, büyük bölümü beyaz ırktandı (%72) ve %57'sinde östrojen reseptörü ve/veya progesteron reseptörü pozitif hastalık vardı. Bu çalışmada, KADCYLA'nın güvenilirlik ve etkililiği lapatinib artı kapesitabin ile karşılaştırılmıştır. Toplam 991 hasta KADCYLA veya lapatinib artı kapesitabin almak üzere aşağıdaki gibi randomize edilmiştir:

- KADCYLA kolu: 21 günlük siklusun 1. Gününde, 30-90 dakikada intravenöz uygulanan 3,6 mg/kg KADCYLA
- Kontrol kolu (lapatinib artı kapesitabin): 21 günlük siklusun her günü, oral yolla bir kez 1250 mg/gün lapatinib artı 21 günlük siklusun 1.-14. Günlerinde, günde iki kez oral yolla 1000 mg/m² kapesitabin

Çalışmanın eş birincil etkililik sonlanım noktaları; bağımsız bir değerlendirme komitesi (IRC) tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalımdır (OS) (bkz. Tablo 8 ve Şekil 1 ila 2).

Klinik çalışma sırasında, Fonksiyonel Kanser Terapisi Değerlendirmesi-Meme Yaşam Kalitesi (FACT-B QoL) anketinin Çalışma Sonuçları Göstergesi-Meme (TOI-B) alt ölçeğinden elde edilen skorda 5 puanlık azalma şeklinde tanımlanan semptom progresyonuna kadar geçen süre de değerlendirilmiştir. TOI-B'deki 5 puanlık bir değişiklik klinik olarak anlamlı kabul edilmiştir. KADCYLA, hastalar tarafından bildirilen semptom progresyonuna kadar geçen süreyi 7,1 ay kısaltmış olup bu değer kontrol kolunda 4,6 ay olmuştur (Risk Oranı 0,796 (0,667, 0,951); p- değeri 0,0121). Bu veriler açık etiketli bir çalışmadan edinilmiştir ve kesin sonuçlar çıkarılamaz.

Tablo 8 TDM4370g/BO21977 çalışmasının (EMILIA) etkililik özeti

	Lapatinib + Kapesitabin n = 496	KADCYLA n = 495
Birincil Sonlanım Noktaları		
IRC tarafından değerlendirilmiş Progresyonsuz Sağkalım (PFS)		
Olay oluşan hastaların sayısı (%)	304 (%61,3)	265 (%53,5)
Medyan PFS süresi (ay)	6,4	9,6
Risk Oranı (katmanlaştırılmış*)	0.650	
Risk Oranı için %95 GA	(0,549, 0,771)	
p değeri (Log Sıra testi, katmanlaştırılmış*)	<0,0001	
Genel Sağkalım (OS)**		
Ölen hastaların sayısı (%)	182 (%36,7)	149 (%30,1)
Medyan sağkalım süresi (ay)	25,1	30,9
Risk Oranı (katmanlaştırılmış*)	0,682	
Risk Oranı için %95 GA	(0,548, 0,849)	
p değeri (Log Sıra testi*)	0,0006	

Önemli İkincil Sonlanım Noktaları		
Araştırmacı tarafından değerlendirilmiş PFS		
Olay oluşan hastaların sayısı (%)	335 (%67,5)	287 (%58,0)
Medyan PFS süresi (ay)	5,8	9,4
Risk oranı (%95 GA)	0,658 (0,560, 0,774)	
p değeri (Log Sıra testi*)	<0,0001	
Objektif Yanıt Oranı (ORR)		
Ölçülebilir hastalığı olan hastalar	389	397
OR olan hastaların sayısı (%)	120 (%30,8)	173 (%43,6)
Fark (%95 GA)	% 12,7 (6,0, 19,4)	
p değeri (Mantel-Haenszel ki kare testi*)	0,0002	
Objektif Yanıt Süresi (ay)		
OR olan hastaların sayısı	120	173
Medyan %95 GA	6,5 (5,5, 7.2)	12,6 (8,4, 20,8)

