ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kadcyla 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Kadcyla 160 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kadcyla 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 100 mg di trastuzumab emtansine. Dopo ricostituzione, un flaconcino permette di erogare 5 mL di soluzione alla concentrazione di 20 mg/mL di trastuzumab emtansine (vedere paragrafo 6.6).

Kadcyla 160 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 160 mg di trastuzumab emtansine. Dopo ricostituzione, un flaconcino permette di erogare 8 mL di soluzione alla concentrazione di 20 mg/mL di trastuzumab emtansine (vedere paragrafo 6.6).

Eccipienti con effetti noti
Ogni flaconcino da 100 mg contiene 1,38 mg di sodio e 1,1 mg di polisorbato 20.
Ogni flaconcino da 160 mg contiene 2,24 mg di sodio e 1,7 mg di polisorbato 20.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Trastuzumab emtansine è un anticorpo-farmaco coniugato che contiene trastuzumab, un anticorpo monoclonale umanizzato della classe delle IgG1 prodotto mediante coltura di cellule di mammiferi (ovaio di criceto cinese) in sospensione, legato in modo covalente a DM1, un inibitore dei microtubuli, attraverso il linker tioetere stabile MCC (4-[N-maleimidometil] cicloesano-1-carbossilato).

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tumore mammario in stadio iniziale (EBC)
Kadcyla, in monoterapia, è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti adulti affetti da tumore mammario in stadio iniziale HER2-positivo con malattia invasiva residua a livello della mammella e/o dei linfonodi dopo terapia neoadiuvante a base di taxani e terapia mirata anti-HER2.

Tumore mammario metastatico (MBC)
Kadcyla, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione. I pazienti devono, o

- essere stati sottoposti in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica, oppure;
- aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro sei mesi dal completamento della terapia adiuvante.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Kadcyla deve essere esclusivamente prescritto da un medico e somministrato mediante infusione endovenosa sotto la supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento di pazienti oncologici (ossia preparato a gestire reazioni allergiche/anafilattiche all'infusione e in un ambiente con immediata disponibilità di tutte le apparecchiature per la rianimazione [vedere paragrafo 4.4]).

I pazienti trattati con trastuzumab emtansine devono presentare uno stato del tumore HER2 positivo, definito da un punteggio di 3 + all'esame immunoistochimico (IHC) o un rapporto ≥ 2,0 secondo la valutazione mediante ibridazione *in situ* (ISH) o ibridazione *in situ* fluorescente (FISH) eseguita con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* (IVD) recante la marcatura CE. In mancanza di un IVD con marcatura CE, lo stato di HER2 deve essere determinato mediante un test alternativo validato.

Per evitare di commettere errori nella gestione del medicinale, è importante controllare le etichette del flaconcino per accertarsi che il medicinale che si sta per preparare e somministrare sia Kadcyla (trastuzumab emtansine) e non un altro medicinale contenente trastuzumab (ad es. trastuzumab o trastuzumab deruxtecan).

Posologia

La dose raccomandata di trastuzumab emtansine è 3,6 mg/kg di peso corporeo, somministrati mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane (ciclo di 21 giorni).

La dose iniziale deve essere somministrata mediante infusione endovenosa da 90 minuti. Durante l'infusione e per almeno 90 minuti dopo la prima infusione, i pazienti devono essere tenuti sotto controllo per rilevare febbre, brividi o altre reazioni correlate all'infusione. Il punto di infusione deve essere monitorato attentamente per rilevare una possibile infiltrazione sottocutanea durante la somministrazione. Nella fase di post-commercializzazione sono stati osservati casi di lesione o necrosi epidermica tardiva a seguito di stravaso (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Se l'infusione precedente è stata ben tollerata, le dosi successive di trastuzumab emtansine possono essere somministrate in infusioni da 30 minuti. I pazienti devono essere tenuti sotto controllo durante l'infusione e per almeno 30 minuti dopo l'infusione.

Se il paziente manifesta sintomi correlati all'infusione, è necessario rallentare la velocità di infusione di trastuzumab emtansine o sospendere l'infusione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). In presenza di reazioni correlate all'infusione potenzialmente letali, il trattamento con trastuzumab emtansine deve essere interrotto.

Durata del trattamento

Tumore mammario in stadio iniziale (EBC)
I pazienti devono essere sottoposti al trattamento per un totale di 14 cicli, salvo in caso di recidiva della malattia o insorgenza di tossicità ingestibile.

Tumore mammario metastatico (MBC)
I pazienti devono essere sottoposti al trattamento fino a progressione della malattia o insorgenza di tossicità ingestibile.

Modifica della dose
La gestione delle reazioni avverse sintomatiche può richiedere la temporanea interruzione, la riduzione della dose o la sospensione del trattamento con trastuzumab emtansine, ai sensi delle linee guida fornite nel testo e nelle tabelle 1 e 2.

La dose di trastuzumab emtansine non deve essere nuovamente aumentata dopo averla ridotta.

Tabella 1 Schema di riduzione della dose

Schema di riduzione della dose (La dose iniziale è pari a 3,6 mg/kg)	**Dose da somministrare**
Prima riduzione della dose	3 mg/kg
Seconda riduzione della dose	2,4 mg/kg
Necessità di ulteriore riduzione della dose	Interruzione del trattamento

Tabella 2 Linee guida per la modifica della dose

Modifiche della dose nei pazienti con EBC		
Reazione avversa	**Severità**	**Modifica del trattamento**
Trombocitopenia	Grado 2-3 il giorno del trattamento programmato (da 25 000 a < 75 000/mm^3)	Non somministrare trastuzumab emtansine fino a quando la conta piastrinica non sia tornata a un grado ≤ 1 (≥ 75 000/mm^3), quindi trattare allo stesso livello di dose. Se un paziente deve posticipare 2 volte la somministrazione a causa di trombocitopenia, valutare la possibilità di ridurre la dose di un livello.
	Grado 4 in qualsiasi momento < 25 000/mm^3	Non somministrare trastuzumab emtansine fino a quando la conta piastrinica non sia tornata a un grado ≤ 1 (≥ 75 000/mm^3), quindi ridurre la dose di un livello.
Aumento dell'alanina transaminasi (ALT)	Grado 2-3 (da > 3,0 a ≤ 20 × ULN il giorno del trattamento programmato)	Non somministrare trastuzumab emtansine fino a quando i valori di ALT non siano tornati a un grado ≤ 1, quindi ridurre la dose di un livello.
	Grado 4 (> 20 × ULN in qualsiasi momento)	Interrompere il trattamento con trastuzumab emtansine.
Aumento dell'aspartato transaminasi (AST)	Grado 2 (da > 3,0 a ≤ 5 × ULN il giorno del trattamento programmato)	Non somministrare trastuzumab emtansine fino a quando i valori di AST non siano tornati a un grado ≤ 1, quindi trattare allo stesso livello di dose.
	Grado 3 (da > 5 a ≤ 20 × ULN il giorno del trattamento programmato)	Non somministrare trastuzumab emtansine fino a quando i valori di AST non siano tornati a un grado ≤ 1, quindi ridurre la dose di un livello.
	Grado 4 (> 20 × ULN in qualsiasi momento)	Interrompere il trattamento con trastuzumab emtansine.
Iperbilirubinemia	TBILI da > 1,0 a ≤ 2,0 × ULN il giorno del trattamento programmato	Non somministrare trastuzumab emtansine fino a quando i valori della bilirubina totale non siano tornati a un grado ≤ 1 × ULN, quindi ridurre la dose di un livello.
	TBILI > 2 × ULN in qualsiasi momento	Interrompere il trattamento con trastuzumab emtansine.
Danno epatico farmaco-indotto (DILI)	Transaminasi sieriche > 3 x ULN e bilirubina totale concomitante > 2 × ULN	Interrompere definitivamente il trattamento con trastuzumab emtansine in assenza di un'altra causa probabile per l'aumento degli enzimi epatici e della bilirubina, per es. metastasi epatica o trattamento concomitante.

Iperplasia rigenerativa nodulare (NRH)	Tutti i gradi	Interrompere definitivamente il trattamento con trastuzumab emtansine.
Neuropatia periferica	Grado 3-4	Non somministrare trastuzumab emtansine fino a quando l'evento non sia regredito a un grado ≤ 2.
Disfunzione del ventricolo sinistro	LVEF < 45%	Non somministrare trastuzumab emtansine. Ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane. Se viene confermata una LVEF < 45%, interrompere il trattamento con trastuzumab emtansine.
	LVEF compresa tra 45% e < 50% e riduzione ≥ 10% rispetto al basale*	Non somministrare trastuzumab emtansine. Ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane. Se la LVEF rimane < 50% e non torna a un valore < 10% rispetto al basale, interrompere il trattamento con trastuzumab emtansine.
	LVEF compresa tra 45% e < 50% e riduzione < 10% rispetto al basale*	Continuare il trattamento con trastuzumab emtansine. Ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane.
	LVEF ≥ 50%	Continuare il trattamento con trastuzumab emtansine.
Insufficienza cardiaca	ICC sintomatica, LVSD di grado 3-4 o insufficienza cardiaca di grado 3-4, oppure insufficienza cardiaca di grado 2 accompagnata da LVEF < 45%	Interrompere il trattamento con trastuzumab emtansine.
Tossicità polmonare	Malattia polmonare interstiziale (ILD) o polmonite	Interrompere definitivamente il trattamento con trastuzumab emtansine.
Polmonite correlata a radioterapia	Grado 2	Interrompere il trattamento con trastuzumab emtansine in caso di mancata risoluzione con il trattamento standard.
	Grado 3-4	Interrompere il trattamento con trastuzumab emtansine.
Modifiche della dose nei pazienti con MBC		
Reazione avversa	**Severità**	**Modifica del trattamento**
Trombocitopenia	Grado 3 (da 25 000 a < 50 000/mm^3)	Non somministrare trastuzumab emtansine fino a quando la conta piastrinica non sia tornata a un grado ≤ 1 (≥ 75 000/mm^3), quindi trattare allo stesso livello di dose.
	Grado 4 (< 25 000/mm^3)	Non somministrare trastuzumab emtansine fino a quando la conta piastrinica non sia tornata a un grado ≤ 1 (≥ 75 000/mm^3), quindi ridurre la dose di un livello.
Aumento delle transaminasi (AST/ALT)	Grado 2 (da > 2,5 a ≤ 5 × ULN)	Trattare allo stesso livello di dose.
	Grado 3 (da > 5 a ≤ 20 × ULN)	Non somministrare trastuzumab emtansine fino a quando i valori di AST/ALT non siano tornati a un grado ≤ 2, quindi ridurre la dose di un livello.

	Grado 4 (> 20 × ULN)	Interrompere il trattamento con trastuzumab emtansine.
Iperbilirubinemia	Grado 2 (da > 1,5 a ≤ 3 × ULN)	Non somministrare trastuzumab emtansine fino a quando i valori della bilirubina totale non siano tornati a un grado ≤ 1, quindi trattare allo stesso livello di dose.
	Grado 3 (da > 3 a ≤ 10 × ULN)	Non somministrare trastuzumab emtansine fino a quando i valori della bilirubina totale non siano tornati a un grado ≤ 1, quindi ridurre la dose di un livello.
	Grado 4 (> 10 × ULN)	Interrompere il trattamento con trastuzumab emtansine.
Danno epatico farmaco-indotto (DILI)	Transaminasi sieriche > 3 x ULN e bilirubina totale concomitante > 2 × ULN	Interrompere definitivamente il trattamento con trastuzumab emtansine in assenza di un'altra probabile causa per l'aumento degli enzimi epatici e della bilirubina, per es. metastasi epatica o trattamento concomitante.
Iperplasia rigenerativa nodulare (NRH)	Tutti i gradi	Interrompere definitivamente il trattamento con trastuzumab emtansine.
Disfunzione del ventricolo sinistro	ICC sintomatica	Interrompere il trattamento con trastuzumab emtansine.
	LVEF < 40%	Non somministrare trastuzumab emtansine. Ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane. Se viene confermata una LVEF < 40%, interrompere il trattamento con trastuzumab emtansine.
	LVEF compresa tra 40% e ≤ 45% e riduzione ≥ 10% rispetto al basale	Non somministrare trastuzumab emtansine. Ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane. Se la LVEF non torna a un valore entro il 10% rispetto al basale, interrompere il trattamento con trastuzumab emtansine.
	LVEF compresa tra 40% e ≤ 45% e riduzione < 10% rispetto al basale	Continuare il trattamento con trastuzumab emtansine. Ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane.
	LVEF > 45%	Continuare il trattamento con trastuzumab emtansine.
Neuropatia periferica	Grado 3-4	Non somministrare trastuzumab emtansine fino a quando l'evento non sia regredito a un grado ≤ 2.
Tossicità polmonare	Malattia polmonare interstiziale (ILD) o polmonite	Interrompere definitivamente il trattamento con trastuzumab emtansine.

ALT = alanina transaminasi, AST = aspartato transaminasi, ICC = insufficienza cardiaca congestizia, LVEF = frazione di eiezione ventricolare sinistra, LVSD = disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, TBILI = bilirubina totale, ULN = limite superiore della norma

* Prima di iniziare il trattamento con trastuzumab emtansine.

Dose ritardata o saltata

Se si salta una dose programmata, questa deve essere somministrata con la massima tempestività; senza attendere il successivo ciclo programmato. Lo schema delle somministrazioni deve essere aggiustato per mantenere un intervallo di 3 settimane tra le dosi. La dose successiva deve essere somministrata in conformità alle raccomandazioni relative al dosaggio indicate sopra.

Neuropatia periferica
Il trattamento con trastuzumab emtansine deve essere temporaneamente interrotto in pazienti che presentino neuropatia periferica di grado 3 o 4 fino alla risoluzione al grado ≤ 2. Al momento del ritrattamento è possibile prendere in considerazione una riduzione della dose in conformità allo schema di riduzione della dose (vedere tabella 1).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni. Non vi sono informazioni sufficienti per stabilire la sicurezza e l'efficacia nei pazienti di età ≥ 75 anni a causa degli scarsi dati disponibili in relazione a questo sottogruppo. Tuttavia, per pazienti di età ≥ 65 anni, l'analisi di un sottogruppo di 345 pazienti dallo studio MO28231 mostra una tendenza ad una più elevata incidenza di eventi avversi di grado 3, 4 e 5, di eventi avversi gravi e di eventi avversi che hanno portato alla sospensione/interruzione del trattamento, ma con un'incidenza simile agli eventi avversi di grado 3 e sopra classificati come correlati al trattamento.

