

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI 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. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kadcyla 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett wiehed ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 100 mg ta' trastuzumab emtansine. Wara r-rikostituzzjoni kunnett wiehed 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

Kunnett wiehed ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 160 mg ta' trastuzumab emtansine. Wara r-rikostituzzjoni kunnett wiehed ta' soluzzjoni ta' 8 mL ikun fih 20 mg/mL ta' trastuzumab emtansine (ara sezzjoni 6.6).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kunnett ta' 100 mg fih 1.38 mg ta' sodium u 1.1 mg ta' polysorbate 20.

Kull kunnett 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' kultura ta' suspensjoni ta' ċelluli mammiferi (ovarju ta' hamster Ċiniż), imwaħħal b'mod kovalenti ma' DM1, inibitur tal-mikrotubuli, permezz tal-molekula stabbli li tehel ma' thioether, MCC (4-[N-maleimidomethyl] cyclohexane-1-carboxylate).

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab lajofilizzat ta' lewn abjad sa abjad maħmuġ.

4. TAGHRIF 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 Pożologija 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 allergiċi/anafilattiċi u f'ambjent fejn hemm disponibbli b'mod immedjat faċilitajiet shaħ 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 deruxtecán).

Požologija

Id-doża rakkomandata ta' trastuzumab emtansine hija ta' 3.6 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija bħala infużjoni fil-vini kull 3 ġimghat (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 nekrozi epidermali ttardjati wara ekstravażazzjoni (ara sezzjoni 4.4 u 4.8).

Jekk l-infużjoni ta' qabel kienet ittollerata tajjeb, doži 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 hajja.

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 tinghata
L-ewwel tnaqqis fid-doża	3 mg/kg
It-tieni tnaqqis fid-doża	2.4 mg/kg
Htieġa ta' aktar tnaqqis fid-doża	Waqf qaf 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/mm ³)	Tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma l-għadd ta' plejtlits jirkupra għal ≤ Grad 1 (≥ 75 000/mm ³), u wara ttratta fl-istess livell tad-doża. Jekk pazjent jehtieg ittardjar għal darbtejn minhabba tromboċitopenija, ikkunsidra li tnaqqas id-doża b'livell wiehed.
	Grad 4 fi kwalunkwe ħin < 25 000/mm ³	Tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma l-għadd ta' plejtlits jirkupra għal ≤ Grad 1 (≥ 75 000/mm ³), u wara naqqas livell wiehed 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 wiehed tad-doża
	Grad 4 (> 20 × ULN fi kwalunkwe ħin)	Waqf qaf 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 wiehed tad-doża
	Grad 4 (> 20 × ULN fi kwalunkwe ħin)	Waqf qaf trastuzumab emtansine
Iperbilirubinemija	TBILI > 1.0 sa ≤ 2.0 × 1-ULN fil-jum tat-trattament skedat	Tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma l-bilirubin totali jirkupra għal ≤ 1.0 × ULN, u wara naqqas livell wiehed tad-doża
	TBILI > 2 × ULN fi kwalunkwe ħin	Waqf qaf trastuzumab emtansine