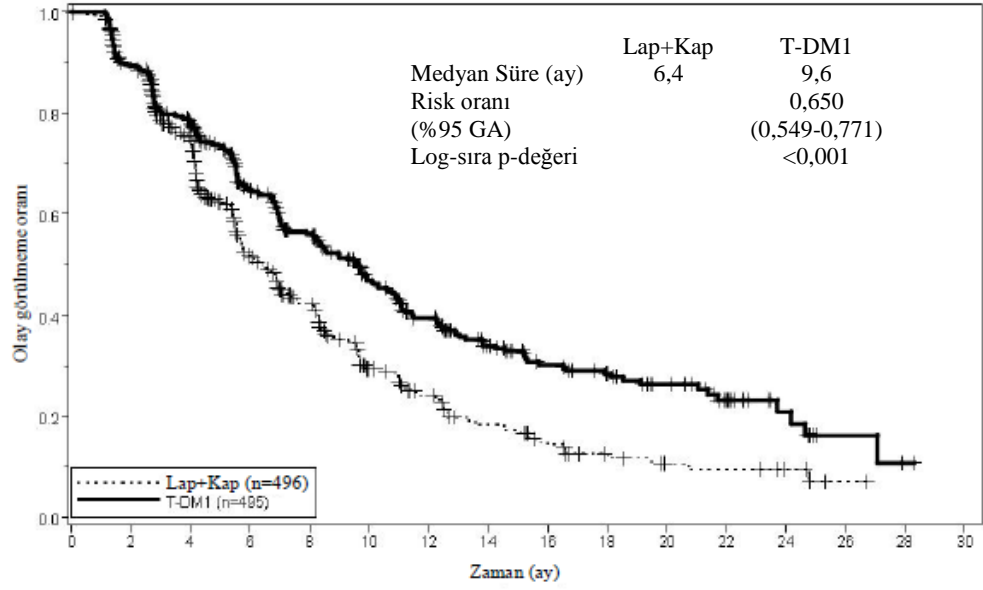
OS: genel sağkalım; PFS: progresyonsuz sağkalım; ORR: objektif yanıt oranı; OR: objektif yanıt; IRC: bağımsız değerlendirme kurulu; HR: risk oranları; GA: güven aralığı

* katmanlaştırılmış: dünya bölgesi (Amerika Birleşik Devletleri, Batı Avrupa, diğer), lokal ilerlemiş veya metastatik hastalık için önceki kemoterapötik rejimlerin sayısı (0-1'e karşı >1) ve viseral'e karşı viseral olmayan hastalık.

** 331 olay gözleendiğinde OS için ara analiz yapılmıştır. Bu analizde etkililik sınırı geçildiğinden bu kesin analiz olarak değerlendirilmiştir.

Adjuvan tedavinin tamamlanmasını takiben 6 ay içerisinde hastalığı nüksetmiş ve metastatik koşullarda önceden hiçbir sistemik antikanser tedavisi almamış hasta alt grubunda (n = 118) bir tedavi yararı görülmüştür, PFS ve OS için risk oranları sırasıyla 0,51 (%95 GA: 0,30, 0,85) ve 0,61 (%95 GA: 0,32, 1,16) olmuştur. KADCYLA grubu için medyan PFS 10,8 ay olurken OS'ye ulaşılmamıştır ve bu değerler lapatinib artı kapesitabin grubu için PFS ve OS sırasıyla 5,7 ay ve 27,9 ay olmuştur.

Şekil 1 IRC tarafından değerlendirilmiş progresyonsuz sağkalım için Kaplan-meier eğrisi