L'analisi farmacocinetica di popolazione non indica alcun effetto clinicamente significativo dell'età sulla farmacocinetica di trastuzumab emtansine (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale
Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario un aggiustamento della dose iniziale (vedere paragrafo 5.2). La possibile necessità di un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale severa non può essere determinata poiché i dati sono insufficienti e pertanto i pazienti con compromissione renale severa devono essere monitorati attentamente.

Compromissione epatica
Non è necessario un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Trastuzumab emtansine non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa. Il trattamento dei pazienti con compromissione epatica deve essere effettuato con cautela a causa di epatotossicità nota osservata con trastuzumab emtansine (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età poiché non vi è un impiego rilevante per la popolazione pediatrica nel trattamento del carcinoma mammario.

Modo di somministrazione

Kadcyla è per uso endovenoso. Trastuzumab emtansine deve essere ricostituito e diluito da un operatore sanitario e somministrato mediante infusione endovenosa. Non deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa o bolo endovenoso.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero del lotto di fabbricazione del medicinale somministrato devono essere registrati (o dichiarati) chiaramente nella cartella clinica del paziente.

Per evitare di commettere errori nella gestione del medicinale, è importante controllare le etichette del flaconcino per accertarsi che il medicinale che si sta per preparare e somministrare sia Kadcyla (trastuzumab emtansine) e non un altro prodotto contenente trastuzumab (ad es. trastuzumab o trastuzumab deruxtecan).

Trombocitopenia
Con trastuzumab emtansine è stata comunemente riportata trombocitopenia, o riduzione della conta piastrinica, che è stata inoltre la reazione avversa più comune a determinare l'interruzione del trattamento, la riduzione della dose e la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici, l'incidenza e la severità della trombocitopenia sono state più elevate nei pazienti asiatici (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda il monitoraggio della conta piastrinica prima di ciascuna dose di trastuzumab emtansine. I pazienti con trombocitopenia (≤ 100 000/mm^3) e i pazienti in terapia anticoagulante (per es. warfarin, eparina, eparine a basso peso molecolare) devono essere monitorati attentamente durante il trattamento con trastuzumab emtansine. Trastuzumab emtansine non è stato studiato in pazienti con una conta piastrinica ≤ 100 000/mm^3 prima dell'inizio del trattamento. In caso di riduzione della conta piastrinica fino al grado 3 o superiore (< 50 000/mm^3), non somministrare trastuzumab emtansine fino al ripristino della conta piastrinica al grado 1 (≥ 75 000/mm^3) (vedere paragrafo 4.2).

Emorragia
Con il trattamento con trastuzumab emtansine sono stati riportati casi di eventi emorragici, compresa emorragia a carico del sistema nervoso centrale, respiratorio e gastrointestinale. Alcuni di questi eventi emorragici hanno portato a esiti letali. In alcuni dei casi osservati, i pazienti erano affetti da trombocitopenia o erano anche in trattamento anticoagulante o antiaggregante; in altri non erano noti fattori di rischio aggiuntivi. Usare cautela con questi agenti e prendere in considerazione il monitoraggio supplementare quando l'uso concomitante è clinicamente necessario.

Epatotossicità
Durante il trattamento con trastuzumab emtansine negli studi clinici è stata osservata epatotossicità, soprattutto in forma di aumenti asintomatici delle concentrazioni delle transaminasi sieriche (transaminite di grado 1-4) (vedere paragrafo 4.8). Gli aumenti delle transaminasi sono stati generalmente transitori con picco al giorno 8 dopo somministrazione della terapia e successivo ripristino al grado 1 o inferiore prima del ciclo successivo. È stato osservato anche un effetto cumulativo sulle transaminasi (la percentuale di pazienti con anomalie nei valori di ALT/AST di grado 1-2 aumenta con i cicli successivi).

Nella maggior parte dei casi, i pazienti con transaminasi elevate sono migliorati, passando a un grado 1 o alla normalità entro 30 giorni dall'ultima dose di trastuzumab emtansine (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti trattati con trastuzumab emtansine sono state osservate gravi patologie epatobiliari, inclusa iperplasia nodulare rigenerativa (NRH) del fegato e alcune con esito letale dovuto a danno epatico farmaco-indotto. Nei casi osservati, le comorbidità e/o i medicinali concomitanti con un noto potenziale epatotossico possono aver agito da fattori confondenti.

Prima dell'inizio del trattamento e della somministrazione di ciascuna dose deve essere monitorata la funzionalità epatica. È possibile che i pazienti con un aumento dei livelli di ALT al basale (per es. a causa di metastasi al fegato) presentino una predisposizione al danno epatico con un rischio maggiore di sviluppo di un evento epatico di grado 3-5 o di un aumento dei valori nei test di funzionalità epatica. Le riduzioni della dose o l'interruzione del trattamento in caso di aumento delle transaminasi sieriche e della bilirubina totale sono specificate nel paragrafo 4.2.

Casi di iperplasia nodulare rigenerativa (NRH) del fegato sono stati identificati da biopsie epatiche di pazienti trattati con trastuzumab emtansine. La NRH è una rara patologia epatica caratterizzata da una diffusa trasformazione benigna del parenchima epatico in piccoli noduli rigenerativi; la NRH può provocare ipertensione portale non cirrotica. La diagnosi di NRH può essere confermata soltanto

mediante esame istopatologico. La diagnosi di NRH deve essere considerata in tutti i pazienti con sintomi clinici di ipertensione portale e/o pattern simil-cirrotico osservati alla tomografia computerizzata (TC) del fegato, ma con transaminasi nella norma e nessun'altra manifestazione di cirrosi. Una volta formulata la diagnosi di NRH, il trattamento con trastuzumab emtansine deve essere definitivamente interrotto.

Trastuzumab emtansine non è stato studiato in pazienti con transaminasi sieriche > 2,5 × ULN o bilirubina totale > 1,5 × ULN prima dell'inizio del trattamento. Il trattamento in pazienti con transaminasi sieriche > 3 × ULN e bilirubina totale concomitante > 2 × ULN deve essere definitivamente interrotto. Il trattamento dei pazienti con compromissione epatica deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Neurotossicità
Negli studi clinici con trastuzumab emtansine è stata riportata neuropatia periferica, principalmente di grado 1 e principalmente di tipo sensitivo. I pazienti con MBC con una neuropatia periferica di grado ≥ 3 al basale e pazienti con EBC con una neuropatia periferica di grado ≥ 2 al basale sono stati esclusi dagli studi clinici. Il trattamento con trastuzumab emtansine deve essere temporaneamente interrotto nei pazienti che manifestano neuropatia periferica di grado 3 o 4 fino alla risoluzione dei sintomi o al miglioramento a un grado ≤ 2. I pazienti devono essere sottoposti a un costante monitoraggio clinico per rilevare segni/sintomi di neurotossicità.

Disfunzione del ventricolo sinistro
I pazienti trattati con trastuzumab emtansine sono a maggior rischio di sviluppare una disfunzione del ventricolo sinistro. Nei pazienti trattati con trastuzumab emtansine è stata osservata una frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) < 40%; l'insufficienza cardiaca congestizia (ICC) sintomatica rappresenta pertanto un rischio potenziale (vedere paragrafo 4.8). I fattori di rischio generali per un evento cardiaco e quelli identificati negli studi condotti sul tumore mammario adiuvante con terapia con trastuzumab includono: età avanzata (> 50 anni), bassi valori di LVEF al basale (< 55%), bassi livelli di LVEF prima o in seguito all'uso di paclitaxel nel contesto adiuvante, uso precedente o concomitante di antiipertensivi, precedente terapia con un'antraciclina e BMI elevato (> 25 kg/m^2).

Prima di iniziare il trattamento e a intervalli regolari durante lo stesso (ad esempio ogni tre mesi), devono essere eseguiti test standard di funzionalità cardiaca (ecocardiogramma o scansione MUGA). In caso di disfunzione del ventricolo sinistro, se necessario, deve essere posticipata la somministrazione della dose o interrotto il trattamento (vedere paragrafo 4.2). I pazienti inclusi negli studi clinici presentavano una LVEF ≥ 50% al basale. I pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia (ICC), grave aritmia cardiaca con necessità di trattamento, storia di infarto del miocardio o angina instabile nei 6 mesi precedenti la randomizzazione, o con presenza di dispnea a riposo dovuta a tumore maligno avanzato sono stati esclusi dagli studi clinici. In uno studio osservazionale (BO39807) in un setting *real world* in pazienti con MBC con valori di LVEF al basale pari al 40-49% sono stati osservati eventi di riduzione della LVEF > 10% rispetto al basale e/o eventi di ICC. La decisione di somministrare trastuzumab emtansine in pazienti affetti da MBC con bassa LVEF deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del beneficio-rischio e in questi pazienti la funzionalità cardiaca deve essere sottoposta a un attento monitoraggio (vedere paragrafo 4.8).

Tossicità polmonare
Casi di malattia polmonare interstiziale (ILD), inclusa polmonite sono stati riferiti negli studi clinici con trastuzumab emtansine; alcuni di questi hanno provocato sindrome da distress respiratorio acuto o hanno avuto un esito letale (vedere paragrafo 4.8). I segni e sintomi includono dispnea, tosse, affaticamento e infiltrati polmonari.

Si raccomanda di interrompere definitivamente il trattamento con trastuzumab emtansine nei pazienti a cui viene diagnosticata ILD o polmonite, eccetto nel caso di polmonite da radiazioni nel contesto adiuvante, in cui il trattamento con trastuzumab emtansine deve essere interrotto definitivamente se di grado ≥ 3 oppure di grado 2 non responsivo al trattamento standard (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti che manifestano dispnea a riposo dovuta a complicanze correlate ad un tumore maligno avanzato, comorbidità e che sono sottoposti a radioterapia concomitante ai polmoni potrebbero avere un rischio più elevato di manifestare eventi polmonari.

Reazioni correlate all'infusione
Il trattamento con trastuzumab emtansine non è stato studiato in pazienti nei quali era stata interrotta in modo permanente la terapia con trastuzumab per reazioni correlate all'infusione (IRR); in questi pazienti il trattamento non è raccomandato. I pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare eventuali reazioni correlate all'infusione, soprattutto durante la prima infusione.

Sono state riferite reazioni correlate all'infusione (dovute al rilascio di citochine), caratterizzate da uno o più dei seguenti sintomi: vampate, brividi, piressia, dispnea, ipotensione, respiro sibilante, broncospasmo e tachicardia. In generale, questi sintomi non sono stati severi (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei pazienti queste reazioni si sono risolte in un arco temporale variabile tra diverse ore fino a un giorno dopo il termine dell'infusione. Nei pazienti con severe IRR il trattamento deve essere interrotto fino alla risoluzione di segni e sintomi. La valutazione di un ri-trattamento deve essere basata sulla valutazione clinica della gravità della reazione. In caso di una reazione correlata all'infusione potenzialmente letale, il trattamento deve essere interrotto in modo permanente (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni di ipersensibilità
Il trattamento con trastuzumab emtansine non è stato studiato in pazienti nei quali era stata interrotta in modo permanente la terapia con trastuzumab per ipersensibilità; in questi pazienti il trattamento con trastuzumab emtansine non è raccomandato.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare reazioni di ipersensibilità/allergiche, che possono avere la medesima presentazione clinica di una IRR. Negli studi clinici con trastuzumab emtansine sono state osservate gravi reazioni anafilattiche. Devono essere immediatamente disponibili medicinali per trattare reazioni di questo tipo e tutta l'attrezzatura per gestire le emergenze. In presenza di una vera e propria reazione di ipersensibilità (nella quale la gravità della reazione aumenta con le infusioni successive), il trattamento con trastuzumab emtansine deve essere interrotto in modo permanente.

Reazioni in sede di iniezione
Lo stravaso di trastuzumab emtansine durante l'iniezione endovenosa può produrre dolore localizzato. Eccezionalmente possono manifestarsi casi di lesioni tessutali severe e necrosi epidermica. In presenza di stravaso, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e il paziente deve essere esaminato con regolarità, poiché nei giorni o nelle settimane successivi all'infusione può svilupparsi necrosi.

Eccipienti con effetti noti
Questo medicinale contiene 1,1 mg di polisorbato 20 per ogni flaconcino da 100 mg e 1,7 mg di polisorbato 20 per ogni flaconcino da 160 mg. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione.

Gli studi sul metabolismo condotti *in vitro* in microsomi di fegato umano suggeriscono che DM1, un componente di trastuzumab emtansine, è metabolizzato principalmente dal CYP3A4 e, in misura inferiore, dal CYP3A5. L'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4 (per es. ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazolo) e trastuzumab emtansine deve essere evitato in considerazione del potenziale rischio di un aumento dell'esposizione a DM1 e della sua tossicità. Occorre considerare l'impiego di un medicinale alternativo, con un potenziale di inibizione del CYP3A4 minimo o nullo.

Se l’uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4 è inevitabile, quando possibile occorre valutare la possibilità di posticipare il trattamento con trastuzumab emtansine fino alla completa scomparsa dalla circolazione dei forti inibitori del CYP3A4 (circa 3 emivite di eliminazione degli inibitori). Se si somministra in concomitanza un forte inibitore del CYP3A4 e il trattamento con trastuzumab emtansine non può essere posticipato, i pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare reazioni avverse.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione maschile e femminile

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con trastuzumab emtansine e nei 7 mesi successivi all’ultima dose di trastuzumab emtansine. Anche i pazienti di sesso maschile o le loro partner di sesso femminile devono usare metodi contraccettivi efficaci.

