|  |
| --- |
| Dan id-dokument fih l-informazzjoni approvata dwar il-prodott għall-Kadcyla, bil-bidliet li sarulu wara l-proċedura preċedenti li jaffettwaw l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/002389/N/0067) jiġu enfasizzati.Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kadcyla  |

**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1.** **ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kadcyla 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kadcyla 160 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

**2.** **GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kadcyla 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett wieħed ta’ trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 100 mg ta’ trastuzumab emtansine. Wara r-rikostituzzjoni kunjett wieħed ta’ soluzzjoni ta’ 5 mL ikun fih 20 mg/mL ta’ trastuzumab emtansine (ara sezzjoni 6.6).

Kadcyla 160 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett wieħed ta’ trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 160 mg ta’ trastuzumab emtansine. Wara r-rikostituzzjoni kunjett wieħed ta’ soluzzjoni ta’ 8 mL ikun fih 20 mg/mL ta’ trastuzumab emtansine (ara sezzjoni 6.6).

Eċċipjenti b’effett magħruf

Kull kunjett ta’ 100 mg fih 1.38 mg ta’ sodium u 1.1 mg ta’ polysorbate 20.

Kull kunjett ta’ 160 mg fih 2.24 mg ta’ sodium u 1.7 mg ta’ polysorbate 20.

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

Trastuzumab emtansine huwa konjugat ta’ antikorp u mediċina li fih trastuzumab, antikorp monoklonali IgG1 umanizzat magħmul permezz ta’ koltura ta’ suspensjoni ta’ ċelluli mammiferi (ovarju ta’ ħamster Ċiniż), imwaħħal b’mod kovalenti ma’ DM1, inibitur tal-mikrotubuli, permezz tal-molekula stabbli li teħel ma’ thioether, MCC (4‑[N‑maleimidomethyl] cyclohexane‑1‑carboxylate).

**3.** **GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab lajofilizzat ta’ lewn abjad sa abjad maħmuġ.

**4.** **TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Kanċer Bikri tas-Sider (EBC - *Early Breast Cancer*)

Kadcyla, bħala sustanza waħedha, huwa indikat għat-trattament awżiljarju ta’ pazjenti adulti b’kanċer bikri tas-sider pożittiv għal HER2 li għandhom marda invażiva residwa, fis-sider u/jew fil-glandoli limfatiċi, wara terapija neoawżiljarja bbażata fuq taxane u mmirata lejn HER2.

Kanċer Metastatiku tas-Sider (MBC - *Metastatic Breast Cancer*)

Kadcyla, bħala mediċina waħedha, huwa indikat għat-trattament ta’ pazjenti adulti b’kanċer tas-sider pożittiv għal HER2 avanzat lokalment li ma jistax jitneħħa jew metastatiku, li jkunu rċevew trastuzumab u taxane qabel, b’mod separat jew flimkien. Il-pazjenti għandhom ikunu:

* Irċevew terapija minn qabel għall-marda avanzata lokalment jew metastatika, jew
* Żviluppaw rikorrenza tal-marda matul jew fi żmien sitt xhur wara li spiċċaw terapija awżiljarja.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Kadcyla għandu jiġi preskritt biss minn tabib u għandu jingħata bħala infużjoni fil-vini taħt is-superviżjoni ta’ professjonist tal-kura tas-saħħa li għandu esperjenza fit-trattament ta’ pazjenti bil-kanċer (jiġifieri ppreparat għall-immaniġġjar ta’ reazzjonijiet għall-infużjoni allerġiċi/anafilattiċi u f’ambjent fejn hemm disponibbli b’mod immedjat faċilitajiet sħaħ ta’ risuxxitazzjoni (ara sezzjoni 4.4)).

Pazjenti ttrattati b’trastuzumab emtansine għandu jkollhom stat tat-tumur pożittiv għal HER2, definit bħala punteġġ ta’ 3 + permezz ta’ immunoistokimika (IHC - *immunohistochemistry*) jew proporzjon ta’ ≥ 2.0 permezz ta’ *in situ hybridisation* (ISH) jew permezz ta’ *fluorescence in situ hybridisation* (FISH) evalwat permezz ta’ apparat mediku għal Dijanjosi In Vitro (IVD - *In Vitro Diagnostic*) immarkat b’CE. Jekk ma jkunx disponibbli IVD immarkat b’CE, l-istat ta’ HER2 għandu jiġi evalwat permezz ta’ test validat ieħor.

Sabiex jiġu evitati żbalji fl-għoti tal-prodott mediċinali huwa importanti li t-tikketti tal-kunjett jiġu ċċekkjati biex jiġi żgurat li l-prodott mediċinali li qed jiġi ppreparat u mogħti huwa Kadcyla (trastuzumab emtansine) u mhux xi prodott ieħor li fih trastuzumab (eż. trastuzumab jew trastuzumab deruxtecan).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta’ trastuzumab emtansine hija ta’ 3.6 mg/kg ta’ piż tal-ġisem mogħtija bħala infużjoni fil-vini kull 3 ġimgħat (ċiklu ta’ 21 ġurnata).

Id-doża tal-bidu għandha tingħata bħala infużjoni fil-vini ta’ 90 minuta. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati waqt l-infużjoni u għal mill-inqas 90 minuta wara l-infużjoni tal-bidu għal deni, tkexkix ta’ bard, jew reazzjonijiet oħra relatati mal-infużjoni. Is-sit tal-infużjoni għandu jiġi ssorveljat mill-qrib għall-possibbiltà ta’ infiltrazzjoni taħt il-ġilda waqt l-għoti. Fl-ambjent ta’ wara t-tqegħid fis-suq ġew osservati każijiet ta’ ħsara jew nekrożi epidermali ttardjati wara ekstravażazzjoni (ara sezzjoni 4.4 u 4.8).

Jekk l-infużjoni ta’ qabel kienet ittollerata tajjeb, dożi sussegwenti ta’ trastuzumab emtansine jistgħu jingħataw bħala infużjonijiet ta’ 30 minuta. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati waqt l-infużjoni u għal mill-inqas 30 minuti wara l-infużjoni.

Ir-rata tal-infużjoni ta’ trastuzumab emtansine għandha tiġi mnaqqsa jew interrotta jekk il-pazjent jiżviluppa sintomi relatati mal-infużjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Trastuzumab emtansine għandu jitwaqqaf f’każ ta’ reazzjonijiet għall-infużjoni ta’ periklu għal ħajja.

Tul tat-trattament

*Kanċer Bikri tas-Sider (EBC -* Early Breast Cancer*)*

Il-pazjenti għandhom jirċievu trattament għal total ta’ 14‑il ċiklu sakemm ma jkunx hemm rikorrenza tal-marda jew tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata.

*Kanċer Metastatiku tas-Sider (MBC -* Metastatic Breast Cancer*)*

Il-pazjenti għandhom jirċievu trattament sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata.

Modifika tad-doża

L-immaniġġjar ta’ reazzjonijiet avversi sintomatiċi jista’ jkun jeħtieġ interruzzjoni temporanja, tnaqqis fid-doża, jew waqfien tat-trattament ta’ trastuzumab emtansine skont il-linji gwida pprovduti fit-test u f’Tabelli 1 u 2.

Id-doża ta’ trastuzumab emtansine m’għandhiex terġa’ tiġi miżjuda wara li jsir tnaqqis fid-doża.

**Tabella 1 Skeda ta’ tnaqqis fid-doża**

|  |  |
| --- | --- |
| **Skeda ta’ tnaqqis fid-doża****(Doża tal-bidu hija 3.6 mg/kg)** | **Doża li għandha tingħata** |
| L-ewwel tnaqqis fid-doża | 3 mg/kg |
| It-tieni tnaqqis fid-doża | 2.4 mg/kg |
| Ħtieġa ta’ aktar tnaqqis fid-doża | Waqqaf it-trattament |

**Tabella 2 Linji gwida għall-modifikazzjoni fid-doża**

| **Modifikazzjonijiet fid-doża għal pazjenti b’EBC** |
| --- |
| **Reazzjoni avversa** | **Severità** | **Modifikazzjoni fit-trattament** |
| Tromboċitopenija | Grad 2-3 fil-jum tat-trattament skedat(25 000 sa < 75 000/mm3) | Tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma l-għadd ta’ plejtlits jirkupra għal ≤ Grad 1 (≥ 75 000/mm3), u wara ttratta fl-istess livell tad-doża. Jekk pazjent jeħtieġ ittardjar għal darbtejn minħabba tromboċitopenija, ikkunsidra li tnaqqas id-doża b’livell wieħed. |
| Grad 4 fi kwalunkwe ħin < 25 000/mm3 | Tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma l-għadd ta’ plejtlits jirkupra għal ≤ Grad 1 (≥ 75 000/mm3), u wara naqqas livell wieħed tad-doża. |
| Żieda fl-Alanine Transaminase (ALT) | Grad 2-3(> 3.0 sa ≤ 20 × ULN fil-jum tat-trattament skedat) | Tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma l-ALT jirkupra għal Grad ≤ 1, u wara naqqas livell wieħed tad-doża |
| Grad 4(> 20 × ULN fi kwalunkwe ħin) | Waqqaf trastuzumab emtansine |
| Żieda fl-Aspartate Transaminase (AST) | Grad 2 (> 3.0 sa ≤ 5 × ULN fil-jum tat-trattament skedat)  | Tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma l-AST jirkupra għal Grad ≤ 1, u wara ttratta fl-istess livell tad-doża |
| Grad 3 (> 5 sa ≤ 20 × ULN fil-jum tat-trattament skedat)  | Tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma l-AST jirkupra għal Grad ≤ 1, u wara naqqas livell wieħed tad-doża |
| Grad 4 (> 20 × ULN fi kwalunkwe ħin)  | Waqqaf trastuzumab emtansine |
| Iperbilirubinemija | TBILI > 1.0 sa ≤ 2.0 × l-ULN fil-jum tat-trattament skedat  | Tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma l-bilirubin totali jirkupra għal ≤ 1.0 × ULN, u wara naqqas livell wieħed tad-doża |
| TBILI > 2 × ULN fi kwalunkwe ħin | Waqqaf trastuzumab emtansine |
| Ħsara fil-Fwied Ikkawżata mill-Mediċina (DILI - *Drug Induced Liver Injury*) | Transaminases fis-serum > 3 x ULN u bilirubin totali fl-istess waqt > 2 × ULN | Waqqaf trastuzumab emtansine b’mod permanenti fin-nuqqas ta’ kawża probabbli oħra għaż-żieda fl-enzimi tal-fwied u fil-bilirubin, eż. metastasi fil-fwied jew medikazzjoni fl-istess waqt |
| Iperplasija Nodulari Riġenerattiva (NRH - *Nodular Regenerative Hyperplasia*) | Il-Gradi Kollha | Waqqaf trastuzumab emtansine għalkollox |
| Newropatija Periferali | Grad 3-4 | Tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma titjieb għal ≤ Grad 2 |
| Disfunzjoni tal-Ventrikolu tax-Xellug | LVEF < 45% | Tagħtix trastuzumab emtansine.Irrepeti l-valutazzjoni tal-LVEF fi żmien 3 ġimgħat. Jekk jiġi kkonfermat LVEF ta’ < 45%, waqqaf trastuzumab emtansine. |
| LVEF 45% sa < 50% u t-tnaqqis huwa ta’ ≥ 10 punti % mil-linja bażi\* | Tagħtix trastuzumab emtansine.Irrepeti l-valutazzjoni tal-LVEF fi żmien 3 ġimgħat. Jekk l-LVEF jibqa’ < 50% u ma jkunx irkupra għal < 10 punti % mil-linja bażi, waqqaf trastuzumab emtansine. |
| LVEF 45% sa < 50% u t-tnaqqis huwa ta’ < 10 punti % mil-linja bażi\* | Kompli t-trattament bi trastuzumab emtansine. Irrepeti l-valutazzjoni tal-LVEF fi żmien 3 ġimgħat.  |
| LVEF ≥ 50% | Kompli t-trattament bi trastuzumab emtansine |
| Insuffiċjenza tal-Qalb | CHF sintomatika,LVSD ta’ Grad 3-4 jew insuffiċjenza tal-qalb ta’ Grad 3-4, jewinsuffiċjenza tal-qalb ta’ Grad 2 akkumpanjata minn LVEF ta’ < 45%  | Waqqaf trastuzumab emtansine |
| Tossiċità Pulmonari | Marda tal-interstizju tal-pulmun (ILD - *interstitial lung disease*) jew pulmonite | Waqqaf trastuzumab emtansine b’mod permanenti |
| Pulmonite Relatata mar-Radjuterapija | Grad 2 | Waqqaf trastuzumab emtansine jekk ma tgħaddix bi trattament standard |
| Grad 3-4 | Waqqaf trastuzumab emtansine |

| **Modifikazzjonijiet fid-doża għal pazjenti b’MBC** |
| --- |
| **Reazzjoni avversa** | **Severità** | **Modifikazzjoni fit-trattament** |
| Tromboċitopenija | Grad 3 (25 000 sa < 50 000/mm3) | Tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma l-għadd ta’ plejtlits jirkupra għal ≤ Grad 1 (≥ 75 000/mm3), u wara ttratta fl-istess livell tad-doża |
| Grad 4(< 25 000/mm3) | Tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma l-għadd ta’ plejtlits jirkupra għal ≤ Grad 1 (≥ 75 000/mm3), u wara naqqas livell wieħed tad-doża |
| Żieda fit-Transaminase (AST/ALT) | Grad 2(> 2.5 sa ≤ 5 × l-ULN) | Ittratta fl-istess livell tad-doża |
| Grad 3(> 5 sa ≤ 20 × l-ULN) | Tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma l-AST/l-ALT jirkupraw għal Grad ≤ 2, u wara naqqas livell wieħed tad-doża |
| Grad 4(> 20 × l-ULN) | Waqqaf trastuzumab emtansine |
| Iperbilirubinemija | Grad 2(> 1.5 sa ≤ 3 × l-ULN) | Tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma l-bilirubin totali jirkupra għal Grad ≤ 1, u wara ttratta fl-istess livell tad-doża. |
| Grad 3(> 3 sa ≤ 10 × l-ULN) | Tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma l-bilirubin totali jirkupra għal Grad ≤ 1 u wara naqqas livell wieħed tad-doża. |
| Grad 4(> 10 × l-ULN) | Waqqaf trastuzumab emtansine |
| Ħsara fil-Fwied Ikkawżata mill-Mediċina (DILI - *Drug Induced Liver Injury*) | Transaminases fis-serum > 3 x ULN u bilirubin totali fl-istess waqt > 2 × ULN | Waqqaf trastuzumab emtansine b’mod permanenti fin-nuqqas ta’ kawża probabbli oħra għaż-żieda fl-enzimi tal-fwied u fil-bilirubin, eż. metastasi fil-fwied jew medikazzjoni fl-istess waqt |
| Iperplasija Nodulari Riġenerattiva (NRH - *Nodular Regenerative Hyperplasia*) | Il-Gradi Kollha | Waqqaf trastuzumab emtansine b’mod permanenti |
| Disfunzjoni tal-Ventrikolu tax-Xellug | CHF sintomatika | Waqqaf trastuzumab emtansine |
| LVEF < 40% | Tagħtix trastuzumab emtansine.Irrepeti l-valutazzjoni tal-LVEF fi żmien 3 ġimgħat. Jekk jiġi kkonfermat LVEF ta’ < 40%, waqqaf trastuzumab emtansine |
| LVEF 40% sa ≤ 45% u t-tnaqqis huwa ta’ ≥ 10 punti % mil-linja bażi | Tagħtix trastuzumab emtansine.Irrepeti l-valutazzjoni tal-LVEF fi żmien 3 ġimgħat. Jekk l-LVEF ma jkunx irkupra sa 10 punti % mil-linja bażi, waqqaf trastuzumab emtansine. |
| LVEF 40% sa ≤ 45% u t-tnaqqis huwa ta’ < 10 punti % mil-linja bażi | Kompli t-trattament bi trastuzumab emtansine.Irrepeti l-valutazzjoni tal-LVEF fi żmien 3 ġimgħat. |
| LVEF > 45% | Kompli t-trattament bi trastuzumab emtansine*.* |
| Newropatija Periferali | Grad 3-4 | Tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma titjieb għal ≤ Grad 2 |
| Tossiċità Pulmonari | Marda tal-interstizju tal-pulmun (ILD - *interstitial lung disease*) jew pulmonite | Waqqaf trastuzumab emtansine b’mod permanenti |

ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase, CHF = *congestive heart failure* (insuffiċjenza konġestiva tal-qalb), LVEF = *left ventricular ejection fraction* (porzjon imbuttat ’il barra mill-ventrikolu tax-xellug), LVSD = *left ventricular systolic dysfunction* (disfunzjoni sistolika tal-ventrikolu tax-xellug), TBILI = *Total Bilirubin* (Bilirubin Totali), ULN = *upper limit of normal* (il-limitu ta’ fuq tan-normal)

\* Qabel il-bidu tat-trattament bi trastuzumab emtansine.

*Doża ttardjata jew maqbuża*

Jekk doża ppjanata tinqabeż, din għandha tingħata malajr kemm jista’ jkun; mingħajr ma wieħed jistenna saċ-ċiklu ppjanat li jmiss. L-iskeda ta’ għoti għandha tiġi aġġustata biex jinżamm intervall ta’ 3 ġimgħat bejn id-dożi. Id-doża li jmiss għandha tingħata skont ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ ta’ hawn fuq.