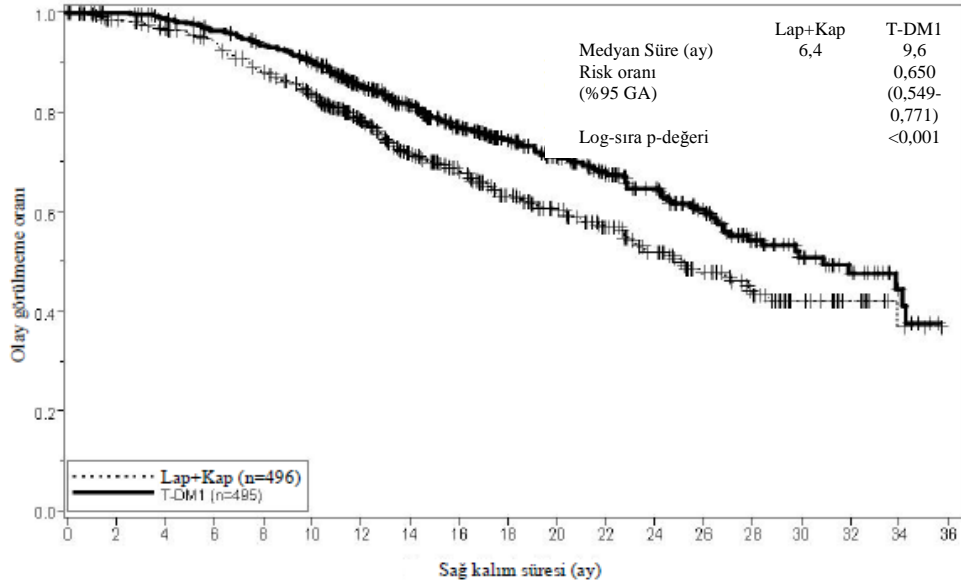
Risk altındakilerin sayısı

Lap+Kap	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0
T-DM1	495	418	341	236	188	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0

T-DM1: trastuzumab emtansin; Lap: lapatinib; Kap: kapesitabin; IRC: bağımsız inceleme komitesi

Risk oranı katmanlaştırılmış bir Cox modeline göre tahmin edilir; p değeri katmanlaştırılmış bir log sıra testine göre tahmin edilir.

Şekil 2 Genel sağkalım için kaplan-meier eğrisi



Risk altındakilerin sayısı

Lap+Kap	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	88	63	45	27	17	7	4
T-DM1	495	485	474	457	438	418	349	293	242	197	164	138	111	88	62	38	28	13	5

T-DM1: trastuzumab emtansin; Lap: lapatinib; Kap: kapesitabin

Risk oranı katmanlaştırılmış bir Cox modeline göre tahmin edilir; p değeri katmanlaştırılmış bir log sıra testine göre tahmin edilir.

TDM4370g/BO21977 çalışmasında KADCYLA'nın uygun tedavi yararı, genel sonucun sağlamlığını destekleyecek şekilde, değerlendirilen önceden belirlenmiş alt grupların büyük bölümünde görülmüştür. Hormon reseptör-negatif hastalığı olan hasta alt grubunda (n=426) PFS ve OS için risk oranları sırasıyla 0,56 (%95 GA: 0,44, 0,72) ve 0,75 (%95 GA: 0,54, 1,03) olmuştur. Hormon reseptör-pozitif hastalığı olan hasta alt grubunda (n=545) PFS ve OS için risk oranları sırasıyla 0,72 (%95 GA: 0,58, 0,91) ve 0,62 (%95 GA: 0,46, 0,85) olmuştur.

IRC değerlendirmelerine göre ölçülebilir hastalığı olmayan hasta alt grubunda (n=205) PFS ve OS için risk oranları sırasıyla 0,91 (%95 GA: 0,59, 1,42) ve 0,96 (%95 GA: 0,54, 1,68) olmuştur. ≥ 65 yaşındaki hastalarda (her iki tedavi kolu boyunca n=138), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve Genel Sağkalım (OS) için risk oranları sırasıyla 1,06 (%95 GA: 0,68, 1,66) ve 1,05 (%95 GA: 0,58, 1,91) olmuştur. 65-74 yaş arasındaki hastalarda (n=113) IRC değerlendirmelerine göre PFS ve OS için risk oranları sırasıyla 0,88 (%95 GA: 0,53, 1,45) ve 0,74 (%95 GA: 0,37, 1,47) olmuştur. 75 yaş ve üzerindeki hastalar için IRC değerlendirmesine göre PFS ve OS'ye ilişkin risk oranları sırasıyla 3,51 (%95 GA: 1,22, 10,13) ve 3,45 (%95 GA: 0,94, 12,65) olmuştur. 75 yaş ve üzerindeki hasta alt grupları PFS veya OS için bir yarar göstermemiştir ancak hasta sayısı herhangi bir kesin sonuç elde edilmesi için çok azdır (n=25).

Tanımlayıcı genel sağkalım takip analizinde, risk oranı 0,75'tir (%95 GA: 0,64, 0,88). Genel sağkalımın toplam süresi, KADCYLA kolunda 29,9 ve lapatinib artı kapesitabin kolunda 25,9 aydır. Tanımlayıcı genel sağkalım takip analizi sırasında, hastaların %27,4'ü lapatinib artı kapesitabin kolundan KADCYLA koluna geçiş yapmıştır. Geçiş anında hastaları sansürleyen bir duyarlılık analizinde, risk oranları 0,69 (%95 GA: 0,59, 0,82) idir. Bu tanımlayıcı takip analizinin sonuçları, doğrulayıcı OS analizi ile istikrarlıdır.