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull’uso di trastuzumab emtansine nelle donne in gravidanza. Trastuzumab, un componente di trastuzumab emtansine, può provocare danno o morte fetale se somministrato a una donna in gravidanza. Nel contesto post-commercializzazione, sono stati riportati casi di oligoidramnios, alcuni associati a ipoplasia polmonare fatale, in donne in gravidanza trattate con trastuzumab. Gli studi sull’animale relativi alla maitansina, un composto chimico strettamente correlato e della stessa classe dei maitansinoidi di DM1, suggeriscono che DM1, il componente citotossico di trastuzumab emtansine inibente i microtubuli, dovrebbe essere teratogeno e potenzialmente embriotossico (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di trastuzumab emtansine a donne in gravidanza non è raccomandata e le donne devono essere informate della possibilità di danni al feto prima che si instauri una gravidanza. Le donne che iniziano una gravidanza devono contattare immediatamente il medico. Se una donna in gravidanza viene trattata con trastuzumab emtansine, si raccomanda lo stretto monitoraggio da parte di un gruppo multidisciplinare.

Allattamento

Non è noto se trastuzumab emtansine sia escreto nel latte materno. Poiché molti medicinali sono escreti nel latte materno e in considerazione del potenziale rischio di reazioni avverse gravi nei neonati allattati al seno, le donne devono interrompere l’allattamento prima di iniziare il trattamento con trastuzumab emtansine. L’allattamento al seno potrà essere ripreso 7 mesi dopo la conclusione del trattamento.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla tossicità a livello della riproduzione e dello sviluppo con trastuzumab emtansine.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari

Trastuzumab emtansine altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.
La significatività delle reazioni avverse riportate, quali affaticamento, cefalea, capogiri e visione offuscata, sulla capacità di guidare veicoli o sull’uso di macchinari non è nota. Ai pazienti che manifestano reazioni correlate all’infusione (vampate, brividi, piressia, dispnea, ipotensione, respiro sibilante, broncospasmo e tachicardia) deve essere consigliato di non guidare veicoli e di non usare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di trastuzumab emtansine è stata valutata in 2 611 pazienti con tumore mammario coinvolti negli studi clinici. In questa popolazione di pazienti:

- le più comuni reazioni avverse al farmaco (ADR) gravi (> 0,5% dei pazienti) sono state emorragia, piressia, trombocitopenia, dispnea, dolore addominale, dolore muscoloscheletrico e vomito;
- le più comuni ADR (≥ 25%) rilevate con trastuzumab emtansine sono state nausea, stanchezza, dolore muscoloscheletrico, emorragia, cefalea, transaminasi aumentate, trombocitopenia e neuropatia periferica. La maggior parte delle ADR riferite è stata di grado 1 o 2 di severità;
- le più comuni ADR di grado ≥ 3 (> 2%) secondo i criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE) sono state trombocitopenia, transaminasi aumentate, anemia, neutropenia, stanchezza e ipokaliemia.

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 3 sono riportate le ADR rilevate in 2 611 pazienti trattati con trastuzumab emtansine. Le ADR sono elencate di seguito in base alle categorie di frequenza e alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite come molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza e di SOC, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente. Le ADR sono state riferite utilizzando il sistema NCI-CTCAE per la valutazione della tossicità.

Tabella 3 Tabella delle ADR rilevate in pazienti trattati con trastuzumab emtansine negli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione delle vie urinarie
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Trombocitopenia, anemia
	Comune	Neutropenia, leucopenia
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità a farmaci
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipokaliemia
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Neuropatia periferica, cefalea
	Comune	Capogiro, disgeusia, compromissione della memoria
Patologie dell'occhio	Comune	Occhio secco, congiuntivite, visione offuscata, lacrimazione aumentata
Patologie cardiache	Comune	Disfunzione del ventricolo sinistro
Patologie vascolari	Molto comune	Emorragia
	Comune	Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Epistassi, tosse, dispnea
	Non comune	Polmonite (ILD)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Stomatite, diarrea, vomito, nausea, stipsi, bocca secca, dolore addominale
	Comune	Dispepsia, sanguinamento gengivale
Patologie epatobiliari	Molto comune	Transaminasi aumentate
	Comune	Fosfatasi alcalina ematica aumentata, bilirubina ematica aumentata
	Non comune	Epatotossicità, iperplasia rigenerativa nodulare, ipertensione portale
	Raro	Insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea, prurito, alopecia, patologia delle unghie, eritrodisestesia palmo-plantare, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico, artralgia, mialgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza,piressia, astenia
	Comune	Edema periferico, brividi
	Non comune	Stravaso in sede di iniezione
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune	Reazioni correlate all'infusione
	Non comune	Polmonite da radiazioni

Nella tabella 3 sono riportati i dati aggregati relativi al periodo complessivo di trattamento negli studi sull'MBC (N = 1 871; numero mediano di cicli di trastuzumab emtansine pari a 10) e nello studio KATHERINE (N = 740; numero mediano di cicli pari a 14).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Trombocitopenia
Nel 24,9% dei pazienti coinvolti negli studi clinici con trastuzumab emtansine sull'MBC è stata riportata trombocitopenia o riduzione della conta piastrinica, che è stata inoltre la reazione avversa più comune a determinare l'interruzione del trattamento (2,6%). Nel 28,6% dei pazienti coinvolti negli studi clinici con trastuzumab emtansine sull'EBC è stata riportata trombocitopenia, che è stata la reazione avversa segnalata più comune di ogni grado e di grado ≥ 3, nonché la reazione avversa più comune a determinare l'interruzione del trattamento (4,2%), la sospensione del trattamento e la riduzione della dose. La maggior parte dei pazienti ha manifestato eventi di grado 1 o 2 (≥ 50 000/mm^3), con il nadir registrato entro il giorno 8 e un generale miglioramento al grado 0 o 1 (≥ 75 000/mm^3) entro la successiva dose programmata. Negli studi clinici, l'incidenza e la severità della trombocitopenia sono state più elevate nei pazienti asiatici. Indipendentemente dalla razza, l'incidenza di eventi di grado 3 o 4 (< 50 000/mm^3) è stata dell'8,7% nei pazienti con MBC trattati con trastuzumab emtansine e del 5,7% nei pazienti con EBC. Per le modifiche della dose in presenza di trombocitopenia, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

Emorragia
Nel 34,8% dei pazienti coinvolti negli studi clinici con trastuzumab emtansine sull'MBC sono stati riportati eventi emorragici, mentre l'incidenza di eventi emorragici severi (grado ≥ 3) si è attestata al 2,2%. Nel 29,2% dei pazienti con EBC sono stati riportati eventi emorragici, mentre l'incidenza di eventi emorragici severi (grado ≥ 3) si è attestata allo 0,4%, compreso un evento di grado 5. In alcuni dei casi osservati, i pazienti erano affetti da trombocitopenia o erano anche in trattamento

anticoagulante o antiaggregante; in altri non erano noti fattori di rischio aggiuntivi. Sono stati osservati casi di eventi emorragici con esito letale sia nell'MBC sia nell'EBC.

Transaminasi aumentate (AST/ALT)
È stato osservato un aumento delle transaminasi sieriche (di grado 1-4) durante il trattamento con trastuzumab emtansine negli studi clinici (vedere paragrafo 4.4). Gli aumenti delle transaminasi sono stati generalmente transitori. È stato osservato un effetto cumulativo di trastuzumab emtansine sulle transaminasi, che si è generalmente risolto quando si è interrotto il trattamento. Aumenti delle transaminasi sono stati riferiti nel 24,2% dei pazienti coinvolti negli studi clinici sull'MBC. Un aumento di grado 3 o 4 dei valori di AST e ALT è stato riportato rispettivamente nel 4,2% e nel 2,7% dei pazienti con MBC; generalmente tale aumento si è manifestato durante i primi cicli di trattamento (1-6). Sono stati segnalati aumenti delle transaminasi nel 32,6% dei pazienti con EBC. Nell'1,6% dei pazienti con EBC sono stati riferiti aumenti delle transaminasi di grado 3 e 4. In generale, gli eventi epatici di grado ≥ 3 non erano associati a un esito clinico sfavorevole; i successivi valori di follow-up hanno mostrato la tendenza ad un miglioramento fino a intervalli che hanno consentito al paziente di proseguire lo studio e continuare a ricevere il trattamento in studio alla stessa dose o a una dose ridotta. Non sono state osservate correlazioni tra l'esposizione a trastuzumab emtansine (AUC), concentrazione sierica massima (C_{max}) di trastuzumab emtansine, esposizione totale (AUC) a trastuzumab emtansine o C_{max} di DM1 e gli aumenti delle transaminasi. Per le modifiche della dose in presenza di un aumento delle transaminasi, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

Disfunzione del ventricolo sinistro
Una disfunzione del ventricolo sinistro è stata riportata nel 2,2% dei pazienti coinvolti negli studi clinici con trastuzumab emtansine sull'MBC. La maggior parte degli eventi è consistita in una riduzione asintomatica di grado 1 o 2 della LVEF. Eventi di grado 3 o 4 sono stati riportati nello 0,4% dei pazienti con MBC. In uno studio osservazionale (BO39807), circa il 22% (7 su 32) dei pazienti con MBC che hanno iniziato trastuzumab emtansine con LVEF pari al 40-49% al basale hanno manifestato una riduzione della LVEF > 10% rispetto al basale e/o ICC; la maggior parte di questi pazienti aveva altri fattori di rischio cardiovascolare. Il 3,0% dei pazienti con EBC ha manifestato disfunzione del ventricolo sinistro, di grado 3 nello 0,5% dei pazienti e nessun evento di grado superiore. Per le modifiche della dose in caso di riduzione della LVEF, vedere la Tabella 2 al paragrafo 4.2 e il paragrafo 4.4.

Neuropatia periferica
Negli studi clinici con trastuzumab emtansine è stata riportata neuropatia periferica, principalmente di grado 1 e in prevalenza di tipo sensoriale. Nei pazienti con MBC, l'incidenza complessiva della neuropatia periferica è stata del 29,0% e dell'8,6% per il grado ≥ 2. Nei pazienti con EBC, l'incidenza complessiva della neuropatia periferica è stata del 32,0% e del 10,1% per il grado ≥ 2.

Reazioni correlate all'infusione
Le reazioni correlate all'infusione sono caratterizzate da uno o più dei seguenti sintomi: vampate, brividi, piressia, dispnea, ipotensione, respiro sibilante, broncospasmo e tachicardia. Reazioni correlate all'infusione sono state riportate nel 4,0% dei pazienti coinvolti negli studi clinici con trastuzumab emtansine sull'MBC; nella fattispecie, sono stati riportati sei eventi di grado 3 e nessun evento di grado 4. Sono state segnalate reazioni correlate all'infusione nell'1,6% dei pazienti con EBC (nessun evento di grado 3 o 4 segnalato). Le reazioni correlate all'infusione si sono risolte in un arco temporale variabile, da diverse ore a un giorno dopo il termine dell'infusione. Negli studi clinici non è stata osservata alcuna correlazione con la dose. Per le modifiche della dose in presenza di reazioni correlate all'infusione, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

Reazioni di ipersensibilità
È stata riportata ipersensibilità nel 2,6% dei pazienti coinvolti negli studi clinici con trastuzumab emtansine sull'MBC e sono stati segnalati un evento di grado 3 e uno di grado 4. È stata segnalata ipersensibilità nel 2,7%% dei pazienti con EBC, di grado 3 nello 0,4% dei pazienti e nessun evento di grado superiore. In generale, la maggior parte delle reazioni di ipersensibilità è stata di severità lieve o moderata e si è risolta con il trattamento. Per le modifiche della dose in presenza di reazioni di ipersensibilità, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

Immunogenicità
Come con tutte le proteine utilizzate a scopo terapeutico, esiste la possibilità di una risposta immunitaria a trastuzumab emtansine. Nel complesso, 1 243 pazienti di sette studi clinici sono stati valutati in diversi punti temporali per rilevare la presenza di risposte anticorpali al farmaco (ADA) trastuzumab emtansine. Dopo la somministrazione di trastuzumab emtansine, il 5,1% (64/1 243) dei pazienti è risultato positivo agli anticorpi anti-trastuzumab emtansine in uno o più punti temporali di rilevazione post-somministrazione. Negli studi di fase I e II, il 6,4% (24/376) dei pazienti è risultato positivo agli anticorpi anti-trastuzumab emtansine. Nello studio EMILIA (TDM4370g/BO21977), il 5,2% (24/466) dei pazienti è risultato positivo agli anticorpi anti-trastuzumab emtansine, 13 dei quali sono risultati positivi anche agli anticorpi neutralizzanti. Nello studio KATHERINE (BO27938), il 4,0% (16/401) dei pazienti è risultato positivo agli anticorpi anti-trastuzumab emtansine, 5 dei quali sono risultati positivi anche agli anticorpi neutralizzanti. A causa della bassa comparsa di risposte anticorpali al farmaco, l'effetto di questi anticorpi sulla farmacocinetica, sulla farmacodinamica, sulla sicurezza e/o sull'efficacia di trastuzumab emtansine non è noto.

Stravaso
Reazioni secondarie a stravaso sono state osservate negli studi clinici con trastuzumab emtansine. Tali reazioni sono state generalmente lievi o moderate e hanno incluso eritema, dolorabilità, irritazione cutanea, dolore o gonfiore in sede d'infusione. Queste reazioni sono state osservate più di frequente entro 24 ore dall'infusione. Nella fase di post-commercializzazione sono stati eccezionalmente osservati casi di lesione o necrosi epidermica a seguito di stravaso nei giorni o nelle settimane successivi all'infusione. Attualmente non si dispone di un trattamento specifico per lo stravaso di trastuzumab emtansine (vedere paragrafo 4.4).

Anomalie nei parametri di laboratorio

Le tabelle 4 e 5 illustrano le anomalie nei parametri di laboratorio osservate nei pazienti trattati con trastuzumab emtansine nello studio clinico TDM4370g/BO21977/EMILIA e nello studio BO27938/KATHERINE.