*Newropatija periferali*

Trastuzumab emtansine għandu jitwaqqaf temporanjament f’pazjenti li jkollhom esperjenza ta’ newropatija periferali ta’ Grad 3 jew 4 sakemm din tonqos għal ≤ Grad 2. Meta jerġa’ jinbeda t-trattament jista’ jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża skont l-iskeda ta’ tnaqqis fid-doża (ara Tabella 1).

Popolazzjonijiet speċjali

*Pazjenti anzjani*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f’pazjenti b’età ta’ ≥ 65 sena. M’hemmx biżżejjed *data* biex jiġu stabbiliti s-sigurtà u l-effikaċja f’pazjenti ta’ ≥ 75 sena minħabba *data* limitata f’dan is-sottogrupp. Madankollu, għall-pazjenti ta’ ≥ 65 sena, analiżi ta’ sottogrupp ta’ 345 pazjent mill-istudju MO28231 turi tendenza ta’ inċidenzi ogħla ta’ AEs ta’ Grad 3, 4 u 5, SAEs u AEs li jwasslu għal waqfien/interruzzjoni tat-trattament, iżda b’inċidenza simili ta’ AEs ta’ Grad 3 u aktar ikklassifikati bħala relatati mat-trattament.

Analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li l-età m’għandhiex effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta’ trastuzumab emtansine (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

*Indeboliment renali*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża tal-bidu f’pazjenti b’indeboliment renali ħafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2). Il-ħtieġa potenzjali ta’ aġġustament fid-doża f’pazjenti b’indeboliment renali sever ma tistax tiġi determinata minħabba *data* insuffiċjenti u għalhekk pazjenti b’indeboliment renali sever għandhom jiġu mmonitorjati b’attenzjoni.

*Indeboliment epatiku*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża tal-bidu f’pazjenti b’indeboliment epatiku ħafif jew moderat. Trastuzumab emtansine ma ġiex studjat f’pazjenti b’indeboliment epatiku sever. It-trattament ta’ pazjenti b’indeboliment epatiku għandu jsir b’attenzjoni minħabba epatotossiċità magħrufa osservata b’trastuzumab emtansine (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja fi tfal u adolexxenti b’età inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati peress li m’hemm l-ebda użu rilevanti fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni ta’ kanċer tas-sider.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Kadcyla huwa għall-użu fil-vini. Trastuzumab emtansine għandu jiġi rikostitwit u dilwit minn professjonist tal-kura tas-saħħa u għandu jingħata bħala infużjoni fil-vini. M’għandux jingħata bħala *push* jew *bolus* fil-vini.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

**4.3** **Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

**4.4** **Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Sabiex titjieb it-traċċabilità ta’ prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem tal-kummerċ u n-numru tal-lott tal-prodott li jkun ingħata għandu jiġi mniżżel (jew imsemmi) b’mod ċar fil-fajl tal-pazjent.

Sabiex jiġu evitati żbalji fl-għoti tal-prodott mediċinali huwa importanti li t-tikketti tal-kunjett jiġu ċċekkjati biex jiġi żgurat li l-prodott mediċinali li qed jiġi ppreparat u mogħti huwa Kadcyla (trastuzumab emtansine) u mhux xi prodott ieħor li fih trastuzumab (eż. trastuzumab jew trastuzumab deruxtecan).

*Tromboċitopenija*

Tromboċitopenija, jew tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, kienet irrappurtata b’mod komuni bi trastuzumab emtansine u kienet l-aktar reazzjoni avversa komuni li wasslet għal waqfien tat-trattament, tnaqqis fid-doża, u interruzzjoni tad-doża (ara sezzjoni 4.8). Fi studji kliniċi, l-inċidenza u s-severità ta’ tromboċitopenija kienu ogħla f’pazjenti Asjatiċi (ara sezzjoni 4.8).

Huwa rakkomandat li l-għadd ta’ plejtlits jiġi mmonitorjat qabel kull doża ta’ trastuzumab emtansine. Pazjenti bi tromboċitopenija (≤ 100 000/mm3) u pazjenti fuq trattament kontra l-koagulazzjoni tad-demm (eż. warfarin, heparin, heparins ta’ piż molekulari baxx) għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib waqt li jkunu qed jirċievu trattament b’trastuzumab emtansine. Trastuzumab emtansine ma ġiex studjat f’pazjenti b’għadd ta’ plejtlits ta’ ≤ 100 000/mm3 qabel il-bidu tat-trattament. F’każ ta’ għadd ta’ plejtlits imnaqqas għal Grad 3 jew aktar (< 50 000/mm3), tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma l-għadd tal-plejtlits jirkupra għal Grad 1 (≥ 75 000/mm3) (ara sezzjoni 4.2).

*Emorraġija*

Każijiet ta’ avvenimenti emorraġiċi, li jinkludu emorraġija fis-sistema nervuża ċentrali, respiratorja u gastrointestinali, ġew irrappurtati bi trattament bi trastuzumab emtansine. Xi wħud minn dawn l-avvenimenti ta’ fsada wasslu għal riżultati fatali. F’xi wħud mill-każijiet osservati l-pazjenti kellhom tromboċitopenija, jew kienu qed jirċievu wkoll terapija kontra l-koagulazzjoni tad-demm jew terapija kontra l-plejtlits; f’oħrajn ma kien hemm l-ebda fattur ta’ riskju addizzjonali magħruf. Oqgħod attent b’dawn is-sustanzi u kkunsidra monitoraġġ addizzjonali meta l-użu fl-istess waqt huwa meħtieġ b’mod mediku.

*Tossiċità tal-fwied*

Tossiċità tal-fwied, l-aktar fil-forma ta’ żidiet mingħajr sintomi fil-konċentrazzjonijiet ta’ transaminases fis-serum (transaminite ta’ Grad 1‑4), kienet osservata waqt trattament bi trastuzumab emtansine fi studji kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Żidiet ta’ transaminase ġeneralment kienu temporanji bl-ogħla żieda f’jum 8 wara l-għoti tat-terapija u rkupru sussegwenti għal Grad 1 jew inqas qabel iċ-ċiklu ta’ wara. Kien osservat ukoll effett kumulattiv fuq transaminases (il-proporzjon ta’ pazjenti b’anormalitajiet ta’ Grad 1‑2 fl-ALT/AST jiżdied b’ċikli suċċessivi).

Fil-maġġoranza tal-każijiet, pazjenti b’livell għoli ta’ transaminases tjiebu għal Grad 1 jew għan-normal fi żmien 30 ġurnata wara l-aħħar doża ta’ trastuzumab emtansine (ara sezzjoni 4.8).

Disturbi epatobiljari serji, inkluż iperplasija nodulari riġenerattiva (NRH - *nodular regenerative hyperplasia*) tal-fwied u xi wħud b’riżultat fatali minħabba ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina kienu osservati f’pazjenti ttrattati bi trastuzumab emtansine. Il-każijiet osservati setgħu ġew imfixkla minn komorbiditajiet u/jew prodotti mediċinali mogħtija fl-istess waqt b’potenzjal magħruf ta’ epatotossiċità.

Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata qabel il-bidu tat-trattament u ma’ kull doża. Pazjenti b’żieda ta’ ALT fil-linja bażi (eż. minħabba metastasi fil-fwied) jistgħu jkunu predisposti għal ħsara fil-fwied b’riskju ogħla ta’ avveniment epatiku ta’ Grad 3-5 jew ta’ żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied. Tnaqqis fid-doża jew waqfien tad-doża minħabba żieda fit-transaminases u fil-bilirubin totali fis-serum huma speċifikati fis-sezzjoni 4.2.

Każijiet ta’ iperplasija nodulari riġenerattiva (NRH - *nodular regenerative hyperplasia*) tal-fwied ġew identifikati minn bijopsiji tal-fwied f’pazjenti ttrattati bi trastuzumab emtansine. NRH hija kondizzjoni rari tal-fwied ikkaratterizzata minn trasformazzjoni beninna mifruxa tal-parenkima tal-fwied f’għoqiedi riġenerattivi żgħar; NRH tista’ twassal għal pressjoni portali għolja mhux ċirrotika. Dijanjosi ta’ NRH tista’ tiġi kkonfermata biss permezz ta’ istopatoloġija. NRH għandha tiġi kkunsidrata fil-pazjenti kollha b’sintomi kliniċi ta’ pressjoni portali għolja u/jew disinn li jixbah ċirrożi osservat fuq skan ta’ tomografija kompjuterizzata (CT - *computed tomography*) tal-fwied iżda bi transaminases normali u bl-ebda manifestazzjoni oħra ta’ ċirrożi. Hekk kif ikun hemm dijanjosi ta’ NRH, it-trattament bi trastuzumab emtansine għandu jitwaqqaf b’mod permanenti.

Trastuzumab emtansine ma ġiex studjat f’pazjenti bi transaminases fis-serum ta’ > 2.5× ULN jew bilirubin totali ta’ > 1.5× ULN qabel il-bidu tat-trattament. It-trattament f’pazjenti bi transaminases fis-serum ta’ > 3× ULN u bilirubin totali ta’ > 2× ULN fl-istess waqt għandu jitwaqqaf għalkollox. It-trattament ta’ pazjenti b’indeboliment epatiku għandu jsir b’attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

*Newrotossiċità*

Newropatija periferali, l-aktar ta’ Grad 1 u fil-biċca l-kbira sensorjali, kienet irrappurtata fi studji kliniċi bi trastuzumab emtansine. Pazjenti b’MBC b’newropatija periferali ta’ Grad ≥ 3 u pazjenti b’EBC b’newropatija periferali ta’ Grad ≥ 2 fil-linja bażi kienu esklużi minn studji kliniċi. Trattament bi trastuzumab emtansine għandu jitwaqqaf b’mod temporanju f’pazjenti li jkollhom newropatija periferali ta’ Grad 3 jew 4 sakemm is-sintomi jgħaddu jew jitjiebu għal ≤ Grad 2. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati klinikament fuq bażi kontinwa għal sinjali/sintomi ta’ newrotossiċità.

*Disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug*

Pazjenti ttrattati bi trastuzumab emtansine huma f’riskju akbar li jiżviluppaw disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug. Porzjon imbuttat ’il barra mill-ventrikolu tax-xellug (LVEF - *left ventricular ejection fraction*) ta’ < 40% ġie osservat f’pazjenti ttrattati bi trastuzumab emtansine, u għalhekk insuffiċjenza konġestiva tal-qalb (CHF - *congestive heart failure*) sintomatika hija riskju potenzjali (ara sezzjoni 4.8). Fatturi ġenerali ta’ riskju għal avveniment kardijaku u dawk identifikati fi studji awżiljarji ta’ kanċer tas-sider b’terapija bi trastuzumab jinkludu età li qed tavvanza (> 50 sena), valuri baxxi ta’ LVEF fil-linja bażi (< 55%), livelli baxxi ta’ LVEF qabel jew wara l-użu ta’ paclitaxel fl-ambjent awżiljarju, użu minn qabel jew fl-istess waqt ta’ prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja, terapija preċedenti b’anthracycline u BMI għoli (> 25 kg/m2).

Ittestjar standard tal-funzjoni kardijaka (ekokardjogramma jew skan *multigated acquisition* (MUGA)) għandu jsir qabel il-bidu tat-trattament u anke f’intervalli regolari (eż. kull tliet xhur) waqt it-trattament. F’każijiet ta’ disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug, id-dożaġġ għandu jiġi ttardjat, jew it-trattament għandu jitwaqqaf kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

Fi studji kliniċi, il-pazjenti kellhom LVEF ta’ ≥ 50% fil-linja bażi. Pazjenti b’passat ta’ insuffiċjenza konġestiva tal-qalb (CHF - *congestive heart failure*), arritmija kardijaka serja li teħtieġ it-trattament, passat ta’ infart mijokardijaku jew anġina instabbli fi żmien 6 xhur mir-*randomisation*, jew qtugħ ta’ nifs attwali waqt il-mistrieħ minħabba tumur malinn avanzat kienu esklużi mill-istudji kliniċi.

Ġew osservati avvenimenti ta’ tnaqqis fl-LVEF ta’ > 10% mil-linja bażi u/jew CHF fi studju ta’ osservazzjoni (BO39807) ta’ pazjenti b’MBC b’LVEF fil-linja bażi ta’ 40-49% f’ambjent mhux kliniku. Id-deċiżjoni li jingħata trastuzumab emtansine f’pazjenti b’MBC b’LVEF baxx għandha ssir biss wara valutazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċji u r-riskji, u l-funzjoni kardijaka għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib f’dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

*Tossiċità pulmonari*

Każijiet ta’ mard tal-interstizju tal-pulmun (ILD - *interstitial lung disease*), inkluż pulmonite, b’uħud iwasslu għal sindrome ta’ diffikultà respiratorja akuta jew għal riżultat fatali, kienu rrappurtati fi studji kliniċi b’trastuzumab emtansine (ara sezzjoni 4.8). Sinjali u sintomi jinkludu qtugħ ta’ nifs, sogħla, għeja, u infiltrati pulmonari.

Huwa rakkomandat li t-trattament b’trastuzumab emtansine jitwaqqaf għalkollox f’pazjenti li jiġu dijanjostikati b’ILD jew b’pulmonite, minbarra f’każ ta’ pulmonite relatata mar-radjazzjoni fl-ambjent awżiljarju, fejn trastuzumab emtansine għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal ≥ Grad 3 jew għal Grad 2 li ma tirrispondix għal trattament standard (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti bi qtugħ ta’ nifs waqt il-mistrieħ minħabba kumplikazzjonijiet ta’ tumur malinn avanzat, komorbiditajiet, u li jkunu qed jirċievu terapija ta’ radjazzjoni pulmonari fl-istess waqt jistgħu jkunu f’riskju akbar ta’ avvenimenti pulmonari.

*Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni*

Trattament b’trastuzumab emtansine ma ġiex studjat f’pazjenti li kellhom trastuzumab imwaqqaf b’mod permanenti minħabba reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRR - *infusion-related reactions*); mhux rakkomandat trattament għal dawn il-pazjenti. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, speċjalment matul l-ewwel infużjoni.

Kienu rappurtati reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (minħabba reħa ta’ cytokine), ikkaratterizzati minn wieħed jew aktar minn dawn is-sintomi li ġejjin: fwawar, tkexkix ta’ bard, deni, qtugħ ta’ nifs, pressjoni baxxa, tħarħir, bronkospażmu, u takikardija. B’mod ġenerali, dawn is-sintomi ma kinux severi (ara sezzjoni 4.8). Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, dawn ir-reazzjonijiet għaddew fuq medda ta’ diversi sigħat sa ġurnata wara li ntemmet l-infużjoni. F’pazjenti b’IRR severa, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm jgħaddu s-sinjali u s-sintomi. Kunsiderazzjoni ta’ trattament mill-ġdid għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni klinika tas-severità tar-reazzjoni. It-trattament għandu titwaqqaf b’mod permanenti f’każ ta’ reazzjoni relatata mal-infużjoni ta’ periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.2).

*Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva*

Trattament b’trastuzumab emtansine ma ġiex studjat f’pazjenti li kellhom trastuzumab imwaqqaf b’mod permanenti minħabba sensittività eċċessiva; trattamentb’trastuzumab emtansine mhux rakkomandat għal dawn il-pazjenti.

Il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib għal reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva/allerġiċi, li jista’ jkollhom l-istess preżentazzjoni klinika bħal IRR. Reazzjonijiet anafilattiċi serji kienu osservati fi studji kliniċi b’trastuzumab emtansine. Prodotti mediċinali għat-trattament ta’ reazzjonijiet bħal dawn, kif ukoll tagħmir ta’ emerġenza, għandhom ikunu disponibbli għall-użu immedjat. F’każ ta’ reazzjoni ta’ sensittività eċċessiva ġenwina (fejn is-severità tar-reazzjoni tiżdied b’infużjonijiet sussegwenti), trattament b’trastuzumab emtansine għandu jitwaqqaf b’mod permanenti.

*Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni*

Ekstravażazzjoni ta’ trastuzumab emtansine matul injezzjoni fil-vini tista’ tikkawża wġigħ lokali. B’mod eċċezzjonali, jistgħu jseħħu każijiet ta’ leżjonijiet severi fit-tessuti u nekrożi epidermali. Jekk isseħħ ekstravażazzjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf immedjatament u l-pazjent għandu jiġi eżaminat b’mod regolari peress li nekrożi tista’ sseħħ fi żmien jiem sa ġimgħat wara l-infużjoni.

*Eċċipjenti b’effett magħruf*

Din il-mediċina fiha 1.1 mg ta’ polysorbate 20 f’kull kunjett ta’ 100 mg u 1.7 mg ta’ polysorbate 20 f’kull kunjett ta’ 160 mg. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol ta’ sodium (23 mg) f’kull doża, jiġifieri huwa essenzjalment ‘mingħajr sodium’.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju formali ta’ interazzjoni.