Modifikazzjonijiet fid-doża ghal pazjenti b'EBC		
Reazzjoni avversa	Severità	Modifikazzjoni fit-trattament
Hsara fil-Fwied Ikkawżata mill-Medicina (DILI - <i>Drug Induced Liver Injury</i>)	Transaminases fis-serum > 3 x ULN u bilirubin totali fl-istess waqt > 2 x ULN	Waqqaf trastuzumab emtansine b'mod permanenti fin-nuqqas ta' kawża probabbli ohra għaż-żieda fl-enzimi tal-fwied u fil- bilirubin, eż. metastasi fil-fwied jew medikazzjoni fl-istess waqt
Iperplasija Nodulari Riġenerattiva (NRH - <i>Nodular Regenerative Hyperplasia</i>)	Il-Gradi Kollha	Waqqaf trastuzumab emtansine għalkollox
Newropatija Periferali	Grad 3-4	Tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma titjeb għal ≤ Grad 2
Disfunzjoni tal- Ventriku 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, jew insuffiċjenza tal-qalb ta' Grad 2 akkumpanjata minn LVEF ta' < 45%	Waqqaf trastuzumab emtansine
Tossiċità Pulmonari	Marda tal-interstizju tal- pulmun (ILD - <i>interstitial lung disease</i>) jew pulmonite	Waqqaf trastuzumab emtansine b'mod permanenti
Pulmonite Relatata mar- Radjoterapija	Grad 2	Waqqaf trastuzumab emtansine jekk ma tghaddix 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/mm ³)	Tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma l-għadd ta' plejtlits jirkupra għal ≤ Grad 1 (≥ 75 000/mm ³), u wara ttratta fl-istess livell tad-doża
	Grad 4 (< 25 000/mm ³)	Tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma l-għadd ta' plejtlits jirkupra għal ≤ Grad 1 (≥ 75 000/mm ³), u wara naqqas livell wiehed 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 wiehed 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 wiehed tad-doża.
	Grad 4 (> 10 × l-ULN)	Waqqaf trastuzumab emtansine
Hsara fil-Fwied Ikkawżata mill-Mediċina (DILI - <i>Drug Induced Liver Injury</i>)	Transaminases fis-serum > 3 × ULN u bilirubin totali fl-istess waqt > 2 × ULN	Waqqaf trastuzumab emtansine b'mod permanenti fin-nuqqas ta' kawża probabbli oħra għaž-żieda fl-enzimi tal-fwied u fil-bilirubin, eż. metastasi fil-fwied jew medikazzjoni fl-istess waqt
Iperplasija Nodulari Riġenerattiva (NRH - <i>Nodular Regenerative Hyperplasia</i>)	Il-Gradi Kollha	Waqqaf trastuzumab emtansine b'mod permanenti

Modifikazzjonijiet fid-doża għal pazjenti b'MBC		
Reazzjoni avversa	Severità	Modifikazzjoni fit-trattament
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 - <i>interstitial lung disease</i>) jew pulmonite	Waqqaf trastuzumab emtansine b'mod permanenti

ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase, CHF = *congestive heart failure* (insuffiċjenza kongestiva 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 wiehed jistenna saċ-ċiklu ppjanat li jmiss. L-iskeda ta' għoti għandha tiġi aġġustata biex jinżamm intervall ta' 3 ġimgħat bejn id-doži. 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 jerga' 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 minhabba *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 oġġla 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 hafif 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 hafif 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 epatotossicità 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 mnizzel (jew imsemmi) b'mod ċar fil-fajl tal-pazjent.

Sabiex jiġu evitati zbalji 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 deruxtecán).

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 oġġla 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 ($\leq 100\,000/\text{mm}^3$) u pazjenti fuq trattament kontra l-koagulazzjoni tad-dem (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' $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ qabel il-bidu tat-trattament. F'każ ta' għadd ta' plejtlits imnaqqas għal Grad 3 jew aktar ($< 50\,000/\text{mm}^3$), tagħtix trastuzumab emtansine qabel ma l-għadd tal-plejtlits jirkupra għal Grad 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) (ara sezzjoni 4.2).

Emorragija

Każijiet ta' avvenimenti emorragiċi, li jinkludu emorragija fis-sistema nervuża ċentrali, respiratorja u gastrointestinali, ġew irrappurtati bi trattament bi trastuzumab emtansine. Xi whud minn dawn l-avvenimenti ta' fsada wasslu għal riżultati fatali. F'xi whud mill-każijiet osservati l-pazjenti kellhom tromboċitopenija, jew kienu qed jirċievu wkoll terapija kontra l-koagulazzjoni tad-demem 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.