Tabella 4 Anomalie nei parametri di laboratorio osservate nei pazienti trattati con trastuzumab emtansine nello studio TDM4370g/BO21977/EMILIA

Parametro	Trastuzumab emtansine (N = 490)		
	Tutti i gradi (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Epatiche			
Aumento della bilirubina	21	< 1	0
Aumento dell'AST	98	8	< 1
Aumento dell'ALT	82	5	< 1
Ematologiche			
Riduzione della conta piastrinica	85	14	3
Riduzione dell'emoglobina	63	5	1
Riduzione dei neutrofili	41	4	< 1
Potassio			
Riduzione del potassio	35	3	< 1

Tabella 5 Anomalie nei parametri di laboratorio osservate nei pazienti trattati con trastuzumab emtansine nello studio BO27938/KATHERINE

Parametro	Trastuzumab emtansine (N = 740)		
	Tutti i gradi (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Epatiche			
Aumento della bilirubina	11	0	0
Aumento dell'AST	79	< 1	0
Aumento dell'ALT	55	< 1	0
Ematologiche			
Riduzione della conta piastrinica	51	4	2
Riduzione dell'emoglobina	31	1	0
Riduzione dei neutrofili	24	1	0
Potassio			
Riduzione del potassio	26	2	< 1

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste antidoto noto per il sovradosaggio da trastuzumab emtansine. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato attentamente per individuare segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere iniziato un trattamento sintomatico appropriato. Sono stati riferiti casi di sovradosaggio correlati al trattamento con trastuzumab emtansine, nella maggior parte dei casi associati a trombocitopenia, ed è stato osservato un decesso. Nel caso fatale, il paziente aveva ricevuto per errore trastuzumab emtansine alla dose di 6 mg/kg ed era deceduto circa 3 settimane dopo il sovradosaggio; non è stata stabilita una relazione causale con trastuzumab emtansine.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici e immunomodulatori, agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco, inibitori di HER2, codice ATC: L01FD03

Meccanismo d'azione

Kadcyla, trastuzumab emtansine, è un anticorpo-farmaco coniugato mirato anti-HER2 che contiene la IgG1 umanizzata anti-HER2, trastuzumab, legata in modo covalente all'inibitore dei microtubuli DM1 (un derivato della maitansina) attraverso il linker tioetere stabile MCC (4-[N-maleimidometil] cicloesano-1-carbossilato). L'emtansine si riferisce al complesso MCC-DM1. In media 3,5 molecole di DM1 sono coniugate a ogni molecola di trastuzumab.

La coniugazione di DM1 con trastuzumab conferisce selettività all'agente citotossico per le cellule tumorali che sovraesprimono HER2, aumentando di conseguenza il rilascio intracellulare di DM1 direttamente alle cellule maligne. Legandosi a HER2, trastuzumab emtansine viene sottoposto a un'internalizzazione recettore-mediata e successivamente a degradazione lisosomiale, con conseguente rilascio di cataboliti citotossici contenenti DM1 (principalmente lisina-MCC-DM1).

Trastuzumab emtansine possiede il meccanismo d'azione sia di trastuzumab sia di DM1:

- Trastuzumab emtansine, come trastuzumab, si lega al dominio IV del dominio extracellulare (ECD) di HER2, nonché ai recettori Fcγ e alla frazione C1q del complemento. In aggiunta, trastuzumab emtansine, come trastuzumab, inibisce il distacco dell'ECD di HER2, inibisce la segnalazione attraverso la via metabolica della fosfatidilinositolo 3-chinasi (PI3K) e media la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC) nelle cellule di tumore mammario umano che iperesprimono HER2.

- DM1, il componente citotossico di trastuzumab emtansine, si lega alla tubulina. Inibendo la polimerizzazione della tubulina, sia DM1 sia trastuzumab emtansine bloccano il ciclo cellulare nella fase G2/M, provocando in ultima analisi la morte apoptotica della cellula. I risultati dei saggi di citotossicità *in vitro* dimostrano che DM1 è dalle 20 alle 200 volte più potente dei taxani e degli alcaloidi della vinca.

- Il linker MCC è concepito per limitare il rilascio sistemico e aumentare la veicolazione mirata di DM1, come dimostra la rilevazione di bassissimi livelli di DM1 libero nel plasma.

Efficacia clinica

Tumore mammario in stadio iniziale

BO27938 (KATHERINE)
Lo studio BO27938 (KATHERINE) consisteva in una sperimentazione randomizzata, multicentrica e in aperto su 1 486 pazienti affetti da tumore mammario in stadio iniziale HER2-positivo con malattia invasiva residua (pazienti che non avevano ottenuto una risposta patologica completa [pCR]) a livello della mammella e/o dei linfonodi ascellari dopo il completamento di un trattamento sistemico preoperatorio comprendente chemioterapia e terapia mirata anti-HER2. I pazienti potevano aver ricevuto più di una terapia mirata anti-HER2. I pazienti sono stati sottoposti a radioterapia e/o terapia ormonale concomitante al trattamento in studio, in conformità alle linee guida locali. I campioni del tumore mammario dovevano evidenziare iperespressione di HER2, definita come un punteggio di 3+ all'esame IHC o un rapporto di amplificazione all'esame ISH ≥ 2,0 in base a quanto stabilito da un laboratorio centrale. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) al trattamento con trastuzumab o trastuzumab emtansine. La randomizzazione è stata stratificata in funzione di stadio clinico alla presentazione (operabile *versus* inoperabile), stato dei recettori ormonali, terapia mirata anti-HER2 preoperatoria (trastuzumab, trastuzumab + altro/i agente/i mirato/i anti-HER2) e stato patologico dei linfonodi valutato dopo la terapia preoperatoria.

Trastuzumab emtansine è stato somministrato per via endovenosa a una dose da 3,6 mg/kg il Giorno 1 di un ciclo di 21 giorni. Trastuzumab è stato somministrato per via endovenosa a una dose di 6 mg/kg il Giorno 1 di un ciclo di 21 giorni. I pazienti sono stati trattati con trastuzumab emtansine o trastuzumab per un totale di 14 cicli, salvo in caso di recidiva della malattia, revoca del consenso o insorgenza di tossicità inaccettabile, a seconda dell'evento verificatosi per primo. I pazienti che hanno interrotto il trattamento con trastuzumab emtansine hanno potuto portare a termine il periodo di trattamento in studio previsto fino a 14 cicli di terapia mirata anti-HER2 con trastuzumab se ritenuto opportuno in base a considerazioni sulla tossicità e a discrezione dello sperimentatore.

L'endpoint primario di efficacia dello studio era la sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS), definita come il tempo intercorso dalla data della randomizzazione alla prima comparsa di recidiva di tumore mammario invasivo ipsilaterale, recidiva di tumore mammario invasivo ipsilaterale locale o regionale, recidiva a distanza, tumore mammario invasivo controlaterale o decesso per qualsiasi causa. Altri endpoint includevano IDFS, compreso secondo tumore primario non mammario, sopravvivenza libera da malattia (DFS), sopravvivenza globale (OS) e intervallo libero da recidiva a distanza (DRFI).

Le caratteristiche demografiche dei pazienti e dei tumori al basale sono risultate ben distribuite tra i bracci di trattamento. L'età mediana era di circa 49 anni (range: 23-80 anni) e i soggetti erano per il

72,8% bianchi, per l’8,7% asiatici e per il 2,7% neri o afroamericani. Tutti i pazienti tranne 5 erano donne; 3 uomini sono stati inclusi nel braccio trastuzumab e 2 nel braccio trastuzumab emtansine. Il 22,5% dei pazienti è stato arruolato in Nord America, il 54,2% in Europa e il 23,3% nel resto del mondo. Le caratteristiche prognostiche del tumore, tra cui lo stato del recettore ormonale (positivi: 72,3%, negativi: 27,7%), lo stadio clinico alla diagnosi (inoperabile: 25,3%, operabile: 74,8%) e lo stato patologico dei linfonodi dopo la terapia preoperatoria (linfonodi positivi: 46,4%, linfonodi negativi o non valutati: 53,6%), sono risultate simili tra i bracci dello studio.

La maggior parte dei pazienti (76,9%) era stata sottoposta a un regime chemioterapico neoadiuvante contenente un’antraciclina. Il 19,5% dei pazienti è stato trattato con un altro agente mirato anti-HER2 in aggiunta a trastuzumab come componente della terapia neoadiuvante; il 93,8% di questi pazienti ha ricevuto pertuzumab. Tutti i pazienti erano stati trattati con taxani nell’ambito della chemioterapia neoadiuvante.

Al momento dell'analisi primaria, è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo dell'IDFS nei pazienti che hanno ricevuto trastuzumab emtansine rispetto a trastuzumab, vedere Tabella 6.

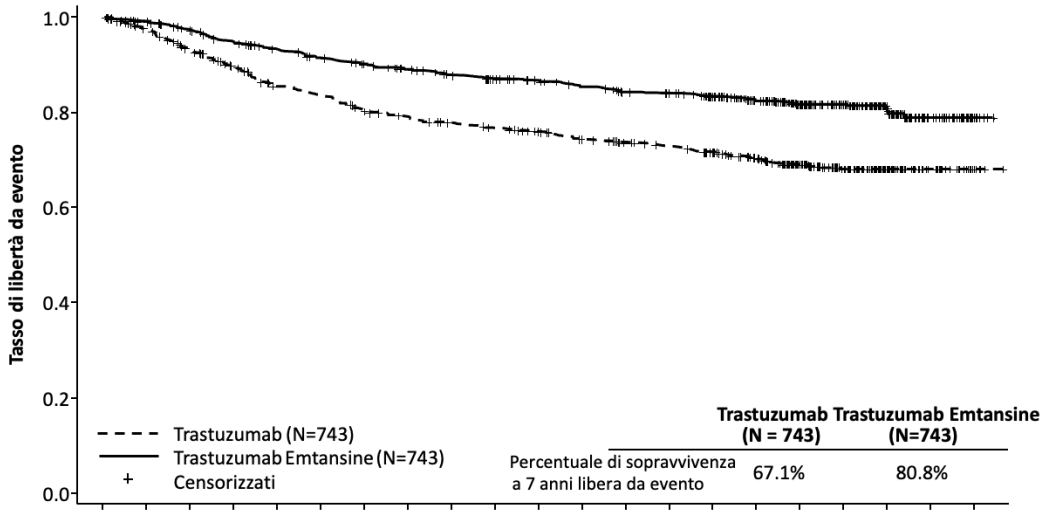
L’analisi descrittiva finale dell’IDFS è stata condotta quando erano stati osservati 385 eventi IDFS e ha mostrato risultati coerenti con l’analisi primaria (HR = 0,54, IC al 95% [0,44 - 0,66]), vedere Figura 1. La seconda analisi *ad interim* della OS è stata eseguita dopo un follow-up mediano di 101 mesi e ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo della OS nei pazienti che hanno ricevuto trastuzumab emtansine rispetto a trastuzumab (HR non stratificato = 0,66, IC al 95% [0,51 - 0,87], p = 0,0027), vedere Tabella 6 e Figura 2.

Tabella 6 Sintesi dei risultati di efficacia dello studio BO27938 (KATHERINE)

	Trastuzumab N = 743	**Trastuzumab emtansine N = 743**
Endpoint primario		
Sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS)[1,3]		
Numero (%) di pazienti con evento	165 (22,2%)	91 (12,2%)
HR [IC al 95%]	0,50 [0,39; 0,64]	
Valore *p* (*log-rank test*, non stratificato)	< 0,0001	
Tasso di libertà da eventi a 3 anni[2], % [IC al 95%]	77,02 [73,78; 80,26]	88,27 [85,81; 90,72]
Endpoint secondari[3]		
Sopravvivenza globale (OS)[4]		
Numero (%) di pazienti con evento	126 (17,0%)	89 (12,0%)
HR [IC al 95%]	0,66 [0,51; 0,87]	
Valore *p* (*log-rank test*, non stratificato)	0,0027	
Tasso di sopravvivenza a 7 anni[2], % [IC al 95%]	84,4 [81,58; 87,16]	89,1 [86,71; 91,42]
IDFS, compreso secondo tumore primario non mammario[1,5]		
Numero (%) di pazienti con evento	167 (22,5%)	95 (12,8%)
HR [IC al 95%]	0,51 [0,40; 0,66]	
Valore *p* (*log-rank test*, non stratificato)	< 0,0001	
Tasso di libertà da eventi a 3 anni[2], % [IC al 95%]	76,9 [73,65; 80,14]	87,7 [85,18; 90,18]
Sopravvivenza libera da malattia (DFS)[1,5]		
Numero (%) di pazienti con evento	167 (22,5%)	98 (13,2%)
HR [IC al 95%]	0,53 [0,41; 0,68]	
Valore *p* (*log-rank test*, non stratificato)	< 0,0001	
Tasso di libertà da eventi a 3 anni[2], % [IC al 95%]	76,9 [73,65; 80,14]	87,41 [84,88; 89,93]
Intervallo libero da recidiva a distanza (DRFI)[1,5]		
Numero (%) di pazienti con evento	121 (16,3%)	78 (10,5%)
HR [IC al 95%]	0,60 [0,45; 0,79]	
Valore *p* (*log-rank test*, non stratificato)	0,0003	
Tasso di libertà da eventi a 3 anni[2], % [IC al 95%]	83,0 [80,10; 85,92]	89,7 [87,37; 92,01]

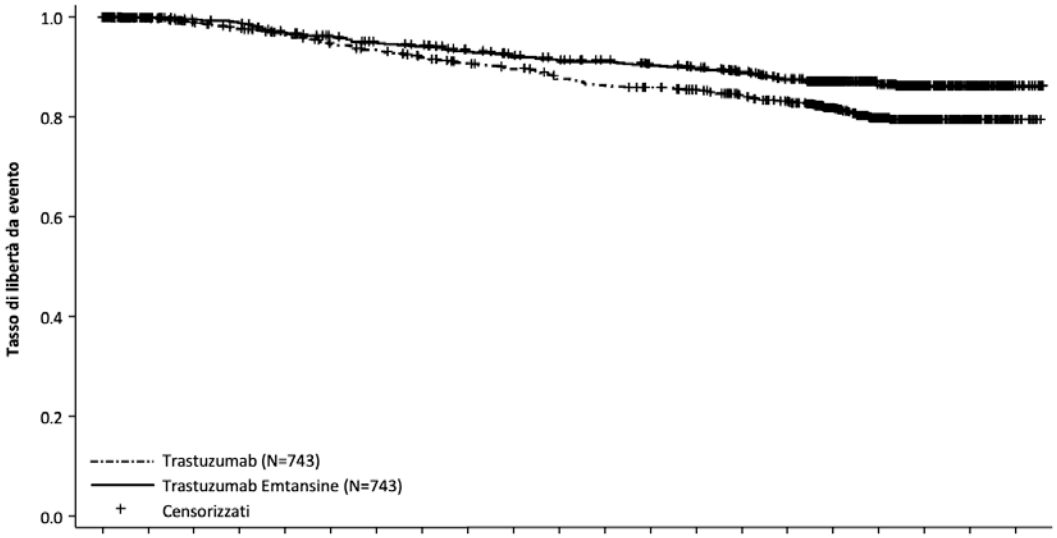
Legenda delle abbreviazioni (Tabella 6): HR: *hazard ratio*; IC: intervallo di confidenza.
1. Dati dall'analisi primaria.
2. Tasso di libertà da eventi a 3 anni e tasso di sopravvivenza a 7 anni ricavati dalle stime di Kaplan-Meier
3. Analisi gerarchica applicata alla IDFS e alla OS.
4. Dati dalla seconda analisi *ad interim* della OS
5. Questi endpoint secondari non sono stati corretti per la molteplicità