Studji *in vitro* dwar il-metaboliżmu f’mikrosomi tal-fwied uman jissuġġerixxu li DM1, komponent ta’ trastuzumab emtansine, fil-biċċa l-kbira huwa metabolizzat minn CYP3A4 u, fi kwanità inqas, minn CYP3A5. Użu ta’ inibituri qawwija ta’ CYP3A4 (eż., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, u voriconazole) flimkien ma’ trastuzumab emtansine għandu jiġi evitat minħabba l-potenzjal ta’ żieda fl-esponiment għal DM1 u fit-tossiċità. Għandu jiġi kkunsidrat prodott mediċinali alternattiv bl-ebda potenzjal jew b’potenzjal żgħir ħafna li jinibixxi CYP3A4. Jekk użu fl-istess ħin ta’ inibituri qawwija ta’ CYP3A4 huwa inevitabbli, għandu jiġi kkunsidrat li t-trattament b’trastuzumab emtansine jiġi ttardjat sakemm l-inibituri qawwija ta’ CYP3A4 ikunu tneħħew miċ-ċirkolazzjoni (madwar 3 *half-lives* tal-eliminazzjoni tal-inibituri) meta possibbli. Jekk inibitur qawwi ta’ CYP3A4 jingħata fl-istess ħin u trattament b’trastuzumab emtansine ma jistax jiġi ttardjat, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt li jkunu qed jirċievu trastuzumab emtansine u għal 7 xhur wara l-aħħar doża ta’ trastuzumab emtansine. Pazjenti rġiel jew is-sieħba nisa tagħhom għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva wkoll.

Tqala

M’hemmx *data* dwar l-użu ta’ trastuzumab emtansine f’nisa tqal. Trastuzumab, komponent ta’ trastuzumab emtansine, jista’ jikkawża ħsara jew mewt tal-fetu meta jingħata lil mara tqila. Fl-ambjent ta’ wara t-tqegħid fis-suq, kienu rrappurtati każijiet ta’ nuqqas ta’ fluwidu amnjotiku, uħud assoċjati ma’ ipoplasija pulmonari fatali, f’nisa tqal li kienu qed jirċievu trastuzumab. Studji fuq l-annimali dwar maytansine, entità kimika relatata mill-qrib tal-istess klassi maytansinoid bħal DM1, jissuġġerixxu li DM1, il-komponent ċitotossiku li jinibixxi l-mikrotubuli ta’ trastuzumab emtansine, huwa mistenni li jkun teratoġeniku u potenzjalment embrijotossiku (ara sezzjoni 5.3).

L-għoti ta’ trastuzumab emtansine lil nisa tqal mhux rakkomandat u n-nisa għandhom ikunu infurmati bil-possibbiltà ta’ ħsara lill-fetu qabel ma joħorġu tqal. Nisa li joħorġu tqal għandhom jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom minnufih. Jekk mara tqila tkun ittrattata b’trastuzumab emtansine, hija rakkomandata sorveljanza mill-qrib minn tim multidixxiplinarju.

Treddigħ

Mhuwiex magħruf jekk trastuzumab emtansine jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Peress li ħafna prodotti mediċinali huma eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem u minħabba l-potenzjal ta’ reazzjonijiet avversi serji fi trabi li qed jiġu mreddgћin, in-nisa għandhom iwaqqfu t-treddigħ qabel jinbeda trattament b’trastuzumab emtansine. In-nisa jistgħu jibdew it-treddigħ 7 xhur wara li jintemm it-trattament.

Fertilità

Ma sarux studji dwar it-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp b’trastuzumab emtansine.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Trastuzumab emtansine għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Is-sinifikat ta’ reazzjonijiet avversi rrappurtati bħal għeja, uġigħ ta’ ras, sturdament u vista mċajpra fuq il-ħila biex issuq jew tħaddem magni mhux magħruf. Pazjenti li jkollhom reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (fwawar, sirdat, deni, qtugħ ta’ nifs, pressjoni baxxa, tħarħir, bronkospażmu u takikardija) għandhom jiġu avżati biex ma jsuqux u ma jħaddmux magni qabel is-sintomi jbattu.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta’ trastuzumab emtansine kienet evalwata f’2 611‑il pazjent b’kanċer tas-sider fi studji kliniċi. F’din il-popolazzjoni ta’ pazjenti:

* l-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina (ADRs - *adverse drug reactions*) serji komuni (> 0.5% tal-pazjenti) kienu emorraġija, deni, tromboċitopenija, qtugħ ta’ nifs, uġigħ addominali, uġigħ muskoluskeletriku, u rimettar.
* l-aktar ADRs komuni (≥ 25%) b’trastuzumab emtansine kienu dardir, għeja, uġigħ muskoluskeletriku, emorraġija, uġigħ ta’ ras, żieda fit-transaminases, tromboċitopenija, u newropatija periferali. Il-maġġoranza tal-ADRs irrappurtati kellhom severità ta’ Grad 1 jew 2.
* l-aktar ADRs komuni ta’ Grad ≥ 3 skont il-Kriterji ta’ Terminoloġija Komuni ta’ Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI-CTCAE - *National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (> 2%) kienu tromboċitopenija, żieda fit-transaminases, anemija, newtropenija, għeja u ipokalimja.

Lista f’tabella ta’ reazzjonijiet avversi

L-ADRs f’2 611‑il pazjent ittrattati b’trastuzumab emtansine huma ppreżentati f’Tabella 3. L-ADRs huma elenkati taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC - *system organ class*) MedDRA u l-kategoriji ta’ frekwenza. Il-kategoriji ta’ frekwenza huma definiti bħala komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000), rari ħafna (< 1/10 000) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F’kull sezzjoni ta’ frekwenza u SOC, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji mniżżla l-ewwel. L-ADRs kienu rrappurtati bl-użu ta’ NCI-CTCAE għall-valutazzjoni tat-tossiċità.

**Tabella 3 Lista f’tabella tal-ADRs f’pazjenti ttrattati b’trastuzumab emtansine fi studji kliniċi**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

| **Klassi tas-Sistemi u tal-Organi** | **Frekwenza** | **Reazzjonijiet avversi** |
| --- | --- | --- |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | Komuni ħafna | Infezzjoni fl-apparat tal-awrina |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | Komuni ħafna | Tromboċitopenija, Anemija |
| Komuni | Newtropenija, Lewkopenija |
| Disturbi fis-sistema immuni | Komuni | Sensittività eċċessiva għall-mediċina |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Komuni | Ipokalimja |
| Disturbi psikjatriċi | Komuni ħafna | Insomnija |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Komuni ħafna | Newropatija periferali, Uġigħ ta’ ras |
| Komuni | Sturdament, Disġewżja, Indeboliment fil-memorja |
| Disturbi fl-għajnejn | Komuni | Għajn tinħass xotta, Konġuntivite, Vista mċajpra, Żieda ta’ dmugħ |
| Disturbi fil-qalb | Komuni | Disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug |
| Disturbi vaskulari | Komuni ħafna | Emorraġija |
| Komuni | Pressjoni għolja |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Komuni ħafna | Epistassi, Sogħla, Qtugħ ta’ nifs |
| Mhux komuni | Pulmonite (ILD) |
| Disturbi gastrointestinali | Komuni ħafna | Stomatite, Dijarea, Rimettar, Dardir, Stitikezza, Ħalq xott, Uġigħ addominali |
| Komuni | Dispepsja, Fsada mill-ħanek |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara | Komuni ħafna | Żieda fit-transaminases |
| Komuni | Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm, Żieda fil-bilirubin fid-demm |
| Mhux komuni | Tossiċità tal-fwied, Iperplasija riġenerattiva nodulari, Pressjoni portali għolja |
| Rari | Insuffiċjenza tal-fwied |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | Komuni | Raxx, Ħakk, Alopeċja, Disturb fid-dwiefer, Sindrome ta’ eritrodisestesija palmari-plantari, Urtikarja |
| Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi | Komuni ħafna | Uġigħ muskoluskeletriku, Artralġja, Mijalġja |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Komuni ħafna | Għeja, Deni, Astenja |
| Komuni | Edima periferali, Sirdat |
| Mhux komuni | Ekstravażazzjoni fis-sit tal-injezzjoni |
| Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura | Komuni | Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni |
| Mhux komuni | Pulmonite relatata mar-radjazzjoni |

It-Tabella 3 turi *data* miġbura mill-perjodu globali tat-trattament fl-istudji dwar MBC (N = 1871; in-numru medjan ta’ ċikli ta’ trastuzumab emtansine kien ta’ 10) u f’KATHERINE (N = 740; in-numru medjan ta’ ċikli kien ta’ 14).

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

*Tromboċitopenija*

Tromboċitopenija jew tnaqqis fl-għadd ta’ plejtlits kienu rrappurtati f’24.9% tal-pazjenti fl-istudji kliniċi dwar MBC bi trastuzumab emtansine u kienet l-aktar reazzjoni avversa komuni li wasslet għal waqfien tat-trattament (2.6%). Tromboċitopenija kienet irrappurtata fi 28.6% tal-pazjenti fl-istudji kliniċi dwar EBC bi trastuzumab emtansine u kienet l-aktar reazzjoni avversa komuni rrappurtata għall-gradi kollha u l-gradi ta’ ≥ 3, kif ukoll l-aktar reazzjoni avversa komuni li wasslet għal waqfien tat-trattament (4.2%), interruzzjonijiet tad-doża, u tnaqqis fid-doża. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom avvenimenti ta’ Grad 1 jew 2 (≥ 50 000/mm3), bl-aktar punt baxx iseħħ sal-jum 8 u ġeneralment tjiebu għal Grad 0 jew 1 (≥ 75 000/mm3) sad-doża skedata ta’ wara. Fi studji kliniċi, l-inċidenza u s-severità ta’ tromboċitopenija kienu ogħla f’pazjenti Asjatiċi. Indipendenti mir-razza, l-inċidenza ta’ avvenimenti ta’ Grad 3 jew 4 (< 50 000/mm3) kienet ta’ 8.7% f’pazjenti b’MBC ittrattati bi trastuzumab emtansine u 5.7% f’pazjenti b’EBC. Għall-modifikazzjonijiet fid-doża f’każ ta’ tromboċitopenija, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

*Emorraġija*

Avvenimenti emorraġiċi kienu rrappurtati f’34.8% tal-pazjenti fl-istudji kliniċi dwar MBC bi trastuzumab emtansine u l-inċidenza ta’ avvenimenti emorraġiċi severi (Grad ≥ 3) seħħet fi 2.2%. Avvenimenti emorraġiċi kienu rrappurtati f’29.2% tal-pazjenti b’EBC u l-inċidenza ta’ avvenimenti emorraġiċi severi (Grad ≥ 3) kienet ta’ 0.4%, inkluż avveniment wieħed ta’ Grad 5. F’xi wħud mill-każijiet osservati l-pazjenti kellhom tromboċitopenija, jew kienu qegħdin jirċievu wkoll terapija kontra l-koagulazzjoni tad-demm jew terapija kontra l-plejtlits; f’oħrajn ma kien hemm l-ebda fattur ta’ riskju addizzjonali magħruf. Kienu osservati każijiet ta’ avvenimenti ta’ fsada b’riżultat fatali kemm f’MBC kif ukoll f’EBC.

*Żieda fit-transaminases (AST/ALT)*

Żieda fit-transaminases fis-serum (Grad 1‑4) kienet osservata waqt trattament b’trastuzumab emtansine fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 4.4). Elevazzjonijiet tat-transaminase ġeneralment kienu temporanji. Kien osservat effett kumulattiv ta’ trastuzumab emtansine fuq it-transaminases, u ġeneralment dan għadda meta twaqqaf it-trattament. Żieda fit-transaminases kienet irrappurtata f’24.2% tal-pazjenti fl-istudji kliniċi dwar MBC. Żidiet ta’ Grad 3 jew 4 f’AST u ALT kienu rrappurtati f’4.2% u 2.7% tal-pazjenti b’MBC rispettivament u normalment seħħew fiċ-ċikli bikrija tat-trattament (1‑6). Żieda fit-transaminases kienet irrappurtata fi 32.6% tal-pazjenti b’EBC. Żidiet fit-transaminases ta’ Grad 3 u 4 kienu rrappurtati f’1.6% tal-pazjenti b’EBC. B’mod ġenerali, avvenimenti epatiċi ta’ Grad ≥ 3 ma kinux assoċjati ma’ riżultat kliniku fqir; valuri sussegwenti minn visti ta’ wara kellhom tendenza li juru titjib għall-firxa li tippermetti lill-pazjent biex jibqa’ fuq l-istudju u jkompli jirċievi t-trattament tal-istudju bl-istess doża jew b’doża mnaqqsa. Ma kinitx osservata relazzjoni bejn l-esponiment għal trastuzumab emtansine (AUC), il-konċentrazzjoni massima ta’ trastuzumab emtansine fis-serum (Cmax), l-esponiment totali għal trastuzumab (AUC), jew C max ta’ DM1 u żidiet fit-transaminase. Għall-modifikazzjonijiet fid-doża f’każ ta’ żieda fit-transaminases, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

*Disfunzjoni* *tal-ventrikolu tax-xellug*

Disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug kienet irrappurtata fi 2.2% tal-pazjenti b’MBC fl-istudji kliniċi dwar MBC b’trastuzumab emtansine. Il-maġġoranza tal-avvenimenti kienu tnaqqis ta’ Grad 1 jew 2 bla sintomi fl-LVEF. Avvenimenti ta’ Grad 3 jew 4 kienu rrappurtati f’0.4% tal-pazjenti b’MBC. Fi studju ta’ osservazzjoni (BO39807), madwar 22% (7 minn 32) tal-pazjenti b’MBC li bdew trastuzumab emtansine b’LVEF ta’ 40-49% fil-linja bażi, kellhom tnaqqis fl-LVEF ta’ > 10% mil-linja bażi u/jew CHF; ħafna minn dawn il-pazjenti kellhom fatturi ta’ riskju kardjovaskulari oħrajn. Disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug seħħet fi 3.0% tal-pazjenti b’EBC, bi Grad 3 f’0.5% tal-pazjenti, u l-ebda avveniment ta’ grad ogħla. Għall-modifikazzjonijiet fid-doża f’każ ta’ tnaqqis fl-LVEF, ara Tabella 2 f’sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.4.

*Newropatija periferali*

Newropatija periferali, l-aktar bħala Grad 1 u fil-biċca l-kbira sensorjali, kienet irrappurtata fi studji kliniċi ta’ trastuzumab emtansine. F’pazjenti b’MBC, l-inċidenza globali ta’ newropatija periferali kienet ta’ 29.0% u 8.6% għal Grad ≥ 2. F’pazjenti b’EBC, l-inċidenza globali kienet ta’ 32.0% u 10.1% għal Grad ≥ 2.

*Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni*

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma kkaratterizzati minn wieħed jew aktar mis-sintomi li ġejjin: fwawar, sirdat, deni, qtugħ ta’ nifs, pressjoni baxxa, tħarħir, bronkospażmu u takikardija. Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni kienu rrappurtati f’4.0% tal-pazjenti fl-istudji kliniċi dwar MBC b’trastuzumab emtansine, b’rapport ta’ sitt avvenimenti ta’ Grad 3 u bl-ebda rapport ta’ avvenimenti ta’ Grad 4. Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni kienu rrappurtati f’1.6% tal-pazjenti b’EBC, bl-ebda rapport ta’ avvenimenti ta’ Grad 3 jew 4. Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni għaddew fuq medda ta’ diversi sigħat sa ġurnata wara li ntemmet l-infużjoni. Ma kinitx osservata relazzjoni mad-doża fl-istudji kliniċi. Għall-modifikazzjonijiet fid-doża f’każ ta’ reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

*Reazzjonijiet* *ta’ sensittività eċċessiva*

Sensittività eċċessiva kienet irrappurtata fi 2.6% tal-pazjenti fl-istudji kliniċi dwar MBC b’trastuzumab emtansine, b’rapport ta’ avveniment wieħed ta’ Grad 3 u wieħed ta’ Grad 4. Sensittività eċċessiva kienet irrappurtata fi 2.7% tal-pazjenti b’EBC, bi Grad 3 f’0.4% tal-pazjenti u l-ebda avveniment ta’ grad ogħla. B’mod ġenerali, il-maġġoranza tar-reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva kienu ta’ severità ħafifa jew moderata u għaddew permezz ta’ trattament. Għall-modifikazzjonijiet fid-doża f’każ ta’ reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

*Immunoġeniċità*

Bħal fil-każ tal-proteini terapewtiċi kollha, hemm il-potenzjal ta’ rispons immuni għal trastuzumab emtansine. Total ta’ 1 243 pazjent minn seba’ studji kliniċi kienu ttestjati f’punti ta’ żmien multipli għal risponsi tal-antikorpi kontra l-mediċina (ADA - *anti-drug antibody*) għal trastuzumab emtansine. Wara d-dożaġġ ta’ trastuzumab emtansine, 5.1% (64/1 243) tal-pazjenti kellhom test pożittiv għall-antikorpi kontra trastuzumab emtansine f’punt ta’ żmien wieħed jew aktar wara d-doża. Fl-istudji ta’ Fażi I u Fażi II, 6.4% (24/376) tal-pazjenti kellhom test pożittiv għall-antikorpi kontra trastuzumab emtansine. Fl-istudju EMILIA (TDM4370g/BO21977), 5.2% (24/466) tal-pazjenti kellhom test pożittiv għall-antikorpi kontra trastuzumab emtansine, li 13 minnhom kienu pożittivi wkoll għal antikorpi newtralizzanti. Fl-istudju KATHERINE (BO27938), 4.0% (16/401) tal-pazjenti kellhom test pożittiv għall-antikorpi kontra trastuzumab emtansine, li 5 minnhom kienu pożittivi wkoll għal antikorpi newtralizzanti. Minħabba l-okkorrenza baxxa ta’ antikorpi kontra l-mediċina, l-effett ta’ dawn l-antikorpi fuq il-farmakokinetika, il-farmakodinamika, is-sigurtà, u/jew l-effettività ta’ trastuzumab emtansine mhuwiex magħruf.