Tossicità tal-fwied

Tossicità 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-oġhla żieda f'jum 8 wara l-ġhota 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 tjebru 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 whud b'riżultat fatali minħabba ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina 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' epatotossicità.

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 oġhla 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 ċirrozi osservat fuq skan ta' tomografija kompjuterizzata (CT - *computed tomography*) tal-fwied iżda bi transaminases normali u bl-ebda manifestazzjoni oħra ta' ċirrozi. 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' $> 2.5 \times \text{ULN}$ jew bilirubin totali ta' $> 1.5 \times \text{ULN}$ qabel il-bidu tat-trattament. It-trattament f'pazjenti bi transaminases fis-serum ta' $> 3 \times \text{ULN}$ u bilirubin totali ta' $> 2 \times \text{ULN}$ fl-istess waqt għandu jitwaqqaf għalkollox. It-trattament ta' pazjenti b'indeboliment epatiku għandu jsir b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Newrotossicità

Newropatija periferali, l-aktar ta' Grad 1 u fil-biċċa 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 $\leq$ Grad 2. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati klinikament fuq bażi kontinwa għal sinjali/sintomi ta' newrotossicità.

Disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug

Pazjenti trattati 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% gie osservat f'pazjenti trattati bi trastuzumab emtansine, u għalhekk insuffiċjenza kongestiva 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 kongestiva tal-qalb (CHF - *congestive heart failure*), aritmija kardijaka serja li teħtieġ it-trattament, passat ta' infart mijokardijaku jew angina instabbli fi żmien 6 xhur mir-*randomisation*, jew qtugħ ta' nifs attwali waqt il-mistrieħ minhabba tumor 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 rrapportati fi studji kliniċi b'trastuzumab emtansine (ara sezzjoni 4.8). Sinjali u sintomi jinkludu qtugħ ta' nifs, sogħla, gheja, 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 minhabba kumplikazzjonijiet ta' tumor 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 minhabba 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 rrapportati reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (minhabba reħa ta' cytokine), iktar karatterizzati minn wieħed jew aktar minn dawn is-sintomi li ġejjin: fwawar, tkexkix ta' bard, deni, qtugħ ta' nifs, pressjoni baxxa, tħarhir, bronkospazmu, 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' sensitività eċċessiva

Trattament b'trastuzumab emtansine ma ġiex studjat f'pazjenti li kellhom trastuzumab imwaqqaf b'mod permanenti minhabba sensitività eċċessiva; trattament b'trastuzumab emtansine mhux rakkomandat għal dawn il-pazjenti.

Il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib għal reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva/allergiċi, 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' emergenza, għandhom ikunu disponibbli għall-użu immedjat. F'każ ta' reazzjoni ta' sensitività 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 wġiġh lokali. B'mod eċċezzjonali, jistgħu jsejtnu każijiet ta' leżjonijiet severi fit-tessuti u nekrozi epidermali. Jekk issejtnu ekstravażazzjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf immedjatament u l-pazjent għandu jiġi eżaminat b'mod regolari peress li nekrozi tista' ssejtnu 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 allergiċi.

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 ohra u forom ohra 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 minhabba l-potenzjal ta' żieda fl-esponiment għal DM1 u fit-tossiċità. Għandu jiġi kkunsidrat prodott mediċinali alternattiv bl-ebda potenzjal jew b'potenzjal żgħir hafna li jinibixxi CYP3A4. Jekk użu fl-istess hin 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 tnehhew miċ-ċirkolazzjoni (madwar 3 *half-lives* tal-eliminazzjoni tal-inibituri) meta possibbli. Jekk inibitur qawwi ta' CYP3A4 jingħata fl-istess hin u trattament b'trastuzumab emtansine ma jistax jiġi ttardjat, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu joħorgu 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-tqeghid fis-suq, kienu rrapportati każijiet ta' nuqqas ta' fluwidu amnjotiku, uħud assoċjati ma' ipoplasija pulmonari fatali, f'nisa tqal li kienu qed jirċievu trastuzumab. Studji fuq l-animalli 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-ghoti 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.