Figura 1 Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da malattia invasiva nello studio KATHERINE (ANALISI AGGIORNATA)



No. pazienti a rischio																					
Trastuzumab	743	677	636	595	556	540	511	495	485	475	460	444	431	421	397	368	238	187	74	42	2
Pazienti con evento IDFS	0	22	54	84	115	131	156	169	175	182	188	200	204	210	220	229	235	239	239	239	239
Pazienti censorizzati	0	44	53	64	72	72	76	79	83	86	95	99	108	112	126	146	270	317	430	462	502
Trastuzumab Emtansine	743	708	682	658	637	620	605	591	574	561	548	537	521	516	481	443	281	236	89	50	3
Pazienti con evento IDFS	0	7	23	44	57	70	81	88	98	104	108	116	124	126	131	137	141	142	145	146	146
Pazienti censorizzati	0	28	38	41	49	53	57	64	71	78	87	90	98	101	131	163	321	365	509	547	594

Figura 2 Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nello studio KATHERINE (ANALISI AGGIORNATA)



No. pazienti a rischio																					
Trastuzumab	743	696	677	661	643	625	616	600	586	576	558	549	543	532	511	490	374	280	146	72	9
Pazienti con evento OS	0	1	7	16	22	36	43	53	62	68	81	90	92	95	102	110	117	125	126	126	126
Pazienti censorizzati	0	46	59	66	78	82	84	90	96	99	104	104	108	116	130	143	252	338	471	545	608
Trastuzumab Emtansine	743	719	702	695	675	662	649	642	626	614	604	597	585	576	554	530	394	312	158	93	14
Pazienti con evento OS	0	1	3	8	21	26	34	39	46	53	59	59	64	69	74	83	86	88	89	89	89
Pazienti censorizzati	0	23	38	40	47	55	60	62	71	76	80	87	94	98	115	130	263	343	496	561	640

Nello studio KATHERINE è stato osservato un beneficio costante del trattamento con trastuzumab emtansine in termini di IDFS in tutti i sottogruppi predefiniti valutati, a ulteriore conferma del risultato complessivo.

Tumore mammario metastatico

TDM4370g/BO21977 (EMILIA)
Uno studio clinico di fase III randomizzato, multicentrico, internazionale e in aperto è stato condotto in pazienti con tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato (LABC) o MBC, trattati in precedenza con terapia a base di taxano e trastuzumab, inclusi pazienti trattati in precedenza con trastuzumab e un taxano nel contesto adiuvante e recidivati nel corso di o entro sei mesi dal completamento della terapia adiuvante. Sono stati ritenuti idonei soltanto i pazienti che presentavano un *performance status* secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pari a 0 o 1. Prima dell'arruolamento era necessario confermare centralmente lo stato di positività di HER2 dei campioni di tumore mammario, mediante un punteggio di 3+ all'esame IHC o amplificazione genica all'esame ISH. Le caratteristiche basali dei pazienti e dei tumori sono risultate ben distribuite tra i gruppi di trattamento. I pazienti con metastasi cerebrali trattate sono stati ritenuti idonei all'arruolamento a condizione che non necessitassero di una terapia per il controllo dei sintomi. Per quanto concerne i pazienti randomizzati a ricevere trastuzumab emtansine, l'età mediana era 53 anni, la maggior parte era di sesso femminile (99,8%) e di razza caucasica (72%), e il 57% presentava una malattia con recettori ormonali (per estrogeni e/o progesterone) positivi. Lo studio ha messo a confronto la sicurezza e l'efficacia di trastuzumab emtansine con quelle di lapatinib più capecitabina. In totale 991 pazienti sono stati randomizzati a ricevere trastuzumab emtansine o lapatinib più capecitabina secondo il seguente schema:

- Braccio trastuzumab emtansine: trastuzumab emtansine 3,6 mg/kg per via endovenosa in 30-90 minuti il Giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni.
- Braccio di controllo (lapatinib più capecitabina): lapatinib 1 250 mg/die per via orale una volta al giorno di ogni ciclo di 21 giorni più capecitabina 1 000 mg/m^2 per via orale due volte al giorno i Giorni 1-14 di ogni ciclo di 21 giorni.

Gli endpoint coprimari di efficacia dello studio erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata da un comitato di revisione indipendente (IRC), e la sopravvivenza globale (OS) (vedere Tabella 7 e Figure 3-4).

Durante lo studio clinico è stato valutato anche il tempo alla progressione dei sintomi, definito da una riduzione di 5 punti del punteggio della sottoscala TOI-B (*Trials Outcome Index-Breast)* del questionario sulla qualità di vita FACT-B (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast*). Una variazione di 5 punti nella scala TOI-B è ritenuta clinicamente significativa. Kadcyla ha ritardato il tempo alla progressione dei sintomi riferito dai pazienti di 7,1 mesi rispetto a 4,6 mesi per il braccio di controllo (*hazard ratio* 0,796 [0,667; 0,951]; valore *p* 0,0121). I dati provengono da uno studio in aperto e non si possono trarre conclusioni definitive.

Tabella 7 Sintesi dei risultati di efficacia dello studio TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + Capecitabina N = 496	**Trastuzumab emtansine N = 495**
Endpoint primari		
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dall'IRC		
Numero (%) di pazienti con un evento	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Durata mediana della PFS (mesi)	6,4	9,6
Hazard ratio (stratificato*)	0,650	
IC al 95% per l'*hazard ratio*	(0,549; 0,771)	
Valore *p* (*log-rank test*, stratificato*)	< 0,0001	
Sopravvivenza globale (OS)**		
Numero (%) di pazienti deceduti	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Durata mediana della sopravvivenza (mesi)	25,1	30,9
Hazard ratio (stratificato*)	0,682	
IC al 95% per l'*hazard ratio*	(0,548; 0,849)	
Valore *p* (*log-rank test**)	0,0006	
Endpoint secondari principali		
PFS valutata dallo sperimentatore		
Numero (%) di pazienti con un evento	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Durata mediana della PFS (mesi)	5,8	9,4
Hazard ratio (IC al 95%)	0,658 (0,560; 0,774)	
Valore *p* (*log-rank test**)	< 0,0001	
Tasso di risposta obiettiva (ORR)		
Pazienti con una malattia misurabile	389	397
Numero di pazienti con OR (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Differenza (IC al 95%)	12,7% (6,0; 19,4)	
Valore *p* (test del chi quadrato di Mantel-Haenszel*)	0,0002	
Durata della risposta obiettiva (mesi)		
Numero di pazienti con OR	120	173
IC al 95% mediano	6,5 (5,5; 7,2)	12,6 (8,4; 20,8)

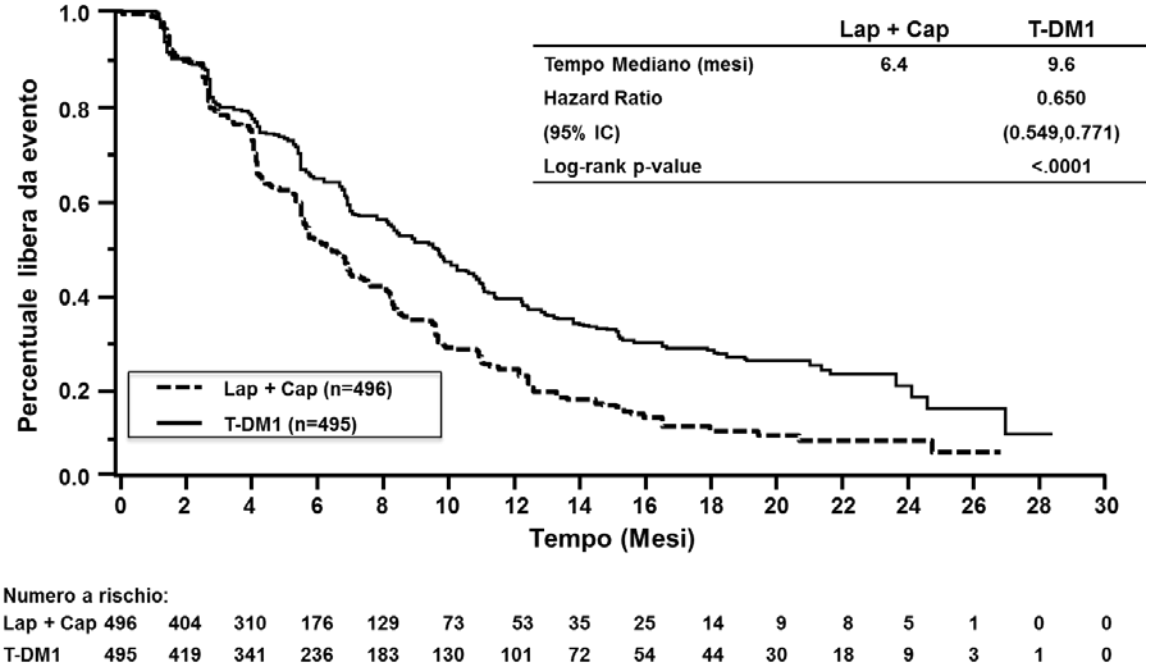
OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione; ORR: tasso di risposta obiettiva; OR: risposta obiettiva; IRC: comitato di revisione indipendente; HR: *hazard ratio*; IC: intervallo di confidenza

* Stratificazione per: regione geografica (Stati Uniti, Europa occidentale, altro), numero di precedenti regimi chemioterapici per la malattia localmente avanzata o metastatica (0-1 *vs*. > 1) e malattia viscerale *vs*. non viscerale.

** L'analisi *ad interim* della OS è stata condotta dopo aver osservato 331 eventi. Poiché in questa analisi è stato superato il limite di efficacia, questa è da ritenersi l'analisi definitiva.

Un beneficio del trattamento è stato osservato nel sottogruppo di pazienti che avevano sviluppato una recidiva nei 6 mesi successivi al completamento del trattamento adiuvante e non avevano ricevuto alcuna precedente terapia antineoplastica sistemica nel contesto metastatico (n = 118); i valori di *hazard ratio* per PFS e OS sono stati rispettivamente 0,51 (IC al 95%: 0,30; 0,85) e 0,61 (IC al 95%: 0,32; 1,16). I valori mediani di PFS e OS per il gruppo trastuzumab emtansine sono stati 10,8 mesi e valore non raggiunto, rispettivamente, in confronto a 5,7 e 27,9 mesi, rispettivamente, per il gruppo lapatinib più capecitabina.

Figura 3 Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione valutata dall'IRC

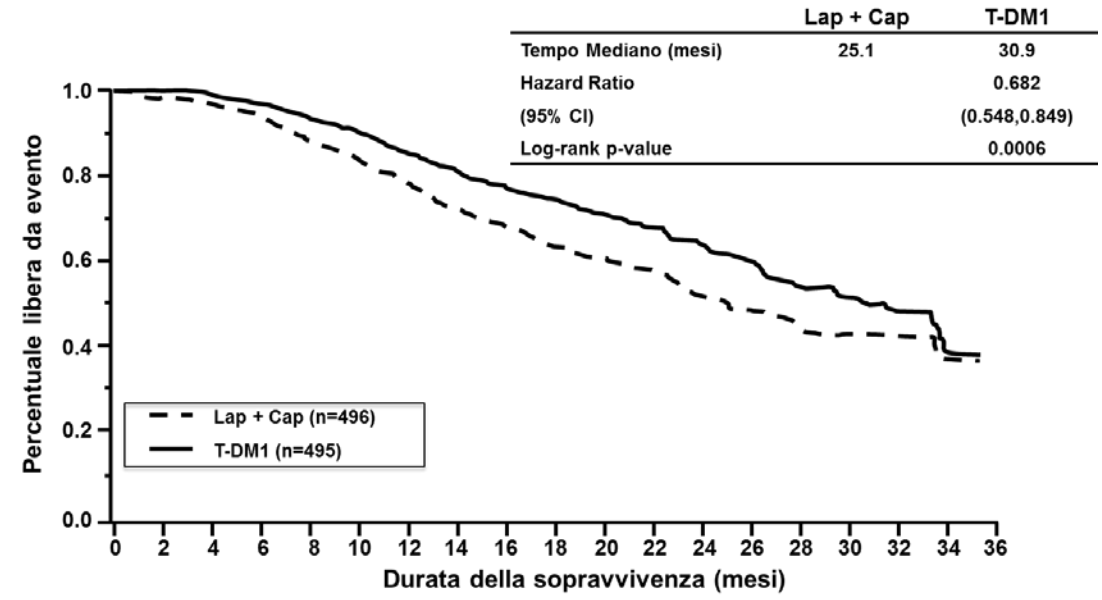


Numero a rischio:

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

T-DM1: trastuzumab emtansine; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina; IRC: comitato di revisione indipendente.
L'Hazard Ratio è stimato sulla base di un modello Cox stratificato; il p-value è stimato sulla base di un test log-rank stratificato

Figura 4 Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale



Numero a rischio:

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

T-DM1: trastuzumab emtansine; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina
L'Hazard Ratio è stimato sulla base di un modello Cox stratificato; il p-value è stimato sulla base di un test log-rank stratificato.

Nello studio TDM4370g/BO21977 è stato osservato un costante beneficio del trattamento con trastuzumab emtansine nella maggior parte dei sottogruppi prespecificati valutati, a ulteriore conferma della solidità del risultato complessivo. Nel sottogruppo di pazienti con una malattia con recettori ormonali negativi (n = 426), i valori di *hazard ratio* per PFS e OS sono stati rispettivamente 0,56 (IC al 95%: 0,44; 0,72) e 0,75 (IC al 95%: 0,54; 1,03). Nel sottogruppo di pazienti con una malattia con recettori ormonali positivi (n = 545), i valori di *hazard ratio* per PFS e OS sono stati rispettivamente 0,72 (IC al 95%: 0,58; 0,91) e 0,62 (IC al 95%: 0,46; 0,85).