*Ekstravażazzjoni*

Reazzjonijiet sekondarji għal ekstravażazzjoni kienu osservati fi studji kliniċi b’trastuzumab emtansine. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment kienu ħfief jew moderati u kienu jikkonsistu minn eritema, tenerezza, irritazzjoni tal-ġilda, uġigħ, jew nefħa fis-sit tal-infużjoni. Dawn ir-reazzjonijiet kienu osservati b’mod aktar frekwenti fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni. Fl-ambjent ta’ wara t-tqegħid fis-suq, każijiet ta’ ħsara jew nekrożi epidermali wara ekstravażazzjoni ġew osservati b’mod eċċezzjonali fi żmien jiem sa ġimgħat wara l-infużjoni. Trattament speċifiku għall-ekstravażazzjoni ta’ trastuzumab emtansine mhux magħruf bħalissa (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet tal-laboratorju

It-Tabelli 4 u 5 juru anormalitajiet tal-laboratorju osservati f’pazjenti ttrattati b’trastuzumab emtansine fl-istudju kliniku TDM4370g/BO21977/EMILIA u l-istudju BO27938/KATHERINE.

**Tabella 4 Anormalitajiet tal-laboratorju osservati f’pazjenti ttrattati b’trastuzumab emtansine fl-istudju** **TDM4370g/BO21977/EMILIA**

|  |  |
| --- | --- |
| **Parametru** | **Trastuzumab emtansine (N = 490)** |
| **Gradi kollha (%)** | **Grad 3 (%)** | **Grad 4 (%)** |
| **Epatiċi** |
| Żieda fil-bilirubin | 21 | < 1 | 0 |
| Żieda f’AST | 98 | 8 | < 1 |
| Żieda f’ALT | 82 | 5 | < 1 |
| **Ematoloġiċi** |
| Tnaqqis fl-għadd ta’ plejtlits | 85 | 14 | 3 |
| Tnaqqis fl-emoglobina | 63 | 5 | 1 |
| Tnaqqis fin-newtrofili | 41 | 4 | < 1 |
| **Potassium** |
| Tnaqqis fil-potassium | 35 | 3 | < 1 |

**Tabella 5 Anormalitajiet tal-laboratorju osservati f’pazjenti ttrattati bi trastuzumab emtansine fl-istudju BO27938/KATHERINE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Parametru** | **Trastuzumab emtansine (N = 740)** |
| **Il-Gradi kollha %** | **Grad 3 (%)** | **Grad 4 (%)** |
| **Epatiku** |
| Żieda fil-bilirubin | 11 | 0 | 0 |
| Żieda fl-AST | 79 | < 1 | 0 |
| Żieda fl-ALT | 55 | < 1 | 0 |
| **Ematoloġiku** |
| Tnaqqis fl-għadd ta’ plejtlits | 51 | 4 | 2 |
| Tnaqqis fl-emoglobina | 31 | 1 | 0 |
| Tnaqqis fin-newtrofili | 24 | 1 | 0 |
| **Potassium** |
| Tnaqqis fil-potassium | 26 | 2 | < 1 |

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Doża eċċessiva**

M’hemm l-ebda antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta’ trastuzumab emtansine. F’każ ta’ doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta’ reazzjonijiet avversi u għandu jinbeda trattament xierqa għas-sintomi. Każijiet ta’ doża eċċessiva kienu rrappurtati b’trattament ta’ trastuzumab emtansine, il-biċċa l-kbira assoċjati ma’ tromboċitopenija, u kien hemm każ wieħed ta’ mewt. Fil-każ fatali, il-pazjent irċieva b’mod żbaljat trastuzumab emtansine 6 mg/kg u miet madwar 3 ġimgħat wara d-doża eċċessiva; ma kinitx stabbilita relazzjoni kawżali ma’ trastuzumab emtansine.

**5.** **PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi u immunomodulanti, sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati ta’ antikorp u mediċina, inibituri ta’ HER2, Kodiċi ATC: L01FD03

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Kadcyla, trastuzumab emtansine, huwa konjugat ta’ antikorp u mediċina li jimmira HER-2, li fih l-IgG1 umanizzat kontra HER2, trastuzumab, marbut b’mod kovalenti mal-inibitur tal-mikrotubuli DM1 (derivattiv ta’ maytansine) permezz tal-molekula stabbli li teħel ma’ thioether, MCC (4‑[N‑maleimidomethyl] cyclohexane‑1‑carboxylate). Emtansine jirreferi għall-kumpless MCC-DM1. Medja ta’ 3.5 molekuli ta’ DM1 huma kkonjugati għal kull molekula ta’ trastuzumab.

Il-konjugazzjoni ta’ DM1 ma’ trastuzumab tagħti selettività lis-sustanza ċitotossika għal ċelluli tat-tumur li jagħmlu ammont eċċessiv ta’ HER2, u b’hekk tiżdied il-kunsinna intraċellulari ta’ DM1 direttament għal ċelluli malinni. Meta jeħel ma’ HER2, trastuzumab emtansine jgħaddi minn internalizzazzjoni medjata mir-riċettur u wara dan degradazzjoni mil-lisosomi, li twassal għal reħa ta’ kataboliti ċitotossiċi li fihom DM1 (primarjament lysine-MCC-DM1).

Trastuzumab emtansine għandu l-mekkaniżmi ta’ azzjoni ta’ trastuzumab kif ukoll ta’ DM1:

* Trastuzumab emtansine, bħal trastuzumab, jeħel mad-dominju IV tad-dominju ekstraċellulari (ECD - *extracellular domain*) ta’ HER2, kif ukoll mar-riċetturi Fcγ u l-kompliment C1q. Barra dan, trastuzumab emtansine, bħal trastuzumab, jinibixxi r-reħa ta’ HER2 ECD, jinibixxi s-sinjali permezz tar-rotta phosphatidylinositol 3‑kinase (PI3‑K), u jimmedja ċitotossiċità medjata miċ-ċellula dipendenti mill-antikorpi (ADCC - *antibody‑dependent cell‑mediated cytotoxicity*) f’ċelluli umani tal-kanċer tas-sider li jagħmlu ammont eċċessiv HER2.
* DM1, il-komponent ċitotossiku ta’ trastuzumab emtansine, jeħel ma’ tubulin. Billi jinibixxi l-polimerizzazzjoni ta’ tubulin, kemm DM1 kif ukoll trastuzumab emtansine jġiegħlu liċ-ċelluli jeħlu fil-fażi G2/M taċ-ċiklu taċ-ċellula, u fl-aħħar dan iwassal għall-mewt apoptotiku taċ-ċelluli. Riżultati minn testijiet ċitotossiċi *in vitro* juru li DM1 huwa 20‑200 darba aktar potenti minn taxanes u vinca alkaloids.
* Il-molekula li teħel, MCC hija ddisinjata biex tillimita r-reħa sistemika u żżid il-kunsinna mmirata ta’ DM1, kif muri mis-sejba ta’ livelli baxxi ħafna ta’ DM1 ħieles fil-plażma.

Effikaċja klinika

*Kanċer Bikri tas-Sider*

*BO27938 (KATHERINE)*

BO27938 (KATHERINE) kienet prova *randomised*, b’aktar minn ċentru wieħed u *open‑label* ta’ 1,486 pazjent b’kanċer bikri tas-sider pożittiv għal HER2 b’tumur invażiv residwu (pazjenti li ma kinux kisbu rispons sħiħ patoloġiku (pCR - *pathological complete response*) fis-sider u/jew fil-glandoli limfatiċi tal-abt wara tlestija ta’ terapija sistemika ta’ qabel il-kirurġija li kienet tinkludi kimoterapija u terapija mmirata lejn HER2. Il-pazjenti setgħu rċevew aktar minn terapija waħda mmirata lejn HER2. Il-pazjenti rċevew radjuterapija u/jew terapija ormonali flimkien mat-trattament tal-istudju skont il-linji gwida lokali. Kienu meħtieġa kampjuni tat-tumur tas-sider biex juru espressjoni żejda ta’ HER2 iddefinita bħala proporzjon ta’ amplifikazzjoni ta’ IHC jew ISH ta’ 3+ ≥ 2.0 iddeterminat f’laboratorju ċentrali. Il-pazjenti kienu *randomised* (1:1) biex jirċievu trastuzumab jew trastuzumab emtansine. *Randomisation* kienet stratifikata skont l-istadju kliniku fil-preżentazzjoni (tista’ ssir kirurġija vs. ma tistax issir kirurġija), l-istat tar-riċettur tal-ormon, it-terapija mmirata lejn HER2 ta’ qabel il-kirurġija (trastuzumab, trastuzumab flimkien ma’ sustanza/i addizzjonali mmirati lejn HER2), u l-istat patoloġiku tal-glandoli evalwati wara t-terapija ta’ qabel il-kirurġija.

Trastuzumab emtansine ngħata fil-vini b’doża ta’ 3.6 mg/kg fil-Jum 1 ta’ ċiklu ta’ 21 jum. Trastuzumab ingħata fil-vini b’doża ta’ 6 mg/kg fil-Jum 1 ta’ ċiklu ta’ 21 jum. Il-pazjenti kienu ttrattati bi trastuzumab emtansine jew trastuzumab għal total ta’ 14‑il ċiklu sakemm ma kienx hemm rikorrenza tal-marda, irtirar tal-kunsens, jew tossiċità mhux aċċettabbli, skont liema seħħet l-ewwel. Il-pazjenti li waqqfu trastuzumab emtansine setgħu jkomplu t-tul tat-trattament tal-istudju maħsub tagħhom sa 14‑il ċiklu ta’ terapija mmirata lejn HER2 bi trastuzumab jekk kien xieraq abbażi ta’ kunsiderazzjonijiet tat-tossiċità u d-diskrezzjoni tal-investigatur.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja tal-istudju kien Sopravivenza Mingħajr Marda Invażiva (IDFS - *Invasive Disease-Free Survival*). IDFS kienet iddefinita bħala ż-żmien mid-data ta’ *randomisation* sal-ewwel okkorrenza ta’ rikorrenza tat-tumur tas-sider invażiv ipsilaterali, rikorrenza ta’ kanċer tas-sider invażiv lokali jew reġjonali ipsilaterali, rikorrenza distanti, kanċer tas-sider invażiv kontralaterali, jew mewt minn kwalunkwe kawża. Punti finali addizzjonali kienu jinkludu IDFS inklużi t-tieni kanċer primarju mhux tas-sider, sopravivenza mingħajr marda (DFS - *disease-free survival*), sopravivenza globali (OS - *overall survival*), u intervall mingħajr rikorrenza distanti (DRFI - *distant recurrence-free interval*).

Id-demografika tal-pazjenti u l-karatteristiċi tat-tumur fil-linja bażi kienu bbilanċjati bejn il-gruppi ta’ trattament. L-età medjana kienet ta’ madwar 49 sena (medda 23-80 sena), 72.8% kienu Bojod, 8.7% kienu Asjatiċi u 2.7% kienu Suwed jew Amerikani Afrikani. Il-pazjenti kollha minbarra 5 kienu nisa; 3 irġiel kienu inklużi fil-grupp ta’ trastuzumab u 2 fil-grupp ta’ trastuzumab emtansine. 22.5 fil-mija tal-pazjenti kienu rreġistrati fl-Amerika ta’ Fuq, 54.2% fl-Ewropa u 23.3% madwar il-kumplament tad-dinja. Karatteristiċi pronostiċi tat-tumur li jinkludu stat tar-riċettur tal-ormon (pożittiv: 72.3%, negattiv: 27.7%), stadju kliniku fil-preżentazzjoni (ma tistax issir kirurġija: 25.3%, tista’ ssir kirurġija: 74.8%) u stat patoloġiku tal-glandoli wara terapija ta’ qabel il-kirurġija (glandoli b’test pożittiv: 46.4%, glandoli b’test negattiv jew li ma ġewx evalwati: 53.6%) kienu simili fil-gruppi tal-istudju.

Il-maġġoranza tal-pazjenti (76.9%) kienu rċevew kors ta’ kimoterapija neoawżiljarju li fih anthracycline. 19.5% tal-pazjenti kienu rċevew sustanza oħra mmirata lejn HER2 flimkien ma’ trastuzumab bħala komponent ta’ terapija neoawżiljarja; 93.8% ta’ dawn il-pazjenti rċevew pertuzumab. Il-pazjenti kollha kienu rċevew taxanes bħala parti mill-kimoterapija neoawżiljarja.

Fiż-żmien tal-analiżi primarja, ġie osservat titjib statistikament sinifikanti fl-IDFS f’pazjenti li rċevew trastuzumab emtansine meta mqabbel ma’ trastuzumab, ara t-Tabella 6.

L-analiżi deskrittiva finali ta’ IDFS twettqet meta kienu ġew osservati 385 avveniment ta’ IDFS u wriet riżultati li huma konsistenti mal-analiżi primarja (HR = 0.54, CI ta’ 95%: 0.44 – 0.66), ara l-Figura 1. It-tieni analiżi interim ta’ OS twettqet wara segwitu medjan ta’ 101 xahar u wriet titjib statistikament sinifikanti fl-OS f’pazjenti li rċevew trastuzumab emtansine meta mqabbel ma’ trastuzumab (HR mhux stratifikat = 0.66, CI ta’ 95%: 0.51 – 0.87, p = 0.0027). Ara t-Tabella 6 u l-Figura 2.

Tabella 6 Sommarju tal-effikaċja mill-istudju BO27938 (KATHERINE)

|  | **Trastuzumab** **N = 743** | **Trastuzumab Emtansine****N = 743** |
| --- | --- | --- |
| ***Punt Finali Primarju*** |  |
| **Sopravivenza Mingħajr Marda Invażiva (IDFS - *Invasive Disease-Free Survival*) 1,3** |  |
| Numru (%) ta’ pazjenti b’avveniment | 165 (22.2%) | 91 (12.2%) |
| HR [CI ta’ 95%] | 0.50 [0.39, 0.64] |
| valur p (test *Log-Rank*, mhux stratifikat) | < 0.0001 |
| rata ta’ 3 snin mingħajr avveniment2,% [CI ta’ 95%]  | 77.02 [73.78, 80.26] | 88.27 [85.81, 90.72] |
| ***Punti Finali Sekondarji 3*** |  |
| **Sopravivenza Globali (OS - *Overall Survival*) 4** |  |
| Numru (%) ta’ pazjenti b’avveniment | 126 (17.0%) | 89 (12.0%) |
| HR [CI ta’ 95%] | 0.66 [0.51, 0.87] |
| valur p (test *Log-Rank*, mhux stratifikat) | 0.0027 |
| rata ta’ sopravivenza ta’ 7 snin2,% [CI ta’ 95%] | 84.4 [81.58, 87.16] | 89.1 [86.71, 91.42] |
| **IDFS** **li tinkludi t-tieni kanċer primarju mhux tas-sider1,5** |  |
| Numru (%) ta’ pazjenti b’avveniment  | 167 (22.5%) | 95 (12.8%) |
| HR [CI ta’ 95%] | 0.51 [0.40, 0.66] |
| valur p (test *Log-Rank*, mhux stratifikat) | < 0.0001 |
| rata ta’ 3 snin mingħajr avveniment2,% [CI ta’ 95%]  | 76.9 [73.65, 80.14] | 87.7 [85.18, 90.18] |
| **Sopravivenza Mingħajr Marda (DFS - *Disease-Free Survival*) 1,5** |  |
| Numru (%) ta’ pazjenti b’avveniment | 167 (22.5%) | 98 (13.2%) |
| HR [CI ta’ 95%] | 0.53 [0.41, 0.68] |
| valur p (test *Log-Rank*, mhux stratifikat) | < 0.0001 |
| rata ta’ 3 snin mingħajr avveniment2,% [CI ta’ 95%] | 76.9 [73.65, 80.14] | 87.41 [84.88, 89.93] |
| **Intervall mingħajr rikorrenza distanti (DRFI - *Distant recurrence-free interval*) 1,5** |  |
| Numru (%) ta’ pazjenti b’avveniment | 121 (16.3%) | 78 (10.5%) |
| HR [CI ta’ 95%] | 0.60 [0.45, 0.79] |
| valur p (test *Log-Rank*, mhux stratifikat) | 0.0003 |
| rata ta’ 3 snin mingħajr avveniment2,% [CI ta’ 95%] | 83.0 [80.10, 85.92] | 89.7 [87.37, 92.01] |

**Tifsira tat-tqassir (Tabella 6):** HR: *Hazard Ratio* (Proporzjon ta’ Periklu); CI: *Confidence Intervals* (Intervalli ta’ Kunfidenza),

1. *Data* mill-analiżi primarja

2. Rata ta’ 3 snin mingħajr avveniment u rata ta’ sopravivenza ta’ 7 snin idderivati minn stimi Kaplan-Meier

3. Ittestjar ġerarkiku applikat għal IDFS u OS

4. *Data* mit-tieni analiżi interim ta’ OS

5. Dawn il-punti finali sekondarji ma kinux aġġustati għal multipliċità

**Figura 1 Kurva Kaplan-Meier ta’ Sopravivenza Mingħajr Marda Invażiva f’KATHERINE (Analiżi Aġġornata)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Trastuzumab****(N = 743)** | **Trastuzumab Emtansine****(N=743)** |
| Rata ta’ 7 Snin Mingħajr Avveniment ta’ IDFS | 67.1% | 80.8% |

**Trastuzumab Emtansine**

**Trastuzumab**

Pazjenti b’avveniment ta’ IDFS

Pazjenti ċċensurati

Pazjenti b’avveniment ta’ IDFS

Pazjenti ċċensurati

**Żmien (xhur)**

Iċċensurati

Trastuzumab Emtansine (N=743)

Trastuzumab (N=743)

1.0

0.8

0.6

0.4

0.2

0.0

**Nru ta’ pazjenti f’riskju**

**Proporzjon mingħajr avveniment**

**Figura 2 Kurva Kaplan-Meier ta’ Sopravivenza Globali f’KATHERINE (Analiżi Aġġornata)**

**Nru ta’ pazjenti f’riskju**

Pazjenti ċċensurati

Pazjenti b’avveniment ta’ IDFS

Pazjenti ċċensurati

Pazjenti b’avveniment ta’ IDFS

Iċċensurati

Trastuzumab Emtansine (N=743)

Trastuzumab (N=743)

**Trastuzumab Emtansine**

**Trastuzumab**

**Żmien (xhur)**

0.0

0.2

0.4

0.6

0.8

1.0

**Proporzjon mingħajr avveniment**

F’KATHERINE, benefiċċju konsistenti tat-trattament ta’ trastuzumab emtansine għal IDFS ġie osservat fis-sottogruppi speċifikati minn qabel kollha li ġew evalwati, u dan jappoġġa r-riżultat globali.