Treddigh

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 mreddgħin, in-nisa għandhom iwaqqfu t-treddigh qabel jinbeda trattament b'trastuzumab emtansine. In-nisa jistgħu jibdew it-treddigh 7 xhur wara li jintemm it-trattament.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Trastuzumab emtansine għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Is-sinifikat ta' reazzjonijiet avversi rrapportati bħal gheja, uġigh ta' ras, sturdament u vista mċajpra fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni mhux magħruf. Pazjenti li jkollhom reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (fwawar, sirdat, deni, qtugħ ta' nifs, pressjoni baxxa, tharħir, bronkospazmu u takikardija) għandhom jiġu avżati biex ma jsuqux u ma jhaddmux 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, uġigh addominali, uġigh muskoluskelettriċi, u rimettar.
- l-aktar ADRs komuni ($\geq 25\%$) b'trastuzumab emtansine kienu dardir, gheja, uġigh muskoluskelettriċi, emorraġija, uġigh 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' Terminologija 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, gheja u ipokalmija.

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 taht 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 ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari ħafna ($< 1/10\,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza u SOC, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji mnizzla l-ewwel. L-ADRs kienu rrapportati bl-użu ta' NCI-CTCAE għall-valutazzjoni tat-tossicità.

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 hafna	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	Tromboċitopenija, Anemija
	Komuni	Newtropsenja, Lewkopenija
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Sensittività eċċessiva għall-medicina
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Ipokaliemja
Disturbi psikjatriċi	Komuni hafna	Insomnija
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Newropsenja periferali, Uġiġħ ta' ras
	Komuni	Sturdament, Disġewżja, Indeboliment fil-memorja
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Għajnejn tinħass xotta, Konguntivite, Vista mċajpra, Żieda ta' dmugħ
Disturbi fil-qalb	Komuni	Disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug
Disturbi vaskulari	Komuni hafna	Emorraġija
	Komuni	Pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni hafna	Epistassi, Sogħla, Qtugħ ta' nifs
	Mhux komuni	Pulmonite (ILD)
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	Stomatite, Dijarea, Rimettar, Dardir, Stitikezza, Halq xott, Uġiġħ addominali
	Komuni	Dispepsja, Fsada mill-ħanek
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni hafna	Żieda fit-transaminases
	Komuni	Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm, Żieda fil-bilirubin fid-demm
	Mhux komuni	Tossicità 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 muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	Uġiġħ muskuluskelettriku, Artralġja, Mijalġja

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
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 rrapportati 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 rrapportata għall-grad kollha u l-grad 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 ($\geq 50\,000/\text{mm}^3$), bl-aktar punt baxx iseħħ sal-jum 8 u ġeneralment tjiebu għal Grad 0 jew 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) sad-doża skedata ta' wara. Fi studji kliniċi, l-inċidenza u s-severità ta' tromboċitopenija kienu oġġla f'pazjenti Asjatiċi. Indipendenti mir-razza, l-inċidenza ta' avvenimenti ta' Grad 3 jew 4 ($< 50\,000/\text{mm}^3$) 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 rrapportati 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 rrapportati 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 whud mill-każijiet osservati l-pazjenti kellhom tromboċitopenija, jew kienu qegħdin jirċievu wkoll terapija kontra l-koagulazzjoni tad-demem 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 rrapportati 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 rrapportati 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 ($C_{\max}$), l-esponiment totali għal trastuzumab (AUC), jew

C_{max} ta' DM1 u židiet fit-transaminase. Għall-modifikazzjonijiet fid-doża f'każ ta' zieda 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; hafna minn dawn il-pazjenti kellhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari oħrajn. Disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug seħhet fi 3.0% tal-pazjenti b'EBC, bi Grad 3 f'0.5% tal-pazjenti, u l-ebda avveniment ta' grad oghla. 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-biċċa 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 wiehed jew aktar mis-sintomi li ġejjin: fwawar, sirdat, deni, qtugħ ta' nifs, pressjoni baxxa, tharhir, bronkospazmu 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 wiehed ta' Grad 3 u wiehed 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 oghla. B'mod ġenerali, il-maġġoranza tar-reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva kienu ta' severità hafifa 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.