Nel sottogruppo di pazienti con una malattia non misurabile (n = 205), in base alle valutazioni dell'IRC, i valori di *hazard ratio* per PFS e OS sono stati rispettivamente 0,91 (IC al 95%: 0,59; 1,42) e 0,96 (IC al 95%: 0,54; 1,68). Nei pazienti di età ≥ 65 anni (n = 138 tra entrambi i bracci di trattamento), i valori di *hazard ratio* per sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza globale (OS) sono stati rispettivamente 1,06 (IC al 95%: 0,68; 1,66) e 1,05 (IC al 95%: 0,58; 1,91). Nei pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni (n = 113), in base alle valutazioni dell'IRC, i valori di *hazard ratio* per PFS e OS sono stati rispettivamente 0,88 (IC al 95%: 0,53; 1,45) e 0,74 (IC al 95%: 0,37; 1,47). Nei pazienti di età uguale o superiore a 75 anni, in base alle valutazioni dell'IRC, i valori di *hazard ratio* per PFS e OS sono stati rispettivamente 3,51 (IC al 95%: 1,22; 10,13) e 3,45 (IC al 95%: 0,94; 12,65). Il sottogruppo di pazienti di età uguale o superiore a 75 anni non ha dimostrato di trarre beneficio in termini di PFS o OS, ma il campione era troppo esiguo (n = 25) per trarre conclusioni definitive.

Nell'analisi descrittiva di follow-up della sopravvivenza globale, l'*hazard ratio* è stato di 0,75 (IC al 95%: 0,64; 0,88). La durata mediana della sopravvivenza globale è stata di 29,9 mesi nel braccio trastuzumab emtansine rispetto a 25,9 mesi nel braccio lapatinib più capecitabina. Al momento dell'analisi descrittiva di follow-up della sopravvivenza globale, un totale di 27,4% dei pazienti era passato dal braccio lapatinib più capecitabina al braccio trastuzumab emtamsine (cross over). Nell'analisi di sensitività che ha censorizzato i pazienti al momento del cross over (passaggio al braccio trastuzumab emtamsine) l'*hazard ratio* è stato di 0,69 (IC al 95%: 0,59; 0,82). I risultati di quest'analisi descrittiva di follow-up sono consistenti con l'analisi confermatoria di OS.

TDM4450g

Uno studio di fase II, randomizzato, multicentrico e in aperto ha valutato gli effetti di trastuzumab emtansine rispetto a trastuzumab più docetaxel in pazienti con MBC HER2-positivo non sottoposti in precedenza a chemioterapia per la malattia metastatica. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere trastuzumab emtansine 3,6 mg/kg per via endovenosa ogni 3 settimane (n = 67) oppure la dose di carico endovenosa di trastuzumab 8 mg/kg, seguita da 6 mg/kg per via endovenosa ogni 3 settimane, più docetaxel 75-100 mg/m^2 per via endovenosa ogni 3 settimane (n = 70).

L'endpoint primario è stato la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore. La PFS mediana è stata di 9,2 mesi nel braccio trastuzumab più docetaxel e di 14,2 mesi nel braccio trastuzumab emtansine (*hazard ratio*: 0,59; *p* = 0,035), con un follow-up mediano di circa 14 mesi in entrambi i bracci. Il tasso di risposta obiettiva (ORR) è stato del 58,0% con trastuzumab più docetaxel e del 64,2% con trastuzumab emtansine. La durata mediana della risposta non è stata raggiunta con trastuzumab emtansine e nel braccio di controllo è stata di 9,5 mesi.

TDM4374g

Uno studio di fase II in aperto e a braccio singolo ha valutato gli effetti di trastuzumab emtansine in pazienti con LABC o MBC HER2-positivo incurabile. Tutti i pazienti erano stati in precedenza sottoposti a terapie dirette anti-HER2 (trastuzumab e lapatinib) e chemioterapia (antraciclina, taxano e capecitabina) nel contesto neoadiuvante, adiuvante, localmente avanzato o metastatico. Il numero mediano di agenti antitumorali che i pazienti avevano ricevuto in qualunque contesto era 8,5 (range: 5-19) e nel contesto metastatico era 7,0 (range: 3-17), compresi tutti gli agenti destinati al trattamento del tumore mammario.

I pazienti (n = 110) avevano ricevuto 3,6 mg/kg di trastuzumab emtansine per via endovenosa ogni 3 settimane fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Le principali analisi di efficacia sono state l'ORR basato su un'analisi radiologica indipendente e la durata della risposta obiettiva. L'ORR è stato di 32,7% (IC al 95%: 24,1; 42,1), n = 36 pazienti responsivi, secondo la valutazione sia dell'IRC sia dello sperimentatore. La durata mediana della risposta secondo la valutazione dell'IRC non è stata raggiunta (IC al 95%: da 4,6 mesi a non stimabile).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati di studi condotti con trastuzumab emtansine in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con carcinoma mammario (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha suggerito alcuna differenza nell'esposizione a trastuzumab emtansine sulla base dello stato di malattia (contesto adiuvante *vs.* metastatico).

Assorbimento
Trastuzumab emtansine è somministrato per via endovenosa. Non sono stati effettuati studi su altre vie di somministrazione.

Distribuzione
I pazienti dello studio TDM4370g/BO21977 e dello studio BO29738 che avevano ricevuto 3,6 mg/kg di trastuzumab emtansine per via endovenosa ogni 3 settimane presentavano una concentrazione sierica massima (C_{max}) media di trastuzumab emtansine al Ciclo 1 rispettivamente di 83,4 (± 16,5) μg/mL e di 72,6 (± 24,3) μg/mL. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, dopo somministrazione endovenosa il volume di distribuzione centrale di trastuzumab emtansine è stato di 3,13 L e si è avvicinato a quello del volume plasmatico.

Biotrasformazione (trastuzumab emtansine e DM1)
Si presume che trastuzumab emtansine vada incontro a deconiugazione e catabolismo attraverso proteolisi nei lisosomi cellulari.

Gli studi sul metabolismo condotti *in vitro* in microsomi di fegato umano suggeriscono che DM1, una piccola componente molecolare di trastuzumab emtansine, è metabolizzato principalmente dal CYP3A4 e, in misura inferiore, dal CYP3A5. DM1 non ha inibito *in vitro* i principali enzimi del CYP450. Nel plasma umano, i cataboliti di trastuzumab emtansine MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 e DM1 sono stati rilevati a bassi livelli. *In vitro,* DM1 è risultato un substrato della P-glicoproteina (P-gp).

Eliminazione
Sulla base dell'analisi farmacocinetica (PK) di popolazione, dopo somministrazione endovenosa di trastuzumab emtansine a pazienti con tumore mammario metastatico HER2-positivo, la clearance di trastuzumab emtansine è stata di 0,68 L/die e l'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) è stata di 4 giorni circa. Dopo somministrazione ripetuta mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane non è stato osservato un accumulo di trastuzumab emtansine.

Sulla base dell'analisi PK di popolazione, peso corporeo, albumina, somma dei diametri massimi delle lesioni bersaglio utilizzando i criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), dominio extracellulare (ECD) distaccato di HER2, concentrazioni basali di trastuzumab e aspartato aminotransferasi (AST) sono state definite covariate statisticamente significative per i parametri PK di trastuzumab emtansine. L'entità dell'effetto di tali covariate sull'esposizione a trastuzumab emtansine indica tuttavia che è inverosimile che queste covariate abbiano un effetto clinicamente significativo sull'esposizione a trastuzumab emtansine. Inoltre, l'analisi esplorativa ha evidenziato che l'impatto delle covariate (ossia funzionalità renale, razza ed età) sulla farmacocinetica di trastuzumab totale e DM1 è stato limitato e clinicamente non rilevante. Negli studi non clinici, i cataboliti di trastuzumab

emtansine, compresi DM1, Lys-MCC-DM1 e MCC-DM1, sono risultati escreti principalmente nella bile, con un'eliminazione minima nelle urine.

Linearità/Non linearità
Trastuzumab emtansine, quando somministrato per via endovenosa ogni 3 settimane, ha mostrato una PK lineare tra tutte le dosi comprese nell'intervallo da 2,4 a 4,8 mg/kg; i pazienti trattati con dosi uguali o inferiori a 1,2 mg/kg hanno avuto una clearance più rapida.

Pazienti anziani

L'analisi PK di popolazione ha mostrato che l'età non influisce sulla PK di trastuzumab emtansine. Non sono state osservate differenze significative nella PK di trastuzumab emtansine tra i pazienti di età < 65 anni (n = 577), nei pazienti di età compresa tra 65 e 75 anni (n = 78) e nei pazienti di età > 75 anni (n = 16).

Compromissione renale
Non sono stati condotti studi formali di PK nei pazienti con compromissione renale. L'analisi PK di popolazione ha mostrato che la clearance della creatinina non influisce sulla PK di trastuzumab emtansine. La farmacocinetica di trastuzumab emtansine nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina, CLcr, da 60 a 89 mL/min, n = 254) o moderata (CLcr da 30 a 59 mL/min, n = 53) è stata simile a quella di pazienti con funzionalità renale nella norma (CLcr ≥ 90 mL/min, n = 361). I dati di farmacocinetica in pazienti con compromissione renale severa (CLcr da 15 a 29 mL/min) sono limitati (n = 1); non è pertanto possibile fare raccomandazioni sulla posologia.

Compromissione epatica
Il fegato è un organo primario per l'eliminazione di DM1 e dei cataboliti contenenti DM1. La farmacocinetica di trastuzumab emtansine e dei cataboliti contenenti DM1 è stata valutata dopo la somministrazione di 3,6 mg/kg di trastuzumab emtansine in pazienti con tumore mammario metastatico HER2+ con funzionalità epatica normale (n = 10), compromissione epatica lieve (Child-Pugh A, n = 10) e moderata (Child-Pugh B, n = 8).

- Le concentrazioni plasmatiche di DM1 e dei cataboliti contenenti DM1 (Lys-MCC-DM1 e MCC-DM1) sono state basse e comparabili tra i pazienti con e senza compromissione epatica.

- Le esposizioni sistemiche (AUC) di trastuzumab emtansine al Ciclo 1 nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata sono state, rispettivamente, circa il 38% e il 67% inferiori a quelle dei pazienti con funzione epatica normale. L'esposizione al trastuzumab emtansine (AUC) al ciclo 3 dopo dosi ripetute in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata era all'interno dei range osservati in pazienti con funzionalità epatica normale.

Non è stato condotto alcuno studio formale di farmacocinetica e non sono stati raccolti dati farmacocinetici di popolazione nei pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C).

Altre popolazioni speciali
L'analisi PK di popolazione ha mostrato che la razza non sembra influire sulla PK di trastuzumab emtansine. Poiché la maggior parte dei pazienti inclusi negli studi clinici con trastuzumab emtansine era di sesso femminile, l'effetto del sesso sulla PK di trastuzumab emtansine non è stato formalmente valutato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia e/o farmacologia nell'animale

La somministrazione di trastuzumab emtansine è stata ben tollerata in ratti e scimmie a dosi fino a 20 e 10 mg/kg rispettivamente, corrispondenti a 2 040 μg di DM1/m^2 in entrambe le specie, all'incirca equivalenti alla dose clinica di trastuzumab emtansine nei pazienti. Negli studi di tossicità conformi

alla BPL, ad eccezione della tossicità assonale distale irreversibile (osservata esclusivamente nelle scimmie a ≥ 10 mg/kg) e della tossicità a carico dell'apparato riproduttivo (osservata esclusivamente nei ratti a 60 mg/kg), sono state identificate tossicità dose-dipendenti parzialmente o completamente reversibili in entrambi i modelli animali. Le tossicità principali hanno interessato il fegato (aumento degli enzimi epatici) a ≥ 20 mg/kg e ≥ 10 mg/kg, il midollo osseo (riduzione della conta piastrinica e leucocitaria)/sangue a ≥ 20 mg/kg e ≥ 10 mg/kg, e gli organi linfatici a ≥ 20 mg/kg e ≥ 3 mg/kg, rispettivamente nel ratto e nella scimmia.

Mutagenicità

DM1 è risultato aneugenico o clastogenico in un saggio *in vivo* nei micronuclei del midollo osseo del ratto con somministrazione di una dose singola a esposizioni simili alle concentrazioni massime medie di DM1 rilevate in uomini trattati con trastuzumab emtansine. DM1 non è risultato mutageno in un saggio *in vitro* di mutazione inversa batterica (Ames).

Compromissione della fertilità e teratogenicità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità negli animali volti a valutare l'effetto di trastuzumab emtansine. Tuttavia, sulla base dei risultati degli studi generali di tossicità condotti sull'animale, sono attesi effetti avversi sulla fertilità.

Non sono stati condotti nell'animale studi specifici sullo sviluppo embrio-fetale con trastuzumab emtansine. La tossicità dello sviluppo di trastuzumab è emersa nel contesto clinico, sebbene non fosse stata rilevata nel programma non clinico. Inoltre, negli studi non clinici è stata osservata tossicità dello sviluppo della maitansina, il che suggerisce che DM1, il componente di trastuzumab emtansine di natura maitansinica, citotossico e inibente i microtubuli, mostrerà una teratogenicità analoga e sarà potenzialmente embriotossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido succinico
Sodio idrossido
Saccarosio
Polisorbato 20

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato o diluito con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Per la ricostituzione e la diluizione non deve essere utilizzata una soluzione di glucosio (5%) poiché questa provoca aggregazione della proteina.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino mai aperto

4 anni.

Soluzione ricostituita

È stata dimostrata la stabilità chimico-fisica in uso della soluzione ricostituita fino a 24 ore a 2 °C-8 °C. Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usati immediatamente, i flaconcini ricostituiti possono essere conservati fino a 24 ore a 2 °C-8 °C, a

condizione che siano ricostituiti in condizioni asettiche controllate e convalidate, e poi devono essere gettati via.