*Kanċer Metastatiku tas-Sider*

*TDM4370g/BO21977(EMILIA)*

Twettaq studju kliniku ta’ Fażi III, randomised, multiċentriku, internazzjonali u open‑label fuq pazjenti b’kanċer tas-sider avanzat lokalment (LABC - *locally advanced breast cancer*), li ma jistax jitneħħa jew MBC pożittivi għal HER2 li kienu rċevew terapija minn qabel ibbażata fuq taxane u trastuzumab, inkluż pazjenti li rċevew terapija minn qabel b’trastuzumab u taxane fl-ambjent awżiljari u li rkadew matul jew fi żmien sitt xhur wara li lestew it-terapija awżiljarja. Pazjenti bi Stat ta’ Ħila (PS - *Performance Status*) tal-Grupp tal-Onkoloġija tal-Kooperattiva tal-Lvant (ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*) ta’ 0 jew 1 biss kienu eliġibbli. Qabel ir-reġistrazzjoni, kien meħtieġ li l-kampjuni tat-tumur tas-sider jiġu kkonfermati ċentralment għal stat pożittiv għal HER2 definit bħala punteġġ ta’ 3 + permezz ta’ IHC jew amplifikazzjoni tal-ġene permezz ta’ ISH. Il-karatteristiċi fil-linja bażi tal-pazjent u tat-tumur kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta’ trattament. Pazjenti b’metastasi fil-moħħ ittrattati kienu eliġibbli biex jiġu rreġistrati jekk dawn ma kinux jeħtieġu terapija għall-kontroll tas-sintomi. Għall-pazjenti randomised għal trastuzumab emtansine, l-età medjana kienet ta’ 53 sena, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu nisa (99.8%), il-maġġoranza kienu Kawkasi (72%), u 57% kellhom marda pożittiva għar-riċettur tal-oestroġen u/jew tal-progesterone. L-istudju qabbel is-sigurtà u l-effikaċja ta’ trastuzumab emtansine ma’ dawk ta’ lapatinib flimkien ma’ capecitabine. Total ta’ 991 pazjent kienu randomised għal trastuzumab emtansine jew għal lapatinib flimkien ma’ capecitabine kif ġej:

* Grupp ta’ trastuzumab emtansine: trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg fil-vini fuq 30‑90 minuta f’Jum 1 ta’ ċiklu ta’ 21 ġurnata
* Grupp ta’ kontroll (lapatinib flimkien ma’ capecitabine): lapatinib 1 250 mg/jum mill-ħalq darba kuljum ta’ ċiklu ta’ 21 ġurnata flimkien ma’ capecitabine 1 000 mg/m2 mill-ħalq darbtejn kuljum f’Jum 1‑14 ta’ ċiklu ta’ 21 ġurnata

Il-punti finali koprimarji tal-effikaċja tal-istudju kienu sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression‑free survival*) kif evalwata minn kumitat ta’ analiżi indipendenti (IRC - *independent review committee*) u sopravivenza globali (OS - *overall survival*) (ara Tabella 7 u Figuri 3 sa 4).

Iż-żmien sal-progressjoni tas-sintomi, kif definit minn tnaqqis ta’ 5 punti fil-punteġġ derivat mill-kwestjonarju tas-sottoskala tal-Indiċi tar-Riżultat mill-Provi-tas-Sider (TOI‑B - *Trials Outcome Index‑Breast*) tal-Valutazzjoni Funzjonali tal-Kwalità tal-Ħajja tat-Terapija tal-Kanċer-tas-Sider (FACT‑B QoL - *Functional Assessment of Cancer Therapy‑Breast Quality of Life*) kien evalwat ukoll matul l-istudju kliniku. Bidla ta’ 5 punti fit-TOI‑B hija meqjusa klinikament sinifikanti. Kadcyla ittardja iż-żmien meta l-pazjenti rrappurtaw progressjoni tas-sintomi għal 7.1 xhur meta mqabbel ma’ 4.6 xhur għall-grupp tal-kontroll (Proporzjon ta’ Periklu 0.796 (0.667, 0.951); valur p 0.0121). Id-*data* hija minn studju *open-label* u ma jistgħux jittieħdu konklużjonijiet definiti.

**Tabella 7** **Sommarju tal-effikaċja minn studju TDM4370g/BO21977 (EMILIA)**

|  | **Lapatinib + Capecitabine** **n = 496** | **Trastuzumab emtansine****n = 495** |
| --- | --- | --- |
| **Punti finali primarji**  |
| **Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) evalwata minn IRC**  |  |
| Numru (%) ta’ pazjenti b’avveniment | 304 (61.3%)  | 265 (53.5%)  |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | 6.4  | 9.6  |
| Proporzjon ta’ periklu (stratifikat\*) | 0.650  |
| CI ta’ 95% għall-Proporzjon ta’ periklu | (0.549, 0.771) |
| Valur p (Test log-rank, stratifikat\*) | < 0.0001 |
| **Sopravivenza Globali (OS)\*\*** |  |
| Numru (%) ta’ pazjenti li mietu | 182 (36.7%) | 149 (30.1%)  |
| Tul medjan ta’ sopravivenza (xhur) | 25.1 | 30.9  |
| Proporzjon ta’ periklu (stratifikat\*) | 0.682  |
| CI ta’ 95% għall-Proporzjon ta’ periklu | (0.548, 0.849) |
| Valur p (Test log-rank\*) | 0.0006 |
| **Punti finali sekondarji ewlenin**  |
| **PFS evalwata minn investigatur**  |  |
| Numru (%) ta’ pazjenti b’avveniment | 335 (67.5%) | 287 (58.0%) |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | 5.8 | 9.4 |
| Proporzjon ta’ periklu (CI ta’ 95%) | 0.658 (0.560, 0.774) |
| Valur p (Test log-rank\*) | < 0.0001 |
| **Rata ta’ rispons oġġettiv (ORR)** |  |
| Pazjenti b’marda li tista’ titkejjel | 389 | 397 |
| Numru ta’ pazjenti b’OR (%) | 120 (30.8%) | 173 (43.6%) |
| Differenza (CI ta’ 95%) | 12.7% (6.0, 19.4) |
| Valur p (test Mantel-Haenszel chi-squared\*) | 0.0002 |
| **Tul tar-rispons oġġettiv (xhur)**  |  |
| Numru ta’ pazjenti b’OR | 120 | 173 |
| CI ta’ 95% medjan | 6.5 (5.5, 7.2) | 12.6 (8.4, 20.8) |

OS: sopravivenza globali; PFS: sopravivenza mingħajr progressjoni; ORR: rata ta’ rispons oġġettiv; OR: rispons oġġettiv; IRC: kumitat ta’ analiżi indipendenti; HR: proporzjonijiet ta’ periklu; CI: intervall ta’ konfidenza

\* Stratifikat skont: ir-reġjun tad-dinja (Stati Uniti, Ewropa tal-Punent, oħrajn), in-numru ta’ korsijiet kimoterapewtiċi minn qabel għall-marda avanzata lokalment jew metastatika (0-1 kontra > 1), u marda tal-vixxri kontramarda mhux tal-vixxri .

\*\* L-analiżi interim għal OS saret meta kienu osservati 331 avveniment. Peress li l-konfini tal-effikaċja nqabżet f’din l-analiżi, din hija kkunsidrata l-analiżi definittiva.

Benefiċċju tat-trattament kien osservat fis-sottogrupp ta’ pazjenti li rkadew fi żmien 6 xhur wara li spiċċaw trattament awżijlarju u li ma rċevew l-ebda terapija sistemika minn qabel kontra l-kanċer f’ambjent metastatiku (n = 118); il-proporzjonijiet ta’ periklu għal PFS u OS kienu ta’ 0.51 (CI ta’ 95%: 0.30, 0.85) u 0.61 (CI ta’ 95%: 0.32, 1.16), rispettivament. Il-PFS u l-OS medjana għall-grupp ta’ trastuzumab emtansine kienu ta’ 10.8 xhur u ma ntlaħqitx, rispettivament, meta mqabbla ma’ 5.7 xhur u 27.9 xhur, rispettivament, għall-grupp ta’ lapatinib flimkien ma’ capecitabine.

**Figura 3** **Kurva** **Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni stmata minn IRC**

**Figura 4** **Kurva** **Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali**

Fl-istudju TDM4370g/BO21977, benefiċċju konsistenti tat-trattament ta’ trastuzumab emtansine kien osservat fil-maġġoranza tas-sottogruppi speċifikati minn qabel evalwati, li jappoġġa r-robustezza tar-riżultat globali. Fis-sottogrupp ta’ pazjenti b’marda negattiva għar-riċettur tal-ormon (n = 426), il-proporzjonijiet ta’ periklu għal PFS u għal OS kienu ta’ 0.56 (CI ta’ 95%: 0.44, 0.72) u 0.75 (CI ta’ 95%: 0.54, 1.03), rispettivament. Fis-sottogrupp ta’ pazjenti b’marda pożittiva għar-riċettur tal-ormon (n = 545), il-proporzjonijiet ta’ periklu għal PFS u għal OS kienu ta’ 0.72 (CI ta’ 95%: 0.58, 0.91) u 0.62 (CI ta’ 95%: 0.46, 0.85), rispettivament.

Fis-sottogrupp ta’ pazjenti b’marda li ma tistax titkejjel (n = 205), ibbażat fuq valutazzjonijiet minn IRC, il-proporzjonijiet ta’ periklu għal PFS u għal OS kienu ta’ 0.91 (CI ta’ 95%: 0.59, 1.42) u 0.96 (CI ta’ 95%: 0.54, 1.68), rispettivament. F’pazjenti b’età ta’ ≥ 65 sena (n = 138 fiż-żewġ gruppi ta’ trattament) il-proporzjonijiet ta’ periklu għal sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) u Sopravivenza Globali (OS - *Overall Survival*) kienu ta’ 1.06 (CI ta’ 95%: 0.68, 1.66) u 1.05 (CI ta’ 95%: 0.58, 1.91), rispettivament. F’pazjenti b’età minn 65 sa 74 sena (n = 113), ibbażat fuq valutazzjonijiet minn IRC, il-proporzjonijiet ta’ periklu għal PFS u għal OS kienu ta’ 0.88 (CI ta’ 95%: 0.53, 1.45) u 0.74 (CI ta’ 95%: 0.37, 1.47), rispettivament. Għall-pazjenti b’età ta’ 75 sena jew aktar, ibbażat fuq valutazzjonijiet minn IRC, il-proporzjonijiet ta’ periklu għal PFS u għal OS kienu ta’ 3.51 (CI ta’ 95%: 1.22, 10.13) u 3.45 (CI ta’ 95%: 0.94, 12.65), rispettivament. Is-sottogrupp ta’ pazjenti b’età ta’ 75 sena jew aktar ma weriex benefiċċju għal PFS jew għal OS, iżda kien żgħir wisq (n = 25) biex isiru konklużjonijiet definittivi.

Fl-analiżi deskrittiva ta’ segwitu ta’ sopravivenza globali, il-proporzjon ta’ periklu kien ta’ 0.75 (CI ta’ 95% 0.64, 0.88). It-tul medjan ta’ sopravivenza globali kien ta’ 29.9 xhur fil-grupp ta’ trastuzumab emtansine meta mqabbel ma’ 25.9 xhur fil-grupp ta’ lapatinib flimkien ma’ capecitabine. Fiż-żmien tal-analiżi deskrittiva ta’ segwitu ta’ sopravivenza globali, total ta’ 27.4% tal-pazjenti kienu qalbu mill-grupp ta’ lapatinib flimkien ma’ capecitabine għall-grupp ta’ trastuzumab emtansine. F’analiżi tas-sensittività li tiċċensura pazjenti meta jaqilbu, il-proporzjon ta’ periklu kien ta’ 0.69 (CI ta’ 95% 0.59, 0.82). Ir-riżultati ta’ din l-analiżi deskrittiva ta’ segwitu huma konsistenti mal-analiżi konfermattiva ta’ OS.

*TDM4450g*

Studju ta’ fażi II, randomised, b’aktar minn ċentru wieħed u open-label evalwa l-effetti ta’ trastuzumab emtansine kontra trastuzumab flimkien ma’ docetaxel f’pazjenti b’MBC pożittiv għal HER2 li ma kinux ħadu kimoterapija qabel għall-marda metastatika. Il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg fil-vini kull 3 ġimgħat (n = 67) jew doża għolja tal-bidu ta’ trastuzumab 8 mg/kg fil-vini segwit minn 6 mg/kg fil-vini kull 3 ġimgħat flimkien ma’ docetaxel 75‑100 mg/m2 fil-vini kull 3 ġimgħat (n = 70).

Il-punt finali primarju kien is-Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (PFS - *Progression‑Free Survival*) evalwata mill-investigatur. Il-PFS medjana kienet ta’ 9.2 xhur fil-grupp ta’ trastuzumab flimkien ma’ docetaxel u 14.2 xhur fil-grupp ta’ trastuzumab emtansine (proporzjon ta’ periklu, 0.59; p = 0.035), b’segwitu medjan ta’ madwar 14-il xahar fiż-żewġ gruppi. Ir-rata ta’ rispons oġġettiv (ORR - *objective response rate*) kienet ta’ 58.0% b’trastuzumab flimkien ma’ docetaxel u 64.2% b’trastuzumab emtansine. It-tul medjan tar-rispons ma ntlaħaqx b’trastuzumab emtansine kontra9.5 xhur fil-grupp ta’ kontroll.

*TDM4374g*

Studju ta’ Fażi II, bi grupp wieħed, open-label evalwa l-effetti ta’ trastuzumab emtansine f’pazjenti b’LABC jew MBC pożittivi għal HER2 u li ma jistgħux jiġu kkurati. Il-pazjenti kollha kienu ttrattati minn qabel b’terapiji mmirati lejn HER2 (trastuzumab u lapatinib), u kimoterapija (anthracycline, taxane, u capecitabine) f’ambjent neoawżiljarju, awżiljarju, avanzat lokalment, jew metastatiku. In-numru medjan ta’ sustanzi kontra l-kanċer li l-pazjenti kienu rċivew fi kwalunkwe ambjent kien 8.5 (firxa, 5‑19) u f’ambjent metastatiku kien 7.0 (firxa, 3-17), inkluż is-sustanzi kollha maħsuba għat-trattament tal-kanċer tas-sider.

Il-pazjenti (n = 110) irċevew 3.6 mg/kg ta’ trastuzumab emtansine fil-vini kull 3 ġimgħat sa progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Il-analiżi ewlenin tal-effikaċja kienu ORR ibbażata fuq analiżi radjuloġika indipendenti u t-tul tar-rispons oġġettiv. L-ORR kienet ta’ 32.7% (CI ta’ 95%: 24.1, 42.1), n = 36 li rrispondew, kemm skont analiżi ta’ IRC kif ukoll skont analiżi ta’ investigatur. It-tul medjan tar-rispons skont IRC ma ntlaħaqx (CI ta’ 95%, 4.6 xhur sa ma jistax jiġi stmat).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b’trastuzumab emtansine f’kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer tas-sider (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma ssuġġerixxiet l-ebda differenza fl-esponiment għal trastuzumab emtansine abbażi tal-istat tal-marda (ambjent awżiljarju vs. metastatiku).