Immunogeniċità

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-medicina (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 wiehed 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. Minhabba l-okkorrenza baxxa ta' antikorpi kontra l-medicina, 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, uġiġ, jew nefha 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 nekrozi 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 rappurtati 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](#).

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 rrapportati b'trattament ta' trastuzumab emtansine, il-bieċa l-kbira assoċjati ma' tromboċitopenija, u kien hemm każ wiehed 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 tehel 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 intracellulari ta' DM1 direttament għal ċelluli malinni. Meta jehel 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, jehel mad-dominju IV tad-dominju ekstraċċellulari (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, jehel ma' tubulin. Billi jinibixxi l-polymerizzazzjoni ta' tubulin, kemm DM1 kif ukoll trastuzumab emtansine jgħegħlu liċ-ċelluli jehlu 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 tehel, 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 hieles fil-plażma.

Effikaċja klinika

Kanċer Bikri tas-Sider

BO27938 (KATHERINE)

BO27938 (KATHERINE) kienet prova *randomised*, b'aktar minn ċentru wiehed u *open-label* ta' 1,486 pazjent b'kanċer bikri tas-sider pożittiv għal HER2 b'tumur invażiv residwu (pazjenti li ma

kinix kisbu rispons shiħ patoloġiku (pCR - *pathological complete response*) fis-sider u/jew fil-glandoli limfatiċi tal-abt wara tlestija ta' terapija sistemika ta' qabel il-kirurgija li kienet tinkludi kimoterapija u terapija mmirata lejn HER2. Il-pazjenti setgħu rċewew aktar minn terapija waħda mmirata lejn HER2. Il-pazjenti rċewew radjoterapija 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' $3+ \geq 2.0$ 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 kirurgija vs. ma tistax issir kirurgija), l-istat tar-riċettur tal-ormon, it-terapija mmirata lejn HER2 ta' qabel il-kirurgija (trastuzumab, trastuzumab flimkien ma' sustanza/i addizzjonali mmirati lejn HER2), u l-istat patoloġiku tal-glandoli evalwati wara t-terapija ta' qabel il-kirurgija.

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-kumplement 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 kirurgija: 25.3%, tista' ssir kirurgija: 74.8%) u stat patoloġiku tal-glandoli wara terapija ta' qabel il-kirurgija (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 rċewew kors ta' kimoterapija neoawżiljarju li fih anthracycline. 19.5% tal-pazjenti kienu rċewew sustanza oħra mmirata lejn HER2 flimkien ma' trastuzumab bħala komponent ta' terapija neoawżiljarja; 93.8% ta' dawn il-pazjenti rċewew pertuzumab. Il-pazjenti kollha kienu rċewew taxanes bħala parti mill-kimoterapija neoawżiljarja.