Soluzione diluita

La soluzione ricostituita di Kadcyla diluita nella sacca di infusione contenente una soluzione per infusione a base di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione per infusione di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%) è stabile fino a 24 ore a 2 °C-8 °C, a condizione che sia stata preparata in condizioni asettiche controllate e convalidate. È possibile osservare particelle durante la conservazione se la diluizione è in sodio cloruro allo 0,9% (vedere paragrafo 6.6).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Kadcyla 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Kadcyla è fornito in flaconcini da 15 mL (100 mg) in vetro di tipo I chiusi con un tappo in gomma butilica grigia laminata in fluoro-resina e sigillati con una guarnizione in alluminio e cappuccio flip off in plastica di colore bianco.

Confezione da 1 flaconcino.

Kadcyla 160 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Kadcyla è fornito in flaconcini da 20 mL (160 mg) in vetro di tipo I chiusi con un tappo in gomma butilica grigia laminata in fluoro-resina e sigillati con una guarnizione in alluminio e cappuccio flip off in plastica di colore viola.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Deve essere utilizzata un’idonea tecnica asettica. Attenersi alle appropriate procedure per la preparazione di medicinali chemioterapici.

La soluzione ricostituita di Kadcyla deve essere diluita in sacche per infusione in polivinilcloruro (PVC) o poliolefina priva di lattice e di PVC.

Quando il concentrato per infusione è diluito con soluzione per infusione a base di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) è necessario utilizzare un filtro in linea in polietersulfone (PES) da 0.20 o da 0,22 micron.

Per evitare di commettere errori nella gestione del medicinale, è importante controllare le etichette del flaconcino per accertarsi che il medicinale che si sta per preparare e somministrare sia Kadcyla (trastuzumab emtansine) e non un altro prodotto contenente trastuzumab (ad es. trastuzumab o trastuzumab deruxtecan).

Istruzioni per la ricostituzione

- Flaconcino da 100 mg di trastuzumab emtansine: utilizzando una siringa sterile, iniettare lentamente 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili sterile nel flaconcino.

- Flaconcino da 160 mg di trastuzumab emtansine: utilizzando una siringa sterile, iniettare lentamente 8 mL di acqua per preparazioni iniettabili sterile nel flaconcino.
- Far ruotare delicatamente il flaconcino fino alla completa dissoluzione. Non agitare.

La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per rilevare la presenza di particelle e alterazione del colore prima della somministrazione. La soluzione ricostituita deve essere priva di particelle visibili e deve avere un aspetto da limpida a leggermente opalescente. La soluzione ricostituita deve essere da incolore a marrone chiaro. Non utilizzare se la soluzione ricostituita contiene particelle visibili, è torbida o ha cambiato colore.

Istruzioni per la diluizione

Determinare il volume di soluzione ricostituita richiesto basandosi su una dose di trastuzumab emtansine da 3,6 mg/kg di peso corporeo (vedere paragrafo 4.2):

Volume (mL) = *Dose totale da somministrare* (**peso corporeo** (kg) x **dose** (mg/kg))
20 (mg/mL, concentrazione della soluzione ricostituita)

La corretta quantità di soluzione deve essere prelevata dal flaconcino e aggiunta a una sacca per infusione contenente 250 mL di soluzione per infusione a base di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%) o di soluzione per infusione a base di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Non deve essere utilizzata una soluzione a base di glucosio (5%) (vedere paragrafo 6.2). La soluzione per infusione a base di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%) può essere utilizzata senza un filtro in linea in polietersulfone (PES) da 0,20 o da 0,22 μm. Se per l'infusione si utilizza una soluzione per infusione a base di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), è necessario utilizzare un filtro in linea in polietersulfone (PES) da 0,20 o da 0,22 micron. La soluzione per infusione deve essere somministrata immediatamente dopo averla preparata. Non congelare o agitare la soluzione per infusione durante la conservazione.

Smaltimento

Il prodotto ricostituito non contiene conservanti ed è esclusivamente monouso. Eliminare tutto il contenuto inutilizzato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 novembre 2013
Data del rinnovo più recente: 17 settembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Switzerland

F. Hoffmann La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
CH-4058 Basel
Switzerland

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
Germany

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Kadcyla (trastuzumab emtansine) in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del materiale educazionale relativo a Kadcyla (trastuzumab emtansine) e un piano di comunicazione con l'Autorità nazionale competente in ogni Stato Membro.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, parallelamente al lancio di Kadcyla (trastuzumab emtansine), tutti gli operatori sanitari che potrebbero prescrivere, dispensare o somministrare Kadcyla (trastuzumab emtansine) e/o Herceptin (trastuzumab) siano provvisti di un apposito pacchetto educazionale contenente quanto segue:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Kadcyla (trastuzumab emtansine);
- Informazioni per gli operatori sanitari.

Le informazioni per gli operatori sanitari devono contenere i seguenti messaggi chiave:

1. Kadcyla (trastuzumab emtansine) è differente da altri medicinali contenenti trastuzumab come Herceptin (trastuzumab) o Enhertu (trastuzumab deruxtecan), con principi attivi diversi e che non devono mai essere usati in maniera intercambiabile.
2. Kadcyla (trastuzumab emtansine) NON è una versione generica di Herceptin (trastuzumab) e presenta proprietà, indicazioni e posologia diverse.
3. Kadcyla (trastuzumab emtansine) è un anticorpo-farmaco coniugato che contiene trastuzumab, un anticorpo umanizzato anti-HER2 appartenente alla classe delle IgG1, e DM1, un inibitore dei microtubuli appartenente alla classe dei maitansinoidi.
4. Kadcyla (trastuzumab emtansine) non deve essere sostituito né usato in combinazione con un altro medicinale contenente trastuzumab come Herceptin (trastuzumab) o Enhertu (trastuzumab deruxtecan).
5. Kadcyla (trastuzumab emtansine) non deve essere somministrato in combinazione con chemioterapia.
6. Kadcyla (trastuzumab emtansine) non deve essere somministrato a dosi superiori a 3,6 mg/kg una volta ogni 3 settimane.
7. Nel caso di una prescrizione per Kadcyla (trastuzumab emtansine) redatta in formato elettronico, è importante accertarsi che il medicinale prescritto sia trastuzumab emtansine e non un altro medicinale contenente trastuzumab, come Herceptin (trastuzumab) o Enhertu (trastuzumab deruxtecan).
8. Al momento della prescrizione, della preparazione della soluzione per infusione e della somministrazione di Kadcyla (trastuzumab emtansine) ai pazienti, devono essere utilizzati e confermati sia il nome di fantasia "Kadcyla" sia la sua denominazione comune completa (trastuzumab emtansine). Occorre verificare che la denominazione comune sia trastuzumab emtansine.
9. Per evitare di commettere errori con il medicinale, è importante consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e controllare l'astuccio e le etichette del flaconcino per accertarsi che il medicinale che si sta per preparare e somministrare sia Kadcyla (trastuzumab emtansine) e non un altro medicinale contenente trastuzumab, come Herceptin (trastuzumab) o Enhertu (trastuzumab deruxtecan).

10. Una descrizione delle principali differenze tra i prodotti Roche Kadcyla (trastuzumab emtansine), Herceptin ed Herceptin SC (trastuzumab) in relazione a indicazione, posologia, somministrazione e confezionamento.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kadcyla 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
trastuzumab emtansine

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 100 mg di trastuzumab emtansine. Dopo ricostituzione, un flaconcino permette di erogare 5 mL di soluzione alla concentrazione di 20 mg/mL di trastuzumab emtansine.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Acido succinico, sodio idrossido, saccarosio, polisorbato 20.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.
1 flaconcino da 100 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

La somministrazione deve essere effettuata sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di agenti citotossici.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/885/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Kadcyla 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
trastuzumab emtansine
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kadcyla 160 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
trastuzumab emtansine

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 160 mg di trastuzumab emtansine. Dopo ricostituzione, un flaconcino permette di erogare 8 mL di soluzione alla concentrazione di 20 mg/mL di trastuzumab emtansine.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Acido succinico, sodio idrossido, saccarosio, polisorbato 20.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino da 160 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

La somministrazione deve essere effettuata sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di agenti citotossici.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/885/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Kadcyla 160 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
trastuzumab emtansine
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

160 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Kadcyla 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Kadcyla 160 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
trastuzumab emtansine

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Kadcyla e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Kadcyla
3. Come viene somministrato Kadcyla
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kadcyla
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Kadcyla e a cosa serve

Cos'è Kadcyla
Kadcyla contiene il principio attivo trastuzumab emtansine, che è costituito da due parti legate l'una all'altra:
- trastuzumab - un anticorpo monoclonale che si lega selettivamente a un antigene (una proteina bersaglio) chiamato recettore 2 del fattore di crescita epiteliale umano (HER2). HER2 è presente in grandi quantità sulla superficie di alcune cellule tumorali, stimolandone la crescita. Quando trastuzumab si lega a HER2, blocca la crescita di queste cellule e ne causa la morte.
- DM1 - una sostanza antitumorale che diventa attiva dopo l'ingresso di Kadcyla nella cellula tumorale.

A cosa serve Kadcyla
Kadcyla si usa per trattare il tumore al seno negli adulti quando:
- sulle cellule tumorali sono presenti molte proteine HER2 - il medico eseguirà un esame delle cellule del tumore per accertarlo;
- ha già ricevuto il medicinale trastuzumab e un medicinale della famiglia dei taxani;
- il tumore si è diffuso in zone adiacenti al seno o in altre parti del corpo (metastatizzato);
- il tumore non si è diffuso in altre parti del corpo e verrà somministrato un trattamento dopo l'intervento chirurgico (il trattamento dopo intervento chirurgico è chiamato terapia adiuvante).

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Kadcyla

Non deve esserle somministrato Kadcyla
- se è allergico a trastuzumab emtansine o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se la precedente condizione la riguarda, Kadcyla non deve esserle somministrato. Se ha dubbi, si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Kadcyla.

Avvertenze e precauzioni
Prima che le venga somministrato Kadcyla si rivolga al medico o all'infermiere se:
- ha avuto in passato gravi reazioni correlate all'infusione durante l'utilizzo di trastuzumab, caratterizzate da sintomi quali vampate, brividi, febbre, respiro affannoso, difficoltà respiratorie, battito cardiaco rapido o calo della pressione sanguigna.
- sta ricevendo una terapia con medicinali per fluidificare il sangue (per es. warfarin, eparina).
- ha una storia di problemi al fegato. Il medico la sottoporrà a controlli del sangue per testare la funzionalità del fegato prima e regolarmente durante il trattamento.

Se una qualsiasi delle precedenti condizioni la riguarda (o se ha dubbi), si rivolga al medico o al farmacista prima che le venga somministrato Kadcyla.

Faccia attenzione agli effetti indesiderati
Kadcyla può provocare il peggioramento di problematiche esistenti o causare effetti indesiderati. Per maggiori informazioni sugli effetti indesiderati cui prestare attenzione, vedere paragrafo 4.

Se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati gravi durante l'assunzione di Kadcyla, informi immediatamente il medico o l'infermiere:

- **Problemi respiratori:** Kadcyla può provocare gravi problemi respiratori, quali respiro affannoso (a riposo o durante l'esecuzione di qualsiasi tipo di attività) e tosse. Questi possono essere segni di un'infiammazione dei polmoni che può rivelarsi grave e persino fatale. Se sviluppa una malattia ai polmoni, è possibile che il medico interrompa il trattamento con questo medicinale.

- **Problemi al fegato:** Kadcyla può causare infiammazione o danno alle cellule del fegato, bloccando la normale funzionalità di questo organo. Le cellule del fegato infiammate o danneggiate possono rilasciare nel flusso sanguigno una quantità superiore alla norma di alcune sostanze (enzimi epatici), con conseguente aumento degli enzimi epatici rilevati nelle analisi del sangue. Nella maggior parte dei casi non manifesterà alcun sintomo. Alcuni sintomi potrebbero includere ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi (ittero). Il medico la sottoporrà a controlli del sangue per esaminare la sua funzionalità epatica prima del trattamento e, a cadenza regolare, durante il trattamento.

- Un'altra rara anomalia che può manifestarsi nel fegato è una malattia nota come iperplasia nodulare rigenerativa (NRH). Tale anomalia provoca delle modifiche alla struttura del fegato e può interferire con le modalità di funzionamento di quest'ultimo. Nel tempo questa patologia può provocare sintomi, quali una sensazione di gonfiore o un rigonfiamento dell'addome causati dall'accumulo di fluidi o un sanguinamento derivante da vasi sanguigni anomali nell'esofago o nel retto.

- **Problemi al cuore:** Kadcyla può indebolire il muscolo cardiaco. L'indebolimento del muscolo cardiaco può determinare nei pazienti lo sviluppo di sintomi quali respiro affannoso a riposo o durante il sonno, dolore toracico, gonfiore di gambe o braccia e una sensazione di battito cardiaco rapido o irregolare. Il medico controllerà la sua funzionalità cardiaca prima del trattamento e, a cadenza regolare, durante il trattamento. Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi dei sintomi elencati sopra.

- **Reazioni correlate all'infusione o reazioni allergiche:** Kadcyla può causare vampate di calore, brividi, febbre, difficoltà respiratorie, pressione sanguigna bassa, battito cardiaco rapido, improvviso rigonfiamento del viso o della lingua o difficoltà a deglutire durante o dopo l'infusione il primo giorno di trattamento. Il medico o l'infermiere la terranno sotto controllo per accertare che non manifesti alcuno di questi effetti indesiderati. Nel caso in cui sviluppasse una reazione, il medico o l'infermiere rallenteranno o interromperanno l'infusione e potranno somministrarle un trattamento per contrastare gli effetti indesiderati. Dopo il miglioramento dei sintomi, l'infusione potrà essere ripresa.

- **Problemi di sanguinamento:** Kadcyla può ridurre il numero di piastrine nel sangue. Poiché le piastrine aiutano il sangue a coagulare, potrebbe manifestare la comparsa di lividi o sanguinamenti (ad esempio dal naso o dalle gengive) inattesi. Il medico la sottoporrà a regolari controlli del sangue per rilevare un eventuale calo delle piastrine. Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di lividi o sanguinamenti inattesi.