Assorbiment

Trastuzumab emtansine jingħata fil-vini. Ma sarux studji b’rotot oħra ta’ għoti.

Distribuzzjoni

Pazjenti fl-Istudju TDM4370g/BO21977 u fl-Istudju BO29738 li rċevew 3.6 mg/kg ta’ trastuzumab emtansine fil-vini kull 3 ġimgħat kellhom konċentrazzjoni massima fis-serum (Cmax) fiċ-Ċiklu 1 medja ta’ trastuzumab emtansine ta’ 83.4 (± 16.5) μg/mL u 72.6 (± 24.3) μg/mL, rispettivament. Ibbażat fuq analiżi PK tal-popolazzjoni, wara għoti fil-vini, il-volum ċentrali ta’ distribuzzjoni ta’ trastuzumab emtansine kien ta’ (3.13 L) u kien madwar dak tal-volum tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni (trastuzumab emtansine u DM1)

Trastuzumab emtansine huwa mistenni li jgħaddi minn dekonjugazzjoni u kataboliżmu permezz ta’ proteolisi fil-lisosomi ċellulari.

Studji *in vitro* dwar il-metaboliżmu fil-mikrosomi tal-fwied uman jissuġġerixxu li DM1, komponent ta’ molekula żgħira ta’ trastuzumab emtansine, fil-biċċa l-kbira huwa metabolizzat minn CYP3A4 u fi kwantità inqas minn CYP3A5. DM1 ma inibixxiex l-enzimi CYP450 maġġuri *in vitro*. Fil-plażma umana, kataboliti ta’ trastuzumab emtansine MCC-DM1, Lys-MCC-DM1, u DM1 instabu f’livelli baxxi. *In vitro,* DM1 kien sottostrat ta’ P-glycoprotein (P-gp).

Eliminazzjoni

Ibbażat fuq analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni (PK - *population pharmacokinetic*), wara għoti fil-vini ta’ trastuzumab emtansine f’pazjenti b’kanċer metastatiku tas-sider pożittiv għal HER2, it-tneħħija ta’ trastuzumab emtansine kienet ta’ 0.68 L/jum u l-*half-life* (t1/2) tal-eliminazzjoni kienet madwar 4 ijiem. Ma kienet osservata l-ebda akkumulazzjoni ta’ trastuzumab emtansine wara dożaġġ ripetut ta’ infużjoni fil-vini kull 3 ġimgħat.

Ibbażat fuq analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, il-piż tal-ġisem, albumina, għadd tal-itwal dijametru ta’ leżjonijiet immirati mill-Kriterji tal-Valutazzjoni tar-Rispons F’Tumuri Solidi (RECIST - *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*), reħa ta’ HER2 fid-dominju ekstraċellulari (ECD - *extracellular domain*), konċentrazzjonijiet fil-linja bażi ta’ trastuzumab, u aspartate aminotransferase (AST), kienu identifikati bħala kovarjanti statistikament sinifikanti għall-parametri PK ta’ trastuzumab emtansine. Madankollu, id-daqs tal-effett ta’ dawn il-kovarjanti fuq l-esponiment għal trastuzumab emtansine jissuġġerixxi li dawn il-kovarjanti mhux probabbli li jkollhom xi effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment għal trastuzumab emtansine. Barra dan, analiżi esploratorja wriet li l-impatt ta’ kovarjanti (jiġifieri, funzjoni renali, razza u età) fuq il-farmakokinetika ta’ trastuzumab u DM1 totali kien limitat u ma kienx klinikament rilevanti. Fi studji mhux kliniċi, kataboliti ta’ trastuzumab emtansine inkluż DM1, Lys‑MCC‑DM1, u MCC‑DM1fil-biċċa l-kbira kienu eliminati fil-bili b’eliminazzjoni minima fl-awrina.

Linearità/nuqqas ta’ linearità

Trastuzumab emtansine meta jingħata fil-vini kull 3 ġimgħat wera PK lineari tul dożi b’firxa minn 2.4 sa 4.8 mg/kg; pazjenti li rċevew dożi inqas minn jew ugwali għal 1.2 mg/kg kellhom tneħħija aktar malajr.

Pazjenti anzjani

Analiżi tal-PK tal-popolazzjoni wriet li l-età ma kelliex effett fuq il-PK ta’ trastuzumab emtansine. Ma kinitx osservata differenza sinifikanti fil-PK ta’ trastuzumab emtansine fost pazjenti b’età ta’ < 65 sena (n = 577), pazjenti b’età ta’ 65‑75 sena (n = 78) u pazjenti ta’ > 75 sena (n = 16).

Indeboliment renali

Ma sar l-ebda studju PK formali f’pazjenti b’indeboliment renali. L-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni wriet li t-tneħħija tal-kreatinina ma taffettwax il-PK ta’ trastuzumab emtansine. Il-farmakokinetika ta’ trastuzumab emtansine f’pazjenti b’indeboliment renali ħafif (tneħħija tal-kreatinina CLcr 60 sa 89 mL/min, n = 254) jew moderat (CLcr 30 sa 59 mL/min, n = 53) kienet simili għal dik f’pazjenti b’funzjoni renali normali (CLcr ≥ 90 mL/min, n = 361). *Data* farmakokinetika dwar pazjenti b’indeboliment renali sever (CLcr 15 sa 29 mL/min) hija limitata (n = 1), għalhekk ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet dwar pożoloġija.

Indeboliment epatiku

Il-fwied huwa organu primarju biex jelimina DM1 u kataboliti li fihom DM1. Il-farmakokinetika ta’ trastuzumab emtansine u ta’ kataboliti li fihom DM1 ġiet evalwata wara l-għoti ta’ 3.6 mg/kg ta’ trastuzumab emtansine lill-pazjenti b’kanċer metastatiku tas-sider HER2+ b’funzjoni epatika normali (n = 10), u b’indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh A; n = 10) u moderat (Child-Pugh B; n = 8).

- Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ DM1 u ta’ kataboliti li fihom DM1 (Lys-MCC-DM1 u MCC-DM1) kienu baxxi u komparabbli bejn pazjenti b’indeboliment epatiku u dawk mingħajru.

- Esponimenti sistemiċi (AUC) għal trastuzumab emtansine f’Ċiklu 1 f’pazjenti b’indeboliment epatiku ħafif u moderat kienu bejn wieħed u ieħor 38% u 67% inqas minn dawk ta’ pazjenti b’funzjoni epatika normali, rispettivament. L-esponiment għal trastuzumab emtansine (AUC) f’Ċiklu 3 wara dożaġġ ripetut f’pazjenti b’disfunzjoni epatika ħafifa jew moderata kien fil-firxa osservata f’pazjenti b’funzjoni epatika normali.

Ma twettaq l-ebda studju formali dwar il-farmakokinetika u ma nġabret l-ebda *data* dwar il-PK tal-popolazzjoni f’pazjenti b’indeboliment epatiku sever (Child-Pugh klassi C).

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Analiżi tal-PK tal-popolazzjoni wriet li r-razza ma tidhirx li tinfluwenza l-PK ta’ trastuzumab emtansine. Peress li ħafna mill-pazjenti fl-istudji kliniċi ta’ trastuzumab emtansine kienu nisa, l-effett tas-sess fuq il-PK ta’ trastuzumab emtansine ma kienx evalwat b’mod formali.

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tossikolġija u/jew farmakoloġija fl-annimali

L-għoti ta’ trastuzumab emtansine kien ittollerat tajjeb fil-firien u x-xadini b’dożi sa 20 u 10 mg/kg, rispettivament, li jikkorrispondu għal 2040 μg DM1/m2 fiż-żewġ speċi, li bejn wieħed u ieħor huma ekwivalenti għad-doża klinika ta’ trastuzumab emtansine fil-pazjenti. Fl-istudji ta’ GLP dwar it-tossiċità, bl-eċċezzjoni ta’ tossiċità axxonali periferali irriversibbli (osservata biss fix-xadini b’≥ 10 mg/kg) u tossiċità fuq l-organi riproduttivi (osservata biss fil-firien b’60 mg/kg), tossiċitajiet dipendenti mid-doża parzjalment jew kompletament riversibbli kienu identifikati fiż-żewġ mudelli ta’ annimali. It-tossiċitajiet prinċipali kienu jinkludu l-fwied (żieda fl-enzimi tal-fwied) b’≥ 20 mg/kg u ≥ 10 mg/kg, il-mudullun (plejtlits u għadd ta’ ċelluli bojod imnaqqsa)/ematoloġiċi b’≥ 20 mg/kg u ≥ 10 mg/kg, u l-organi limfojdi b’≥ 20 mg/kg u ≥ 3 mg/kg, fil-firien u fix-xadini, rispettivament.

Mutaġeniċità

DM1 kien anewġeniku jew klastoġeniku f’analiżi *in vivo* b’doża waħda f’mikronukleju tal-mudullun tal-firien f’esponimenti li kienu komparabbli mal-konċentrazzjonijiet massimi medji ta’ DM1 imkejla fil-bnedmin li ngħataw trastuzumab emtansine. DM1 ma kienx mutaġeniku f’analiżi *in vitro* dwar mutazzjoni riversibbli fil-batterji (Ames).

Indeboliment tal-fertilità u teratoġeniċità

Ma twettqux studji dwar il-fertilità fl-annimali biex jiġi evalwat l-effett ta’ trastuzumab emtansine. Madankollu, ibbażat fuq riżultati minn studji ġenerali dwar it-tossiċità fl-annimali, jistgħu jkunu mistennija effetti avversi fuq il-fertilità.

Ma sarux studji dedikati dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fl-annimali b’trastuzumab emtansine. Tossiċità fuq l-iżvilupp ta’ trastuzumab kienet identifikata f’ambjent kliniku għalkemm ma kinitx imbassra fil-programm mhux klinku. Barra dan, tossiċità ta’ maytansine fuq l-iżvilupp kienet identifikata fi studji mhux kliniċi li jissuġġerixxu li DM1, il-komponent maytansinoid ċitotossiku li jinibixxi l-mikrotubuli ta’ trastuzumab emtansine, b’mod simili se jkun teratoġeniku u potenzjalment embrijotossiku.

**6.** **TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Succinic acid

Sodium hydroxide

Sucrose

Polysorbate 20

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux jitħallat jew jiġi dilwit ma’ prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f’sezzjoni 6.6.

Soulzzjoni ta’ glucose (5%) m’għandhiex tintuża għar-rikostituzzjoni jew għad-dilwizzjoni peress li tikkawża aggregazzjoni tal-proteina.

**6.3** **Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Kunjett mhux miftuħ

4 snin.

Soluzzjoni rikostitwita

Stabbilità kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita ġiet murija għal 24 siegħa f’temperatura ta’ 2 °C sa 8 °C. Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużawx immedjatament, il-kunjetti rikostitwiti jistgħu jinħażnu sa 24 siegħa f’temperatura ta’ 2 °C sa 8 °C, jekk kienu rikostitwiti taħt kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u validati, u wara għandhom jintremew.

Soluzzjoni dilwita

Is-soluzzjoni rikostitwita ta’ Kadcyla dilwita f’boroż għall-infużjoni li fihom soluzzjoni għal infużjoni ta’ 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, jew soluzzjoni għal infużjoni ta’ 4.5 mg/mL (0.45%) sodium chloride, hija stabbli għal 24 siegħa f’temperatura ta’ 2 °C sa 8 °C, jekk kienet ippreparata f’kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u validati. Jekk dilwita f’0.9% sodium chloride jista’ jiġi osservat frak żgħir waqt il-ħażna (ara sezzjoni 6.6).

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2°C ‑ 8°C).

Għall-kondizzjonijiet ta’ ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Kadcyla 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kadcyla huwa pprovdut f’kunjett tal-ħġieġ tat-Tip 1 ta’ 15 mL (100 mg) magħluq b’tapp griż tal-lastku butyl miksi b’kisja ta’ fluoro‑resin, u ssiġillat b’siġill tal-aluminju b’għatu tal-plastik abjad li jitqaċċat.

Pakkett ta’ kunjett wieħed.

Kadcyla 160 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kadcyla huwa pprovdut f’kunjett tal-ħġieġ tat-Tip 1 ta’ 20 mL (160 mg) magħluq b’tapp griż tal-lastku butyl miksi b’kisja ta’ fluoro‑resin, u ssiġillat b’siġill tal-aluminju b’għatu tal-plastik vjola li jitqaċċat.

Pakkett ta’ kunjett wieħed.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Għandha tintuża teknika asettika xierqa. Għandhom jintużaw proċeduri xierqa għall-preparazzjoni ta’ prodotti mediċinali kimoterapewtiċi.

Is-soluzzjoni rikostitwita ta’ Kadcyla għandha tiġi dilwita f’boroż tal-infużjoni ta’ polyvinyl chloride (PVC) jew polyolefin ħieles minn latex u PVC.

L-użu ta’ filtru *in-line* ta’ 0.20 jew 0.22 mikroni magħmul minn polyethersulfone (PES) huwa meħtieġ għall-infużjoni meta l-konċentrat għall-infużjoni jiġi dilwit b’soluzzjoni għall-infużjoni ta’ 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride.

Sabiex jiġu evitati żbalji fl-għoti tal-prodott mediċinali huwa importanti li t-tikketti tal-kunjett jiġu ċċekkjati biex jiġi żgurat li l-prodott mediċinali li qed jiġi ppreparat huwa Kadcyla (trastuzumab emtansine) u mhux xi prodott ieħor li fih trastuzumab (eż. trastuzumab jew trastuzumab deruxtecan).

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

* kunjett ta’ 100 mg trastuzumab emtansine: Bl-użu ta’ siringa sterili, injetta bil-mod 5 mL ta’ ilma għall-injezzjoni sterili fil-kunjett.
* kunjett ta’ 160 mg trastuzumab emtansine: Bl-użu ta’ siringa sterili, injetta bil-mod 8 mL ta’ ilma għall-injezzjoni sterili fil-kunjett.
* Dawwar il-kunjett bil-mod sakemm jinħall kompletament. Tħawwadx.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi eżaminata viżwalment għal frak u bidla fil-kulur qabel l-għoti. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun ħielsa minn frak viżibbli, ċara sa kemmxejn tkanġi. Il-kulur tas-soluzzjoni rikostitwita għandu jkun minn bla kulur sa kannella ċar. Tużax jekk is-soluzzjoni rikostitwita jkun fiha frak viżibbli, jew tkun imdardra jew bidlet il-kulur.

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Iddetermina l-volum tas-soluzzjoni rikostitwita meħtieġ ibbażat fuq doża ta’ 3.6 mg trastuzumab emtansine/kg ta’ piż tal-ġisem (ara sezzjoni 4.2):

**Volum** (mL) = *Doża totali li għandha tingħata* (**piż tal-ġisem** (kg) x **doża** (mg/kg))

 **20** (mg/mL, konċentrazzjoni tas-soluzzjoni rikostitwita)

L-ammont xieraq ta’ soluzzjoni għandu jinġibed mill-kunjett u għandu jiġi miżjud f’borża tal-infużjoni li jkun fiha 250 mL ta’ soluzzjoni għall-infużjoni ta’ 4.5 mg/mL (0.45%) sodium chloride jew soluzzjoni għall-infużjoni ta’ 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride. M’għandhiex tintuża soluzzjoni ta’ glucose (5%) (ara sezzjoni 6.2). Soluzzjoni għall-infużjoni ta’ 4.5 mg/mL (0.45%) sodium chloride tista’ tintuża mingħajr filtru fil-pajp ta’ 0.20 jew 0.22-μm magħmul minn polyethersulfone (PES). Jekk tintuża soluzzjoni għall-infużjoni ta’ 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, huwa meħtieġ filtru fil-pajp ta’ 0.20 jew 0.22 mikroni magħmul minn polyethersulfone (PES). Ladarba l-infużjoni tiġi ppreparata għandha tingħata minnufih. Tagħmlux fil-friża u tħawwadx l-infużjoni matul il-ħażna.

Rimi

Il-prodott rikostitwit ma fihx preservattivi u huwa maħsub għall-użu ta’ darba biss. Armi kull porzjon mhux użat.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7.** **DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Il-Ġermanja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/13/885/001

EU/1/13/885/002

**9.** **DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta’ Novembru 2013

Data tal-aħħar tiġdid: 17 ta’ Settembru 2018

**10.** **DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**D. KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u effettiv tal-prodott mediċinali**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Lonza Ltd.

Lonzastrasse
CH-3930 Visp
L-Iżvizzera

F. Hoffmann La Roche AG

Grenzacherstrasse 124

CH-4058 Basel

L-Iżvizzera

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta’ tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b’riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

* **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju** **(RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji)*.*
* **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

L-MAH għandu jiftieħem dwar il-kontenut u d-dehra tal-materjal edukattiv ta’ Kadcyla (trastuzumab emtansine) u dwar pjan ta’ komunikazzjoni mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti fl-Istat Membru qabel Kadcyla (trastuzumab emtansine) titqiegħed fis-suq f’kull Stat Membru.