TDM4450g

Daha önce metastatik hastalık için kemoterapi almamış, HER2 pozitif metastatik meme kanseri (MMK) olan hastalarda trastuzumab artı dosetaksele karşı KADCYLA'nın etkilerini değerlendiren randomize, çok merkezli, açık etiketli bir faz II çalışmadır. Hastalar; 3 haftada bir intravenöz yolla 3,6 mg/kg KADCYLA (n= 67) veya intravenöz 8 mg/kg trastuzumab yükleme dozu ve ardından 3 haftada bir intravenöz 6 mg/kg trastuzumab artı 3 haftada bir intravenöz 75-100 mg/m² dosetaksel (n= 70) almak üzere randomize edilmiştir.

Birincil sonlanım noktası araştırmacı tarafından değerlendirilen Progresyonsuz Sağkalım (PFS) olmuştur. Her iki kolda medyan takip süresi yaklaşık 14 ay olmak üzere medyan PFS trastuzumab artı dosetaksel kolunda 9,2 ay ve KADCYLA kolunda 14,2 ay (risk oranı, 0,59; p=0,035) bulunmuştur. Objektif yanıt oranı (ORR), trastuzumab artı dosetaksel kolunda %58,0 olurken, KADCYLA kolunda %64,2 olmuştur. Medyan yanıt süresine KADCYLA ile ulaşamazken, kontrol kolunda 9,5 ay olmuştur.

TDM4374g

HER2 pozitif, tedavi edilemez, LİMK (lokal ilerlemiş meme kanseri) veya MMK olan hastalarda KADCYLA'nın etkilerini değerlendiren Faz II, tek kollu, açık etiketli bir çalışmadır. Bütün hastalara daha önce neoadjuvan, adjuvan, lokal ilerlemiş veya metastatik koşullarda HER2'ye yönelik tedavilerle (trastuzumab ve lapatinib) ve kemoterapiyle (antrasiklin, taksan ve kapesitabin) tedavi uygulanmıştır. Meme kanseri tedavisi için kullanılan bütün ajanlar dahil, herhangi bir koşulda hastaların aldıkları anti-kanser ajanlarının medyan sayısı 8,5 (aralık, 5-19) olmuş ve metastatik koşullarda bu sayı 7,0 (aralık, 3-17) bulunmuştur.

Hastalar (n=110), hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisite gelişene kadar 3 haftada bir intravenöz yolla 3,6 mg/kg KADCYLA tedavisi almıştır.

Kilit etkililik analizleri; bağımsız radyolojik değerlendirmeye dayalı ORR ve objektif yanıt süresi olmuştur. IRC ve araştırmacı değerlendirmesine göre ORR, n=36 yanıt verenle %32,7 (%95 GA: 24,1, 42,1) olmuştur. IRC tarafından medyan yanıt süresine ulaşamamıştır (%95 GA, 4,6 ay ila hesaplanamayan).

Pediyatrik popülasyon

Meme kanserinde tüm pediyatrik popülasyon alt gruplarında KADCYLA ile yapılan çalışmaların bulgularını sunma zorunluluğu bulunmamaktadır (pediyatrik kullanım konusunda bilgiler için bkz. bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

KADCYLA intravenöz olarak uygulanır. Diğer uygulama yolları ile ilişkili çalışma yapılmamıştır.

Dağılım:

TDM4370g/BO21977 çalışmasında 3 haftada bir intravenöz yolla 3,6 mg/kg KADCYLA alan hastalarda KADCYLA için ortalama maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) 83,4 (±16,5) mcg/mL olmuştur. Popülasyon farmakokinetik (PK) analizi temelinde, intravenöz

uygulamadan sonra KADCYLA'nın santral dağılım hacmi 3,13 L olmuş ve plazma hacmine yaklaşık bulunmuştur.

Biyotransformasyon (KADCYLA ve DM1):

KADCYLA'nın, hücrel lizozomlarda proteoliz yoluyla dekonjugasyona uğraması ve katabolize olması beklenir.