- **Problemi neurologici:** Kadcyla può danneggiare i nervi. Potrebbe manifestare formicolio, dolore, intorpidimento, prurito, sensazione di animaletti striscianti, formicolio alle mani e ai piedi. Il medico la terrà sotto controllo per rilevare segni e sintomi di problemi neurologici.

- **Reazione in sede di iniezione**: se durante l'infusione avverte una sensazione di bruciore, dolore o dolorabilità nel punto di infusione, ciò potrebbe indicare che Kadcyla è fuoriuscito dal vaso sanguigno. Informi subito il medico o l'infermiere. Se Kadcyla è fuoriuscito dal vaso sanguigno, nei giorni o nelle settimane successivi all'infusione possono manifestarsi aumento del dolore, alterazione del colore, formazione di bolle e desquamazione della pelle (necrosi cutanea).

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se nota la comparsa di uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati sopra.

Bambini e adolescenti
Kadcyla non è raccomandato in persone con meno di 18 anni di età. Questo perché non esistono informazioni sulla sua efficacia in questa fascia di età.

Altri medicinali e Kadcyla
Informi il medico o l'infermiere se assume, se ha assunto recentemente o dovesse assumere qualsiasi altro farmaco.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta prendendo:
- medicinali per fluidificare il sangue, come warfarin, o per diminuire la capacità del sangue di formare coaguli, come l'aspirina;
- medicinali per le infezioni fungine, come ketoconazolo, itraconazolo o voriconazolo;
- antibiotici per le infezioni, come claritromicina o telitromicina;
- medicinali per l'HIV, come atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir;
- un medicinale per la depressione come nefazodone.

Se una qualsiasi delle precedenti condizioni la riguarda (o se ha dubbi), si rivolga al medico o al farmacista prima che le venga somministrato Kadcyla.

Gravidanza
Kadcyla non è raccomandato in gravidanza dal momento che può provocare danni al nascituro.
- Informi il medico prima di prendere Kadcyla se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza.
- Utilizzi un metodo contraccettivo efficace per evitare una gravidanza durante il trattamento con Kadcyla. Chieda consiglio al medico per il metodo anticoncezionale migliore per lei.
- Deve continuare a utilizzare il metodo contraccettivo per almeno i 7 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose di Kadcyla. Informi il medico prima di interrompere l'uso del metodo contraccettivo.
- Anche i pazienti di sesso maschile o le loro partner devono usare un metodo contraccettivo efficace.
- Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Kadcyla, informi immediatamente il medico.

Allattamento
Non allatti con latte materno durante il trattamento con Kadcyla, né per i 7 mesi successivi all'ultima infusione di Kadcyla. Non è noto se i componenti di Kadcyla passino nel latte materno. Ne parli con il medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non ci si aspetta che Kadcyla influisca sulla capacità di guidare, andare in bicicletta o utilizzare strumenti o macchinari. Qualora manifestasse vampate, brividi, febbre, difficoltà a respirare, pressione sanguigna bassa o battito cardiaco rapido (reazione correlata all'infusione), visione offuscata, stanchezza, mal di testa o capogiri, non guidi, non usi la bicicletta e non utilizzi strumenti o macchinari fino alla scomparsa di queste reazioni.

Informazioni importanti su alcuni degli eccipienti di Kadcyla

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Kadcyla 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Questo medicinale contiene 1,1 mg di polisorbato 20 per ogni flaconcino equivalente a 0,22 mg/mL.

Kadcyla 160 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Questo medicinale contiene 1,7 mg di polisorbato 20 per ogni flaconcino equivalente a 0,21 mg/mL.

I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come viene somministrato Kadcyla

Kadcyla le sarà somministrato da un medico o da un infermiere presso un ospedale o una clinica:
- Il medicinale viene somministrato con una flebo in una vena (infusione endovenosa).
- Le sarà somministrata un'infusione ogni 3 settimane.

Quanto medicinale le verrà somministrato
- Le saranno somministrati 3,6 mg di Kadcyla per ogni chilo del suo peso corporeo. Il medico calcolerà la dose corretta per lei.
- La prima infusione le sarà somministrata in 90 minuti. Sarà tenuto sotto osservazione da un medico o un infermiere durante la somministrazione e per almeno 90 minuti dopo la prima dose, per rilevare eventuali effetti indesiderati.
- Se la prima infusione sarà ben tollerata, l'infusione che riceverà durante la visita successiva potrebbe esserle somministrata in 30 minuti. Sarà tenuto sotto osservazione da un medico o un infermiere durante la somministrazione e per almeno 30 minuti dopo la dose, per rilevare eventuali effetti indesiderati.
- Il numero totale di infusioni che le saranno somministrate dipende da come risponderà al trattamento e dall'indicazione trattata.
- Se manifesterà effetti indesiderati, il medico potrebbe decidere di proseguire il trattamento a una dose inferiore, oppure posticipare la dose successiva o interrompere il trattamento.

Se salta un trattamento con Kadcyla
Se dimentica o salta un appuntamento per la somministrazione di Kadcyla, prenda un altro appuntamento non appena possibile. Non attenda fino alla visita pianificata successiva.

Se interrompe il trattamento con Kadcyla
Non interrompa il trattamento con questo farmaco senza averne prima parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati gravi, informi immediatamente il medico o l'infermiere.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- Kadcyla può provocare infiammazione o danno alle cellule del fegato, provocando un aumento degli enzimi epatici nei risultati delle analisi del sangue. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, durante il trattamento con Kadcyla, l'aumento dei livelli degli enzimi epatici è lieve e temporaneo, non causa sintomi e non influisce sulla funzionalità del fegato.
- Comparsa di lividi e sanguinamenti (ad esempio dal naso) inattesi.
- Formicolio, dolore, intorpidimento, prurito, sensazione di brividi, formicolio alle mani e ai piedi. Questi sintomi possono indicare un danno ai nervi.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- Vampate, brividi, febbre, difficoltà respiratoria, pressione sanguigna bassa o battito cardiaco rapido durante l'infusione o fino a 24 ore dopo l'infusione – sono le cosiddette reazioni correlate all'infusione.
- Possono verificarsi problemi al cuore, dei quali la maggior parte dei pazienti non mostrerà sintomi. In caso di manifestazione dei sintomi, saranno riscontrabili tosse, respiro affannoso a riposo o durante il sonno in posizione supina, dolore toracico e gonfiore di caviglie o braccia e una sensazione di battito cardiaco rapido o irregolare.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- L'infiammazione dei polmoni può provocare problemi respiratori, quali respiro affannoso (a riposo o durante l'esecuzione di una qualche attività), tosse o accessi di tosse secca – questi sono segni di un'infiammazione del tessuto polmonare.
- Possono verificarsi reazioni allergiche. La maggior parte dei pazienti presenterà sintomi di intensità lieve, quali prurito o senso di oppressione al petto. Nei casi più gravi potrebbero manifestarsi gonfiore del viso o della lingua, difficoltà a deglutire o a respirare.

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):
- La pelle e la parte bianca degli occhi ingialliscono (ittero) – potrebbero essere segni di un grave danno al fegato.

Frequenza non nota:
- Se la soluzione per infusione di Kadcyla penetra nell'area adiacente al punto di infusione, lei potrebbe sviluppare dolore, alterazione del colore, formazione di bolle e desquamazione della pelle (necrosi cutanea) nel punto di infusione. Contatti subito il medico o l'infermiere.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se nota la comparsa di uno qualsiasi degli effetti indesiderati gravi elencati sopra.

Altri effetti indesiderati includono

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- riduzione del numero di globuli rossi (rilevata nelle analisi del sangue)
- malessere (vomito)
- diarrea
- secchezza della bocca
- infezione delle vie urinarie
- stipsi
- mal di stomaco
- tosse
- respiro affannoso
- infiammazione della bocca
- difficoltà a dormire

- dolore muscolare o articolare
- febbre
- mal di testa
- sensazione di stanchezza
- debolezza

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- brividi o sintomi simil-influenzali
- riduzione dei livelli di potassio (rilevata nelle analisi del sangue)
- eruzioni cutanee
- riduzione del numero di globuli bianchi (rilevata nelle analisi del sangue)
- occhi secchi, che lacrimano o visione offuscata
- arrossamento o infezione degli occhi
- indigestione
- gonfiore di braccia e/o gambe
- sanguinamento delle gengive
- aumento della pressione sanguigna
- sensazione di capogiri
- alterazioni del gusto
- prurito
- difficoltà a ricordare
- perdita di capelli
- reazione della cute di mani e piedi (sindrome dell'eritrodisestesia palmo-plantare)
- disturbi alle unghie.

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- Un'altra anomalia che può essere provocata da Kadcyla è una malattia nota come iperplasia nodulare rigenerativa del fegato. Tale anomalia provoca delle modifiche alla struttura del fegato. I pazienti sviluppano noduli multipli nel fegato che possono interferire con le modalità di funzionamento di quest'ultimo. Nel tempo questa patologia può provocare sintomi, quali una sensazione di gonfiore o un rigonfiamento dell'addome causati dall'accumulo di fluidi o un sanguinamento derivante da vasi sanguigni anomali nell'esofago o nel retto.
- Se la soluzione per infusione di Kadcyla penetra nell'area adiacente al punto di infusione, lei potrebbe sviluppare dolorabilità o arrossamento della pelle o gonfiore nel punto di infusione.

Se dovesse manifestare uno qualsiasi degli effetti indesiderati dopo l'interruzione del trattamento con Kadcyla, ne parli con il medico o con l'infermiere e lo informi che è stato in terapia con Kadcyla.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kadcyla

Kadcyla sarà conservato dagli operatori sanitari presso l'ospedale o la clinica.

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.
- Una volta preparata, la soluzione per infusione di Kadcyla è stabile fino a 24 ore a 2 °C-8 °C, dopodiché deve essere gettata via.

- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kadcyla
- Il principio attivo è trastuzumab emtansine.
- Kadcyla 100 mg: un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 100 mg di trastuzumab emtansine. Dopo ricostituzione, un flaconcino permette di erogare 5 mL di soluzione alla concentrazione di 20 mg/mL di trastuzumab emtansine
- Kadcyla 160 mg: un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 160 mg di trastuzumab emtansine. Dopo ricostituzione, un flaconcino permette di erogare 8 mL di soluzione alla concentrazione di 20 mg/mL di trastuzumab emtansine
- Gli altri componenti sono acido succinico, sodio idrossido (vedere paragrafo 2 alla voce "Informazioni importanti su alcuni degli eccipienti di Kadcyla"), saccarosio e polisorbato 20.

Descrizione dell'aspetto di Kadcyla e contenuto della confezione
- Kadcyla è una polvere liofilizzata per concentrato per soluzione per infusione di colore da bianco a biancastro ed è fornito in flaconcini di vetro.
- Kadcyla è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Produttore
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf.: +45 - 36 39 99 99

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 1 279 4500

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente al personale medico o agli operatori sanitari:

Per evitare di commettere errori nella gestione del medicinale, è importante controllare le etichette del flaconcino per accertarsi che il medicinale che si sta per preparare sia Kadcyla (trastuzumab emtansine) e non un altro medicinale contenente trastuzumab (ad es. trastuzumab o trastuzumab deruxtecan).

Kadcyla deve essere ricostituito e diluito da un operatore sanitario e somministrato mediante infusione endovenosa. Non deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa o bolo endovenoso.

Conservare sempre questo medicinale nella confezione originale chiusa in frigorifero, a una temperatura compresa tra 2 °C-8 °C. Un flaconcino di Kadcyla ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili (non fornita) è stabile per 24 ore a 2 °C-8 °C dopo la ricostituzione e non deve essere congelato.

Si deve utilizzare un'idonea tecnica asettica. Attenersi alle appropriate procedure per la preparazione di medicinali chemioterapici.

La soluzione ricostituita di Kadcyla deve essere diluita in sacche per infusione in polivinilcloruro (PVC) o poliolefina priva di lattice e di PVC.

Quando il concentrato per infusione è diluito con soluzione per infusione a base di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), è necessario utilizzare un filtro in linea in polietersulfone (PES) da 0,20 o da 0,22 micron.

Istruzioni per la ricostituzione

- Kadcyla 100 mg: utilizzando una siringa sterile, iniettare lentamente 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili sterile nel flaconcino da 100 mg di trastuzumab emtansine.
- Kadcyla 160 mg: utilizzando una siringa sterile, iniettare lentamente 8 mL di acqua per preparazioni iniettabili sterile nel flaconcino da 160 mg di trastuzumab emtansine.
- Far ruotare delicatamente il flaconcino fino alla completa dissoluzione. Non agitare.

La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per rilevare la presenza di particelle e alterazione del colore prima della somministrazione. La soluzione ricostituita deve essere priva di particelle visibili e deve avere un aspetto da trasparente a leggermente opalescente. La soluzione ricostituita deve essere da incolore a marrone chiaro. Non utilizzare se la soluzione ricostituita è torbida o ha cambiato colore.

Eliminare tutto il contenuto inutilizzato. Il prodotto ricostituito non contiene conservanti ed è esclusivamente monouso.

Istruzioni per la diluizione
Determinare il volume di soluzione ricostituita richiesto basandosi su una dose di trastuzumab emtansine da 3,6 mg/kg di peso corporeo:

$$\textbf{Volume}\ (\text{mL}) = \frac{\textit{Dose totale da somministrare}\ (\textbf{peso corporeo}\ (\text{kg}) \times \textbf{dose}\ (\text{mg/kg}))}{\textbf{20}\ (\text{mg/mL, concentrazione della soluzione ricostituita})}$$

La corretta quantità di soluzione deve essere prelevata dal flaconcino e aggiunta a una sacca per infusione contenente 250 mL di soluzione per infusione a base di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%) o di soluzione per infusione a base di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Non si deve utilizzare una soluzione a base di glucosio (5%). La soluzione per infusione a base di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%) può essere utilizzata senza un filtro in linea in polietersulfone (PES) da 0,20 o da 0,22 μm. Se per l'infusione si utilizza una soluzione per infusione a base di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), è necessario utilizzare un filtro in linea in polietersulfone (PES) da 0,20 o da 0,22 micron. La soluzione per infusione deve essere somministrata immediatamente dopo averla preparata. Non congelare o agitare la soluzione per infusione durante la conservazione. Se diluita in condizioni asettiche, può essere conservata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.