L-MAH għandu jiżgura li fiż-żmien meta Kadcyla (trastuzumab emtansine) jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha li jistgħu jippreskrivu, jqassmu jew jagħtu Kadcyla (trastuzumab emtansine) u/jew Herceptin (trastuzumab) jingħataw pakkett edukattiv għall-professjonist tal-kura tas-saħħa ( HCP - *health care professional*). Dan il-pakkett edukattiv għall-HCP għandu jikkonsisti f’dan li ġej:

* L-SmPC ta’ Kadcyla (trastuzumab emtansine)
* Informazzjoni għall-professjonist tal-kura tas-saħħa

L-informazzjoni għall-HCP għandu jkun fiha il-messaġġi ewlenin li ġejjin:

1 Kadcyla (trastuzumab emtansine) huwa differenti minn mediċini oħra li fihom trastuzumab bħal Herceptin (trastuzumab) jew Enhertu (trastuzumab deruxtecan), b’sustanzi attivi differenti li qatt m’għandhom jintużaw minflok xulxin.

2 Kadcyla (trastuzumab emtansine) MHUX verżjoni ġenerika ta’ Herceptin (trastuzumab) u għandu kwalitajiet, indikazzjonijiet u doża differenti.

3. Kadcyla (trastuzumab emtansine) huwa konjugat ta’ antikorp u mediċina li fih l-antikorp IgG1 umanizzat kontra HER2 trastuzumab, u DM1, maytansinoid li jinibixxi l-mikrotubuli.

4. Tissostitwixxix u tikkombinax Kadcyla (trastuzumab emtansine) ma’ mediċini oħra li fihom trastuzumab bħal Herceptin (trastuzumab) jew Enhertu (trastuzumab deruxtecan).

5. Tagħtix Kadcyla (trastuzumab emtansine) flimkien ma’ kimoterapija.

6. Tagħtix Kadcyla (trastuzumab emtansine) f’dożi ogħla minn 3.6 mg/kg darba kull 3 ġimgħat.

7. Jekk riċetta għal Kadcyla (trastuzumab emtansine) hija miktuba b’mod elettroniku, huwa importanti li jiġi żgurat li l-medikazzjoni preskritta hija trastuzumab emtansine u mhux xi mediċina oħra li fiha trastuzumab, bħal Herceptin (trastuzumab) jew Enhertu (trastuzumab deruxtecan).

8. Kemm l-isem ivvintat Kadcyla kif ukoll l-isem mhux proprjetarju sħiħ tiegħu (trastuzumab emtansine) għandhom jintużaw u jiġu kkonfermati meta jiġi preskritt, issir il-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni u l-għoti ta’ Kadcyla (trastuzumab emtansine) lill-pazjenti. Għandu jiġi verifikat li l-isem mhux proprjetarju huwa trastuzumab emtansine.

9. Sabiex jiġu evitati żbalji fl-għoti tal-prodott mediċinali huwa importanti li s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott jiġi rivedut u li t-tikketti tal-kartuna ta’ barra u tal-kunjett jiġu ċċekkjati biex jiġi żgurat li l-prodott mediċinali li qed jiġi ppreparat u mogħti huwa Kadcyla (trastuzumab emtansine) u mhux xi mediċina oħra li fiha trastuzumab, bħal Herceptin (trastuzumab) jew Enhertu (trastuzumab deruxtecan).

10. Deskrizzjoni tad-differenzi ewlenin bejn il-prodotti ta’ Roche Kadcyla (trastuzumab emtansine), Herceptin u Herceptin SC (trastuzumab) rigward differenzi fl-indikazzjoni, doża, għoti u ppakkjar.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA****KARTUNA**  |

|  |
| --- |
| **1.** **ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

Kadcyla 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

trastuzumab emtansine

|  |
| --- |
| **2.** **DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)** |

Kunjett wieħed ta’ trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 100 mg ta’ trastuzumab emtansine. Wara r-rikostituzzjoni kunjett wieħed ta’ soluzzjoni ta’ 5 mL ikun fih 20 mg/mL ta’ trastuzumab emtansine.

|  |
| --- |
| **3.** **LISTA TA’ EĊĊIPJENTI** |

Eċċipjenti:

Succinic acid, sodium hydroxide, sucrose, polysorbate 20.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

|  |
| --- |
| **4.** **GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT** |

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett wieħed ta’ 100 mg

|  |
| --- |
| **5.** **MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA** |

Għall-użu fil-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

|  |
| --- |
| **6.** **TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX** **U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL** |

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

|  |
| --- |
| **7.** **TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

Ċitotossiku

Għandu jingħata taħt is-superviżjoni ta’ tabib b’esperjenza fl-użu ta’ sustanzi ċitotossiċi.

|  |
| --- |
| **8.** **DATA TA’ SKADENZA** |

EXP

|  |
| --- |
| **9.** **KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN** |

Aħżen fi friġġ

|  |
| --- |
| **10.** **PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN** |

|  |
| --- |
| **11.** **ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Il-Ġermanja

|  |
| --- |
| **12.** **NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

EU/1/13/885/001

|  |
| --- |
| **13.** **NUMRU TAL-LOTT** |

Lot

|  |
| --- |
| **14.** **KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA** |

|  |
| --- |
| **15.** **ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU** |

**16.** **INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1.** **ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Kadcyla 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

trastuzumab emtansine

Użu fil-vini

**2.** **METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

Għall-użu fil-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni

**3.** **DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4.** **NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5.** **IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

100 mg

**6.** **OĦRAJN**

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA****KARTUNA**  |

|  |
| --- |
| **1.** **ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

Kadcyla 160 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

trastuzumab emtansine

|  |
| --- |
| **2.** **DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)** |

Kunjett wieħed ta’ trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 160 mg ta’ trastuzumab emtansine. Wara r-rikostituzzjoni kunjett wieħed ta’ soluzzjoni ta’ 8 mL ikun fih 20 mg/mL ta’ trastuzumab emtansine.

|  |
| --- |
| **3.** **LISTA TA’ EĊĊIPJENTI** |

Eċċipjenti:

Succinic acid, sodium hydroxide, sucrose, polysorbate 20.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

|  |
| --- |
| **4.** **GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT** |

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett wieħed ta’ 160 mg

|  |
| --- |
| **5.** **MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA** |

Għall-użu fil-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

|  |
| --- |
| **6.** **TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL** |

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

|  |
| --- |
| **7.** **TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

Ċitotossiku

Għandu jingħata taħt is-superviżjoni ta’ tabib b’esperjenza fl-użu ta’ sustanzi ċitotossiċi.

|  |
| --- |
| **8.** **DATA TA’ SKADENZA** |

EXP

|  |
| --- |
| **9.** **KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN** |

Aħżen fi friġġ

|  |
| --- |
| **10.** **PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN** |

|  |
| --- |
| **11.** **ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Il-Ġermanja

|  |
| --- |
| **12.** **NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

EU/1/13/885/002

|  |
| --- |
| **13.** **NUMRU TAL-LOTT** |

Lot

|  |
| --- |
| **14.** **KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA** |

|  |
| --- |
| **15.** **ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU** |

**16.** **INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1.** **ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Kadcyla 160 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

trastuzumab emtansine

Użu fil-vini

**2.** **METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

Għall-użu fil-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni

**3.** **DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4.** **NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5.** **IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

160 mg

**6.** **OĦRAJN**

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Kadcyla 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni**

**Kadcyla 160 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni**

trastuzumab emtansine

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
* Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Kadcyla u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tingħata Kadcyla

3. Kif għandek tingħata Kadcyla

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Kadcyla

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1.** **X’inhu Kadcyla u għalxiex jintuża**

**X’inhu Kadcyla**

Kadcyla fih is-sustanza attiva trastuzumab emtansine, li hija magħmula minn żewġ partijiet li huma marbuta flimkien:

* trastuzumab - antikorp monoklonali li jeħel b’mod selettiv ma’ antiġen (proteina immirata) imsejħa ir-riċettur 2 tal-fattur tat-tkabbir epidermali uman (HER2 - *human epidermal growth factor receptor 2*). HER2 jinstab f’ammonti kbar fuq il-wiċċ ta’ xi ċelluli tal-kanċer fejn jistimula t-tkabbir tagħhom. Meta trastuzumab jeħel ma’ HER2 jista’ jwaqqaf it-tkabbir taċ-ċelluli tal-kanċer u jikkawża l-mewt tagħhom.
* DM1 - sustanza kontra l-kanċer li ssir attiva ladarba Kadcyla jidħol fiċ-ċellula tal-kanċer.

**Gћalxiex jintuża Kadcyla**

Kadcyla jintuża biex jittratta l-kanċer tas-sider fl-adulti meta:

* iċ-ċelluli tal-kanċer ikollhom ħafna proteini HER2 fuqhom - it-tabib tiegħek se jittestja ċ-ċelluli tal-kanċer tiegħek għal dan.
* inti tkun diġà rċevejt il-mediċina trastuzumab u mediċina magħrufa bħala taxane.
* il-kanċer ikun infirex għal żoni qrib is-sider jew għal partijiet oħra ta’ ġismek (immetastasizzat)
* il-kanċer ma jkunx infirex għal partijiet oħra tal-ġisem u t-trattament ikun se jingħata wara l-kirurġija (trattament wara l-kirurġija jissejjaħ terapija awżiljarja).

**2.** **X’għandek tkun taf qabel ma tingħata Kadcyla**

**M’għandekx tingħta Kadcyla**

* jekk inti allerġiku għal trastuzumab emtansine jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

M’għandekx tingħata Kadcyla jekk ta’ fuq tapplika għalik. Jekk m’intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Kadcyla.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek qabel tingħata Kadcyla jekk:

* qatt kellek reazzjoni serja relatata mal-infużjoni kkawżata minn trastuzumab ikkaratterizzata minn sintomi bħal fwawar, tkexkix ta’ bard, deni, qtugħ ta’ nifs, diffikultà biex tieħu n-nifs, taħbit tal-qalb mgħaġġel jew tnaqqis fil-pressjoni.
* qed tirċievi trattament b’mediċini li jraqqu d-demm (eż. warfarin, heparin).
* għandek kwalunkwe storja medika ta’ problemi fil-fwied. It-tabib tiegħek se jiċċekkja d-demm tiegħek biex jittestja l-funzjoni tal-fwied tiegħek qabel u b’mod regolari waqt it-trattament

Jekk xi waħda minn ta’ fuq tapplika għalik (jew jekk m’intix ċert), kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel ma tingħata Kadcyla.

**Oqgħod attent għal effetti sekondarji**

Kadcyla jista’ jaggrava xi kondizzjonijiet eżistenti, jew jikkawża effetti sekondarji. Ara sezzjoni 4 għal aktar dettalji dwar liema effetti sekondarji għandek toqgħod attent għalihom.

**Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih** **jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin waqt li tkun qed tingħata Kadcyla:**

* **Problemi bin-nifs:** Kadcyla jista’ jikkawża problemi serji bin-nifs bħal qtugħ ta’ nifs (waqt il-mistrieħ jew waqt li wieħed ikun qed iwettaq xi tip ta’ attività) u sogħla. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ infjammazzjoni tal-pulmun tiegħek, li tista’ tkun serja, u anke fatali. Jekk tiżviluppa mard tal-pulmun it-tabib tiegħek għandu mnejn iwaqqaf it-trattament tiegħek b’din il-mediċina.
* **Problemi tal-fwied:** Kadcyla jista’ jikkawża infjammazzjoni jew ħsara liċ-ċelluli tal-fwied li jistgħu jwaqfu lill-fwied milli jaħdem b’mod normali. Ċelluli tal-fwied infjammati jew li għandhom ħsara jistgħu jnixxu ammonti akbar min-normal ta’ ċerti sustanzi (enzimi tal-fwied) fid-demm, u jwasslu għal żieda fl-enzimi tal-fwied fit-testijiet tad-demm. Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, inti ma jkollokx sintomi. Xi sintomi jistgħu jkunu sfurija tal-ġilda tiegħek u tal-abjad t’għajnejk (suffejra). It-tabib tiegħek se jiċċekkja d-demm tiegħek biex tiġi ttestjata l-funzjoni tal-fwied tiegħek qabel it-trattament u b’mod regolari waqt it-trattament.
* Anormalità rari oħra li tista’ sseħħ fil-fwied hija kondizzjoni magħrufa bħala iperplasija nodulari riġenerattiva (NRH - *nodular regenerative hyperplasia*). Din l-anormalità tikkawża bidla fl-istruttura tal-fwied u tista’ tibdel il-mod kif jiffunzjona l-fwied. Maż-żmien, dan jista’ jwassal għal sintomi bħal sensazzjoni ta’ nefħa jew nefħa tal-addome kkawżati minn akkumulazzjoni ta’ fluwidu jew fsada minn kanali tad-demm mhux normali fil-griżmejn jew fir-rektum.
* **Problemi tal-qalb:** Kadcyla jista’ jdgħajjef il-muskolu tal-qalb. Meta l-muskolu tal-qalb ikun dgħajjef, il-pazjenti jistgħu jiżviluppaw sintomi bħal qtugħ ta’ nifs waqt il-mistrieħ jew waqt l-irqad, uġigħ fis-sider, riġlejn jew dirgħajn minfuħin, u sensazzjoni ta’ taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-funzjoni tal-qalb tiegħek qabel it-trattament u b’mod regolari waqt it-trattament. Għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi ta’ fuq.
* **Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jew reazzjonijiet allerġiċi**: Kadcyla jista’ jikkawża fwawar, attakki ta’ rogħda, deni, diffikultà biex tieħu n-nifs, pressjoni baxxa, taħbit tal-qalb mgħaġġel, nefħa f’daqqa ta’ wiċċek, ilsienek, jew diffikultà biex tibla’ waqt l-infużjoni jew wara l-infużjoni fl-ewwel jum tat-trattament. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiċċekkja biex jara jekk hux qed ikollok xi effetti sekondarji minn dawn. Jekk tiżviluppa reazzjoni, huma se jnaqqsu jew iwaqqfu l-infużjoni u jistgħu jagħtuk trattament biex jikkontrobattu l-effetti sekondarji. L-infużjoni tista’ titkompla wara li s-sintomi jitjiebu.
* **Problemi ta’ fsada:** Kadcyla jista’ jnaqqas in-numru ta’ plejtlits fid-demm tiegħek. Il-plejtlits jgħinu d-demm tiegħek biex jagħqad għalhekk inti jista’ jkollok tbenġil jew fsada mhux mistennija (bħal fsada mill-imnieħer, fsada mill-ħanek). It-tabib tiegħek se jiċċekkja d-demm tiegħek b’mod regolari għal tnaqqis ta’ plejtlits. Għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi tbenġil jew fsada mhux mistennija.
* **Problemi newroloġiċi:** Kadcyla jista’ jagħmel ħsara lin-nervituri. Inti jista’ jkollok tingiż, uġigħ, tnemnim, ħakk, sensazzjoni ta’ xi ħaġa miexja fuq il-ġilda, sensazzjoni ta’ tingiż f’idejk u saqajk. It-tabib tiegħek se jissorveljak għal sinjali u sintomi ta’ problemi newroloġiċi.
* **Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni:** Jekk ikollok sensazzjoni ta’ ħruq, tħoss uġigħ jew tiżviluppa sensittività fis-sit tal-infużjoni matul l-infużjoni, dan jista’ jindika li Kadcyla nixxa ’l barra mill-kanal tad-demm. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament. Jekk Kadcyla nixxa ’l barra mill-kanal tad-demm, jista’ jkollok żieda fl-uġigħ, bidla fil-kulur, infafet u tqaxxir tal-ġilda tiegħek (nekrożi tal-ġilda) fi żmien jiem jew ġimgħat wara l-infużjoni.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji elenkati fuq.

**Tfal u adolexxenti**

Kadcyla mhux rakkomandat għal persuni b’età inqas minn 18-il sena. Dan għaliex m’hemmx informazzjoni dwar kemm jaħdem tajjeb f’dan il-grupp ta’ età.

**Mediċini oħra u Kadcyla**

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċina oħra.

B’mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu:

* kwalunkwe mediċina biex traqqaq id-demm tiegħek bħal warfarin jew li tnaqqas l-abbiltà li jifformaw emboli tad-demm bħall-aspirina
* mediċini għal infezzjonijiet fungali msejħa ketoconazole, itraconazole jew voriconazole
* antibijotiċi għall-infezzjonijiet imsejħa clarithromycin jew telithromycin
* mediċini għall-HIV imsejħa atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir jew saquinavir.
* mediċina għad-depressjoni msejħa nefazodone

Jekk xi waħda minn ta’ fuq tapplika għalik (jew jekk m’intix ċert), kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel ma tingħata Kadcyla.

**Tqala**

Kadcyla mhux rakkomandat jekk inti tqila peress li din il-mediċina tista’ tikkawża ħsara lit-tarbija mhux imwielda.

* Għid lit-tabib tiegħek qabel tuża Kadcyla jekk inti tqila, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.
* Uża kontraċezzjoni effettiva biex tevita li toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattata b’Kadcyla. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar kontraċezzjoni għalik.
* Għandek tkompli tieħu l-kontraċezzjoni tiegħek għal mill-inqas 7 xhur wara l-aħħar doża tiegħek ta’ Kadcyla. Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma twaqqaf il-kontraċezzjoni tiegħek.
* Pazjenti rġiel jew is-sieħba nisa tagħhom għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva wkoll.
* Jekk toħroġ tqila waqt trattament b’Kadcyla, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

**Treddigħ**

Inti m’għandekx tredda’ waqt trattament b’Kadcyla. Barra dan m’għandekx tredda’ għal 7 xhur wara l-aħħar infużjoni tiegħek ta’ Kadcyla. Mhux magħruf jekk l-ingredjenti f’Kadcyla jgħaddux fil-ħalib tas-sider. Kellem lit-tabib tiegħek dwar dan.