İnsan karaciğer mikrozomlarında yapılan *in vitro* metabolizma çalışmaları, KADCYLA'nın küçük bir molekül bileşeni olan DM1'in, temel olarak CYP3A4 ve daha düşük oranda CYP3A5 tarafından metabolize edildiğini öne sürmektedir. DM1 majör CYP450 enzimlerini *in vitro* inhibe etmemiştir. İnsan plazmasında KADCYLA katabolitleri MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 ve DM1 düşük seviyelerde saptanmıştır. *In vitro* DM1, P-glikoprotein (P-gp) bir substratıdır.

Eliminasyon:

Popülasyon PK analizi temelinde, HER2 pozitif metastatik meme kanserli hastalarda KADCYLA'nın intravenöz uygulamasını takiben KADCYLA'nın klerensi 0,68 L/gün ve eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 4 gün olmuştur. 3 haftada bir tekrarlanan intravenöz infüzyon dozundan sonra KADCYLA birikimi gözlenmemiştir.

Popülasyon PK analizi temelinde; vücut ağırlığı, albümin, Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirmesi Kriterlerine (RECIST) göre hedef lezyonların en uzun çapları toplamı, HER2 döken ekstraselüler alan (ECD), başlangıç trastuzumab konsantrasyonları ve aspartat aminotransferaz (AST), KADCYLA PK parametreleri açısından istatistiksel anlamlı kovaryantlar olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte bu kovaryantların KADCYLA maruziyeti üzerindeki etkisinin boyutu, bu kovaryantların KADCYLA maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı herhangi bir etkiye sahip olma ihtimallerinin bulunmadığını ortaya koymaktadır. Ek olarak araştırma analizi kovaryantların (yani renal fonksiyon, ırk ve yaş) toplam trastuzumab ve DM1'in farmakokinetikleri üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu ve klinik açıdan bir anlam taşımadığını göstermiştir. Klinik dışı çalışmalarda DM1, Lys-MCC-DM1 ve MCC-DM1 dahil KADCYLA katabolitlerinin temel olarak safradan, minimal miktarda idrardan atıldığı bulunmuştur.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

KADCYLA, 3 haftada bir intravenöz olarak uygulandığında, 2,4 ila 4,8 mg/kg dozları arasında doğrusal PK göstermiştir; 1,2 mg/kg veya daha düşük dozlar alan hastalarda klerensdaha hızlı olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Geriyatrik popülasyon:

Popülasyon PK analizi, yaşın KADCYLA PK'sını etkilemediğini göstermiştir. <65 yaşındaki hastalar (n=577), 65-75 yaşlarındaki hastalar (n=78) ve >75 yaşındaki hastalar (n=16) arasında KADCYLA PK'sı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda resmi PK çalışması yapılmamıştır. Popülasyon PK analizi, kreatinin klerensinin KADCYLA PK'sını etkilemediğini göstermiştir. Hafif (kreatinin klerensi (KrKl 60 ila 89 mL/dak, n=254) veya orta (KrKl 30 ila 59 mL/dak, n=53) şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda KADCYLA'nın farmakokinetiği, normal böbrek

fonksiyonu olan hastalarinkine (KrKl ≥ 90 mL/dak, n=361) benzer bulunmuştur. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin farmakokinetik veriler (KrKl 15 ila 29 mL/dak) sınırlıdır (n=1); bu nedenle doz önerileri yapılamamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer, DM1 ve DM1 içeren katabolitlerin eliminasyonu açısından birincil organdır. Karaciğer fonksiyonu normal olan (n=10), hafif (Child-Pugh A; n=10) ve orta düzeyde (Child-Pugh B; n=8) karaciğer yetmezliği bulunan metastatik HER2+ meme kanserli hastalara 3,6 mg/kg trastuzumab emtansin uygulandıktan sonra trastuzumab emtansinin ve DM1 içeren katabolitlerin farmakokinetik özellikleri değerlendirilmiştir.

- Karaciğer yetmezliği olan ve olmayan hastalar arasında, DM1 ve DM1 içeren katabolitlerin (Lys-MCC-DM1 ve MCC-DM1) plazma konsantrasyonları düşük düzeyde ve benzer bulunmuştur.