Fiz-żmien tal-analiżi primarja, ġie osservat titjib statistikament sinifikanti fl-IDFS f'pazjenti li rċewew 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 rċewew 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
<i>Punt Finali Primarju</i>		
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 <i>Log-Rank</i> , mhux stratifikat)	< 0.0001	
rata ta' 3 snin mingħajr avveniment ² ,% [CI ta' 95%]	77.02 [73.78, 80.26]	88.27 [85.81, 90.72]
<i>Punti Finali Sekondarji ³</i>		
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 <i>Log-Rank</i> , mhux stratifikat)	0.0027	
rata ta' sopravivenza ta' 7 snin ² ,% [CI ta' 95%]	84.4 [81.58, 87.16]	89.1 [86.71, 91.42]
IDFS li tinkludi t-tieni kanċer primarju mhux tas-sider^{1,5}		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	167 (22.5%)	95 (12.8%)
HR [CI ta' 95%]	0.51 [0.40, 0.66]	
valur p (test <i>Log-Rank</i> , mhux stratifikat)	< 0.0001	
rata ta' 3 snin mingħajr avveniment ² ,% [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 <i>Log-Rank</i> , mhux stratifikat)	< 0.0001	
rata ta' 3 snin mingħajr avveniment ² ,% [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 <i>Log-Rank</i> , mhux stratifikat)	0.0003	
rata ta' 3 snin mingħajr avveniment ² ,% [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 multiplikità