**Sewqan u tħaddim ta' magni**

Mhux mistenni li Kadcyla jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq, tirkeb rota, tuża għodda jew magni. Jekk ikollok fwawar, attakki ta’ rogħda, deni, diffikultà biex tieħu n-nifs, pressjoni baxxa jew taħbit tal-qalb mgħaġġel (reazzjoni relatata mal-infużjoni), vista mċajpra, għeja, uġigħ ta’ ras, jew sturdament, m’għandekx issuq, tirkeb rota, tuża għodda jew magni qabel dawn ir-reazzjonijiet jieqfu.

**Tagħrif importanti dwar xi wħud mill-ingredjenti ta’ Kadcyla**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol ta’ sodium (23 mg) f’kull doża. Hija essenzjalment ‘mingħajr sodium’.

Kadcyla 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Din il-mediċina fiha 1.1 mg ta’ polysorbate 20 f’kull kunjett li huwa ekwivalenti għal 0.22 mg/mL.

Kadcyla 160 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Din il-mediċina fiha 1.7 mg ta’ polysorbate 20 f’kull kunjett li huwa ekwivalenti għal 0.21 mg/mL.

Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allerġiji magħrufa.

**3.** **Kif għandek tingħata Kadcyla**

Kadcyla se jingħatalek minn tabib jew infermier fi sptar jew klinika:

* Jingħata permezz ta’ dripp fil-vina (infużjoni fil-vini).
* Inti se tingħata infużjoni waħda kull 3 ġimgħat.

**Kemm se tingħata**

* Inti se tingħata 3.6 mg ta’ Kadcyla għal kull kilogramm ta’ piż tal-ġisem tiegħek. It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża korretta għalik.
* L-ewwel infużjoni se tingħatalek fuq medda ta’ 90 minuta. Inti se tiġi osservat minn tabib jew infermier waqt li tkun qed tingħata u għal mill-inqas 90 minuta wara l-ewwel doża, f’każ li jkollok xi effetti sekondarji.
* Jekk l-ewwel infużjoni tkun ittollerata tajjeb, l-infużjoni fil-vista li jmiss tiegħek tista’ tingħata fuq 30 minuta. Inti se tiġi osservat minn tabib jew infermier waqt li tkun qed tingħata u għal mill-inqas 30 minuta wara l-ewwel doża, f’każ li jkollok xi effetti sekondarji.
* L-għadd totali ta’ infużjonijiet li inti se tingħata jiddependi fuq kif tirrispondi għat-trattament u liema indikazzjoni qed tiġi ttrattata.
* Jekk ikollok effetti sekondarji, it-tabib tiegħek jista’ jiddeċiedi li jkompli bit-trattament tiegħek iżda jnaqqaslek id-doża, jittardja d-doża li jmiss jew iwaqqaf it-trattament.

**Jekk tinsa tieħu Kadcyla**

Jekk tinsa jew taqbeż l-appuntament tiegħek għal Kadcyla, agħmel appuntament ieħor malajr kemm jista’ jkun. Tistenniex sal-vista ppjanata li jmiss tiegħek.

**Jekk tieqaf tieħu Kadcyla**

Twaqqafx it-trattament b’din il-mediċina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

**4.** **Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

**Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin.**

**Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):**

* Kadcyla jista’ jikkawża infjammazzjoni jew ħsara liċ-ċelluli fil-fwied, li jwasslu għal żieda fl-enzimi tal-fwied fit-testijiet tad-demm. Madankollu, fil-biċċa l-kbira tal-każijiet waqt trattament b’Kadcyla, il-livelli tal-enzimi tal-fwied huma elevati bi ftit u b’mod temporanju, ma jikkawżaw l-ebda sintomi, u ma jaffettwawx il-funzjoni tal-fwied.
* Tbenġil u fsada mhux mistennija (bħal fsada mill-imnieħer).
* Tingiż, uġigħ, tnemnim, ħakk, sensazzjoni ta’ xi ħaġa miexja fuq il-ġilda, sensazzjoni ta’ tingiż f’idejk u saqajk. Dawn is-sintomi jistgħu jindikaw ħsara fin-nervituri.

**Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):**

* Fwawar, attakki ta’ rogħda, deni, diffikultà biex tieħu nifs, pressjoni baxxa jew taħbit tal-qalb mgħaġġel matul l-infużjoni jew sa 24 siegħa wara l-infużjoni - dawn huma msejħa reazzjonijiet relatati mal-infużjoni.
* Jistgħu jseħħu problemi fil-qalb. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti mhux se jkollhom sintomi kkawżati mill-problemi fil-qalb. Jekk iseħħu sintomi jistgħu jiġu osservati sogħla, qtugħ ta’ nifs waqt il-mistrieħ jew meta torqod fuq żaqqek jew dahrek, uġigħ fis-sider u għekiesi jew dirgħajn minfuħin, sensazzjoni ta’ taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari.

**Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):**

* Infjammazzjoni tal-pulmun tiegħek tista’ tikkawża problemi biex tieħu n-nifs bħal qtugħ ta’ nifs (waqt il-mistrieħ jew waqt li tkun qed twettaq kwalunkwe tip ta’ attività), sogħla jew attakki ta’ sogħla b’sogħla xotta - dawn huma sinjali ta’ infjammazzjoni tat-tessut tal-pulmun tiegħek.
* Jistgħu jseħħu reazzjonijiet allerġiċi u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti jkollhom sintomi ħfief bħal ħakk jew għafsa fis-sider. F’każijiet aktar severi, jistgħu jseħħu nefħa fil-wiċċ jew fl-ilsien, problemi biex tibla’ jew diffikultà biex tieħu nifs.

**Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1000):**

* Il-ġilda tiegħek u l-abjad ta’ għajnejk isiru sofor (suffejra) – dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ ħsara severa fil-fwied.

**Frekwenza mhux magħrufa:**

* Jekk is-soluzzjoni għall-infużjoni ta’ Kadcyla tnixxi fiż-żona ta’ madwar is-sit tal-infużjoni, inti tista’ tiżviluppa wġigħ, bidla fil-kulur, infafet u tqaxxir tal-ġilda tiegħek (nekrożi tal-ġilda) fis-sit tal-infużjoni. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji serji elenkati fuq.

**Effetti sekondarji oħra jinkludu**

**Komuni ħafna:** jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

* tnaqqis ta’ ċelluli ħomor tad-demm (jidher f’test tad-demm)
* tirremetti (rimettar)
* dijarea
* ħalq xott
* infezzjoni fl-apparat tal-awrina
* stitikezza
* uġigħ fl-istonku
* sogħla
* qtugħ ta’ nifs
* infjammazzjoni tal-ħalq
* diffikultà biex torqod
* uġigħ fil-muskoli jew fil-ġogi
* deni
* uġigħ ta’ ras
* tħossok għajjien
* dgħufija

**Komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

* tertir jew sintomi li jixbhu lill-influwenza
* tnaqqis fil-livelli tal-potassium tiegħek (jidher f’test tad-demm)
* raxx fil-ġilda
* tnaqqis ta’ ċelluli bojod tad-demm (jidher f’test tad-demm)
* għajnejn xotti, għajnejn idemmgħu jew vista mċajpra
* ħmura jew infezzjoni fl-għajnejn
* indiġestjoni
* nefħa fir-riġlejn u/jew dirgħajn
* fsada mill-ħanek
* żieda fil-pressjoni
* tħossok sturdut
* disturbi fit-togħma
* ħakk
* diffikultà biex tiftakar
* telf ta’ xagħar
* reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u tas-saqajn (sindrome ta’ eritrodisasteżija palmari-plantari)
* disturb fid-dwiefer

**Mhux komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

* Anormalità oħra li tista’ tiġi kkawżata minn Kadcyla hija kondizzjoni magħrufa bħala iperplasija nodulari riġenerattiva tal-fwied. Din l-anormalità tikkawża bidla fl-istruttura tal-fwied. Il-pazjenti jiżviluppaw ħafna għoqiedi fil-fwied li jistgħu jbiddlu l-mod kif jiffunzjona l-fwied. Maż-żmien, dan jista’ jwassal għal sintomi bħal sensazzjoni ta’ nefħa jew nefħa tal-addome kkawżati minn akkumulazzjoni ta’ fluwidu jew fsada minn kanali tad-demm mhux normali fil-griżmejn jew fir-rektum.
* Jekk is-soluzzjoni għall-infużjoni ta’ Kadcyla tnixxi fiż-żona madwar is-sit tal-infużjoni inti tista’ tiżviluppa sensittività jew ħmura fil-ġilda tiegħek, jew nefħa fis-sit tal-infużjoni.

Jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji wara li t-trattament tiegħek b’Kadcyla tkun waqqaf, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek u għidilhom li kont ittrattat b’Kadcyla.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.

Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5.** **Kif taħżen Kadcyla**

Kadcyla jinħażen mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-isptar jew fil-klinika.

* Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
* Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta’ barra u l-kunjett wara JIS. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.
* Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
* Meta ppreparat bħala soluzzjoni għall-infużjoni Kadcyla huwa stabbli sa 24 siegħa f’temperatura ta’ 2 °C sa 8 °C, u wara għandu jintrema.
* Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6.** **Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Kadcyla**

* Is-sustanza attiva hi trastuzumab emtansine.
* Kadcyla 100 mg: Kunjett wieħed ta’ trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 100 mg ta’ trastuzumab emtansine. Wara r-rikostituzzjoni kunjett wieħed ta’ soluzzjoni ta’ 5 mL ikun fih 20 mg/mL ta’ trastuzumab emtansine.
* Kadcyla 160 mg: Kunjett wieħed ta’ trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 160 mg ta’ trastuzumab emtansine. Wara r-rikostituzzjoni kunjett wieħed ta’ soluzzjoni ta’ 8 mL ikun fih 20 mg/mL ta’ trastuzumab emtansine.
* Is-sustanzi l-oħra huma succinic acid, sodium hydroxide (ara sezzjoni 2 taħt ‘Tagħrif importanti dwar xi wħud mill-ingredjenti ta’ Kadcyla’), sucrose, u polysorbate 20.

**Kif jidher Kadcyla u l-kontenut tal-pakkett**

* Kadcyla huwa trab lajofilizzat abjad sa abjad maħmuġ għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fornut f’kunjetti tal-ħġieġ.
* Kadcyla huwa disponibbli f’pakketti li fihom kunjett wieħed.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Il-Ġermanja

**Manifattur**

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**N.V. Roche S.A.België/Belgique/BelgienTél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11 | **Latvija**Roche Latvija SIATel: +371 - 6 7039831 |
| **България**Рош България ЕООДТел: +359 2 474 5444 | **Lietuva**UAB “Roche Lietuva”Tel: +370 5 2546799 |
| **Česká republika**Roche s. r. o.Tel: +420 - 2 20382111 | **Magyarország**Roche (Magyarország) Kft.Tel: +36 1 279 4500 |
| **Danmark**Roche Pharmaceuticals A/STlf.: +45 - 36 39 99 99 | **Nederland**Roche Nederland B.V.Tel: +31 (0) 348 438050 |
| **Deutschland**Roche Pharma AGTel: +49 (0) 7624 140 | **Norge**Roche Norge ASTlf: +47 - 22 78 90 00 |
| **Eesti**Roche Eesti OÜTel: + 372 - 6 177 380 | **Österreich**Roche Austria GmbHTel: +43 (0) 1 27739 |
| **Ελλάδα, Kύπρος** Roche (Hellas) A.E. ΕλλάδαΤηλ: +30 210 61 66 100 | **Polska**Roche Polska Sp.z o.o.Tel: +48 - 22 345 18 88 |
| **España**Roche Farma S.A.Tel: +34 - 91 324 81 00 | **Portugal**Roche Farmacêutica Química, LdaTel: +351 - 21 425 70 00 |
| **France**RocheTél: +33 (0)1 47 61 40 00 | **România**Roche România S.R.L.Tel: +40 21 206 47 01 |
| **Hrvatska**Roche d.o.oTel: +385 1 4722 333 | **Slovenija**Roche farmacevtska družba d.o.o.Tel: +386 - 1 360 26 00 |
| **Ireland, Malta**Roche Products (Ireland) Ltd.Ireland/L-IrlandaTel: +353 (0) 1 469 0700 | **Slovenská republika** Roche Slovensko, s.r.o.Tel: +421 - 2 52638201 |
| **Ísland** Roche Pharmaceuticals A/Sc/o Icepharma hfSími: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**Roche Oy Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500 |
| **Italia**Roche S.p.A.Tel: +39 - 039 2471 | **Sverige**Roche ABTel: +46 (0) 8 726 1200 |
|  |  |
|  |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>.

**It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku jew tal-kura tas-saħħa**

Sabiex jiġu evitati żbalji fl-għoti tal-prodott mediċinali huwa importanti li t-tikketti tal-kunjett jiġu ċċekkjati biex jiġi żgurat li l-prodott mediċinali li qed jiġi ppreparat huwa Kadcyla (trastuzumab emtansine) u mhux xi prodott ieħor li fih trastuzumab (eż. trastuzumab jew trastuzumab deruxtecan).

Kadcyla għandu jiġi rikostitwit u dilwit minn professjonist tal-kura tas-saħħa u għandu jingħata bħala infużjoni fil-vini. M’għandux jingħata bħala *push* jew *bolus* fil-vini.

Dejjem żomm din il-mediċina fil-pakkett oriġinali magħluq f’temperatura ta’ 2 °C – 8 °C fil-friġġ. Kunjett ta’ Kadcyla rikostitwit b’ilma għall-injezzjonijiet (mhux fornut) huwa stabbli għal 24 siegħa f’temperatura ta’ 2 °C – 8 °C wara r-rikostituzzjoni u m’għandux jiġi ffriżat.

Għandha tintuża teknika asettika xierqa. Għandhom jintużaw proċeduri xierqa għall-preparazzjoni ta’ prodotti mediċinali kimoterapewtiċi.

Is-soluzzjoni rikostitwita ta’ Kadcyla għandha tiġi dilwita f’boroż tal-infużjoni ta’ polyvinyl chloride (PVC) jew polyolefin ħieles minn latex u PVC.

L-użu ta’ filtru fil-pajp ta’ 0.20 jew 0.22 mikroni magħmul minn polyethersulfone (PES) huwa meħtieġ għall-infużjoni meta l-konċentrat għall-infużjoni jiġi dilwit b’soluzzjoni għall-infużjoni ta’ 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride.

*Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni*

* Kadcyla 100 mg: bl-użu ta’ siringa sterili, injetta bil-mod 5 mL ta’ ilma għall-injezzjoni sterili fil-kunjett ta’ 100 mg trastuzumab emtansine.
* Kadcyla 160 mg: bl-użu ta’ siringa sterili, injetta bil-mod 8 mL ta’ ilma għall-injezzjoni sterili fil-kunjett ta’ 160 mg trastuzumab emtansine.
* Dawwar il-kunjett bil-mod sakemm jinħall kompletament. Tħawwadx.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi eżaminata viżwalment għal frak u bidla fil-kulur qabel l-għoti. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun ħielsa minn frak viżibbli, ċara sa kemmxejn tkanġi. Il-kulur tas-soluzzjoni rikostitwita għandu jkun minn bla kulur sa kannella ċar. Tużax jekk is-soluzzjoni rikostitwita tkun imdardra jew bidlet il-kulur.

Armi kull porzjon mhux użat. Il-prodott rikostitwit ma fihx preservattivi u huwa maħsub għall-użu ta’ darba biss.

*Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni*

Iddetermina l-volum tas-soluzzjoni rikostitwita meħtieġ ibbażat fuq doża ta’ 3.6 mg trastuzumab emtansine/kg ta’ piż tal-ġisem:

**Volum** (mL) = *Doża totali li għandha tingħata* = (**piż tal-ġisem** (kg) x **doża** (mg/kg))

 **20** (mg/mL, konċentrazzjoni tas-soluzzjoni rikostitwita)

L-ammont xieraq ta’ soluzzjoni għandu jinġibed mill-kunjett u għandu jiġi miżjud f’borża tal-infużjoni li jkun fiha 250 mL ta’ soluzzjoni għall-infużjoni ta’ 4.5 mg/mL (0.45%) sodium chloride jew soluzzjoni għall-infużjoni ta’ 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride. M’għandhiex tintuża soluzzjoni ta’ glucose (5%). Soluzzjoni għall-infużjoni ta’ 4.5 mg/mL (0.45%) sodium chloride tista’ tintuża mingħajr filtru fil-pajp ta’ 0.20 jew 0.22-μm magħmul minn polyethersulfone (PES). Jekk tintuża soluzzjoni għall-infużjoni ta’ 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, huwa meħtieġ filtru fil-pajp ta’ 0.20 jew 0.22 mikroni magħmul minn polyethersulfone (PES). Ladarba l-infużjoni tiġi ppreparata għandha tingħata minnufih. Tagħmlux fil-friża u tħawwadx l-infużjoni matul il-ħażna. Jekk dilwit b’mod asettiku, jista’ jinħażen sa 24 siegħa f’temperatura ta’ 2 °C sa 8 °C.