- 1. Döngüde trastuzumab emtansinin sistemik maruziyetleri (EAA); karaciğer fonksiyonu normal hastalara kıyasla hafif düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda %38, orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda %67 daha düşük bulunmuştur. Hafif veya orta düzeyde karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda tekrarlı doz uygulamasından sonra 3. Döngüde trastuzumab emtansinin maruziyeti (EAA), karaciğer fonksiyonu normal hastalardagözlemlenen aralık dahilindedir.

Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda trastuzumab emtansin incelenmemiştir.

Diğer özel popülasyonlar:

Popülasyon PK analizi, ırkın KADCYLA PK'sını etkilemediğini göstermiştir. KADCYLA klinik çalışmalarındaki hastaların çoğu kadın olduğundan, cinsiyetin KADCYLA PK'sı üzerindeki etkisi resmi olarak değerlendirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan toksikolojisi ve/veya farmakolojisi

KADCYLA uygulaması sıçan ve maymunlarda sırasıyla 20 ve 10 mg/kg'a kadar dozlarda iyi tolere edilmiş olup bu her iki türde de hastalarda KADCYLA'nın klinik dozuna yaklaşık olarak eşdeğer olan 2040 mcg DM1/m²'ye karşılık gelmektedir. GLP toksisite çalışmasında geri dönüşümlü olmayan periferik aksonal toksisite (sadece ≥ 10 mg/kg'de maymunlarda gözlenmiş) ve üreme organı toksisitesi (sadece 60 mg/kg'da sıçanlarda gözlenmiş) hariç her iki hayvan modelinde kısmen veya tamamen geri dönüşümlü doza bağlı toksisiteler tanımlanmıştır. Başlıca toksisiteler sırasıyla sıçanlarda ve maymunlarda ≥ 20 mg/kg ve ≥ 10 mg/kg dozda karaciğer (karaciğer enzimlerinde yükselme) toksisitesi, ≥ 20 mg/kg ve ≥ 10 mg/kg dozda kemik iliği (trombosit ve beyaz kan hücreleri sayısında azalma)/hematolojik toksisite ve ≥ 20 mg/kg ve ≥ 3 mg/kg dozda lenfoid organlarda toksisite şeklinde olmuştur.

Mutajenisite

DM1, KADCYLA uygulanan insanlarda ölçülen ortalama maksimum DM1 konsantrasyonlarına benzer maruziyetlerde bir *in vivo* tek doz sıçan kemik iliği mikronükleus tayininde anojenik veya klastojenik bulunmuştur. DM1, bir *in vitro* bakteriyel ters mutasyon (Ames) tayininde mutajenik bulunmamıştır.

Fertilite bozukluğu veya teratojenisite

KADCYLA'ya özel fertilite çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte, genel hayvan toksisite çalışmalarından elde edilen bulgular temelinde, fertilite üzerinde advers etkiler beklenebilir.

Hayvanlarda, KADCYLA ile özel embriyo-fetal gelişim çalışmaları yapılmamıştır. Klinik dışı programda öngörülmemiş olmasına rağmen, klinik koşullarda trastuzumabın gelişimsel toksisitesi saptanmıştır. Buna ek olarak, klinik dışı çalışmalarda maytansinin gelişimsel toksisitesi belirlenmiştir; bu bulgu, KADCYLA'nın mikrotübül inhibe edici sitotoksik maytansinoid bileşeni olan DM1'in benzer şekilde teratojenik ve potansiyel olarak embriyotoksik olacağını ne sürmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Süksinik asit

Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcısı)

Sukroz

Polisorbat 20

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da belirtilenler dışındaki diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalı veya seyreltilmemelidir.

Glukoz (%5) zltisi, proteinin agregasyonuna neden olduğundan, sulandırma veya seyreltme için kullanılmamalıdır.

6.3. Raf mr

36 ay.

Sulandırılmış zltinin raf mr

Sulandırılmış zltinin kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi, 2°C ila 8°C'de 24 saate kadar gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan, bu ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmaması durumunda, kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında sulandırılmış olması şartıyla, sulandırılmış flakonlar 2°C ila 8°C'de 24 saate kadar saklanabilir, sonrasında atılmalıdır.

Seyreltilmiş zltinin raf mr

Kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında hazırlandığı takdirde sodyum klorür 9 mg/ml (%0,9) infüzyonluk zlti veya sodyum klorür 4,5 mg/ml (%0,45) infüzyonluk zlti içeren infüzyon torbalarında seyreltilmiş, sulandırılmış KADCYLA zltisi 2°C ila 8°C'de 24 saate kadar stabildir. %0,9 sodyum klorürde seyreltilmesi halinde saklama sırasında partiküller gözlenebilir (bkz. bölüm 6.6).

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C ila 8°C'de buzdolabında saklayınız.

Sulandırıldıktan ve seyreltikten sonra tıbbi ürünün saklama koşulları için bkz. bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

KADCYLA; fluoro-reçine lamineyle kaplı gri-bütül kauçuk tıpayla kapatılmış ve beyaz veya mor plastik bir geçme kapağı olan alüminyum conta ile sızdırmazlık sağlanmış 15 mL (100 mg) Tip I cam flakonda sunulur.

1 flakon içeren ambalajda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Uygun aseptik teknikler kullanılmalıdır. Kemoterapötik ilaçların hazırlanmasına ilişkin uygun prosedürler kullanılmalıdır.

Sulandırılmış KADCYLA çözeltisi polivinil klorür (PVC) veya latekssiz PVC bulundurmayan poliolefin infüzyon torbalarında seyreltilmelidir.

İnfüzyon konsantresi sodyum klorür 9 mg/ml (%0,9) infüzyonluk çözelti ile seyreltildiğinde, infüzyon için 0,20 veya 0,22 mikron hat içi polietersülfon (PES) filtre kullanılması gerekir.

Medikasyon hatalarını önlemek amacıyla, hazırlanan tıbbi ürünün trastuzumab değil KADCYLA (trastuzumab emtansin) olduğundan emin olmak için flakon etiketlerinin kontrol edilmesi önemlidir.

Sulandırmaya yönelik talimatlar

- 100 mg KADCYLA flakonu: Steril bir enjektör kullanarak, 5 mL steril enjeksiyonluk su yavaşça flakona enjekte edilir.
- Tamamen çözünene kadar flakon nazıkçe sallanır. Çalkalanmaz.

Sulandırılmış çözelti, uygulamadan önce partiküllü maddeler ve renk değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir. Sulandırılmış çözelti, görünür partikül içermemeli ve berrak ila hafif opak görünmelidir. Sulandırılmış çözelti renksiz ila soluk kahverengi olmalıdır. Sulandırılmış çözelti görünür partiküller içeriyorsa veya bulanıksa ya da farklı bir renkteyse kullanmayınız.

Seyreltmeye yönelik talimatlar

Gerekli olan sulandırılmış çözelti hacmini, 3,6 mg trastuzumab emtansin/kg vücut ağırlığı temelinde saptayınız (bkz. bölüm 4.2).

$$\text{Hacim (mL)} = \frac{\text{Uygulanacak toplam doz (vücut ağırlığı (kg) x doz (mg/kg))}}{20 \text{ (mg/mL, sulandırılmış çözeltinin konsantrasyonu)}}$$

Uygun çözelti miktarı, flakondan çekilmeli ve sodyum klorür 4,5 mg/ml (%0,45) infüzyonluk çözelti ya da sodyum klorür 9 mg/ml (%0,9) infüzyonluk çözelti içeren 250 mL'lik bir infüzyon torbasına eklenmelidir. Glukoz (%5) çözeltisi kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 6.2). Sodyum klorür 4,5 mg/ml (%0,45) infüzyonluk çözelti, polietersülfon (PES) 0,20 veya 0,22 µm hat içi filtre olmaksızın kullanılabilir. İnfüzyon için sodyum klorür 9 mg/ml (%0,9) infüzyonluk çözelti kullanılması durumunda, 0,20 veya 0,22 mikron hat içi polietersülfon

(PES) filtre gereklidir. İnfüzyon hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Saklama sırasında infüzyonu dondurmuyunuz veya çalkalamayınız.

İmha

Sulandırılmış ürün koruyucu içermez ve yalnızca tek kullanımlıktır. Kullanılmayan herhangi bir kısım atılmalıdır.

*Sitotoksik ve sitostatik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boşalan iç ambalajlarının atıkları **TEHLİKELİ ATIKTIR** ve bu atıkların yönetimi 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliğine göre yapılır.*

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,
Uniq İstanbul, Ayazağa Cad.
No:4 D/101 Maslak 34396
Sarıyer- İstanbul

Tel: (0212) 366 9000

Faks: (0212) 285 2200

8. RUHSAT NUMARASI
2016/158

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
25.03.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