Figura 1 Kurva Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Minghajr Marda Invażiva f'KATHERINE (Analizi Agġornata)

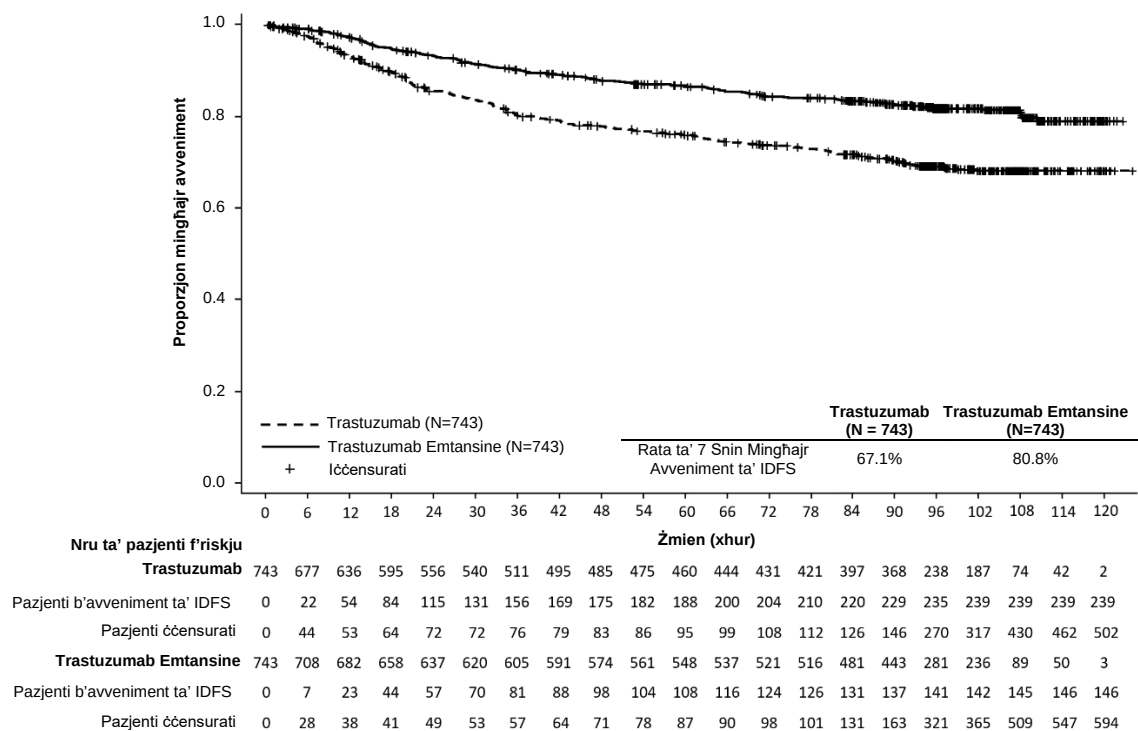
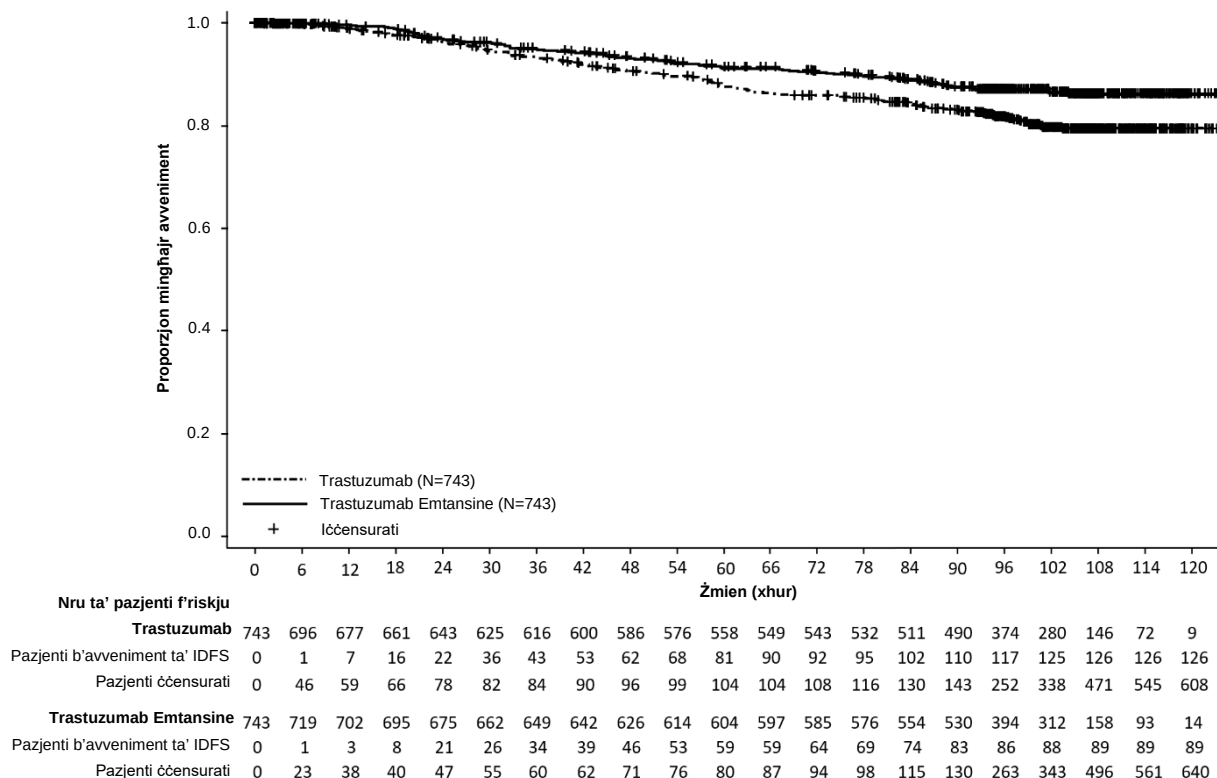


Figura 2 Kurva Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Globali f'KATHERINE (Analizi Aggornata)



F'KATHERINE, beneficiċċju 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, multicentru, 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' Hila (PS - *Performance Status*) tal-Grupp tal-Onkologija 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 b'hala punteġġ ta' 3 + permezz ta' IHC jew amplifikazzjoni tal-ġene permezz ta' ISH. Il-karatteristiċi fil-linja bażi tal-pazjent u tat-tumur kienu b'bilanċjati 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-oestrogen u/jew tal-progesterone. L-istudju qabbel is-sigurtà u l-effikaċja ta' trastuzumab emtansine ma' daww 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. Kadcyła 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 jittiehdu konklużjonijiet definiti.

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

	Lapatinib + Capecitabine n = 496	Trastuzumab emtansine n = 495
Punti finali primarji		
Sopravivenza minghajr 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	

	Lapatinib + Capecitabine n = 496	Trastuzumab emtansine n = 495
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)

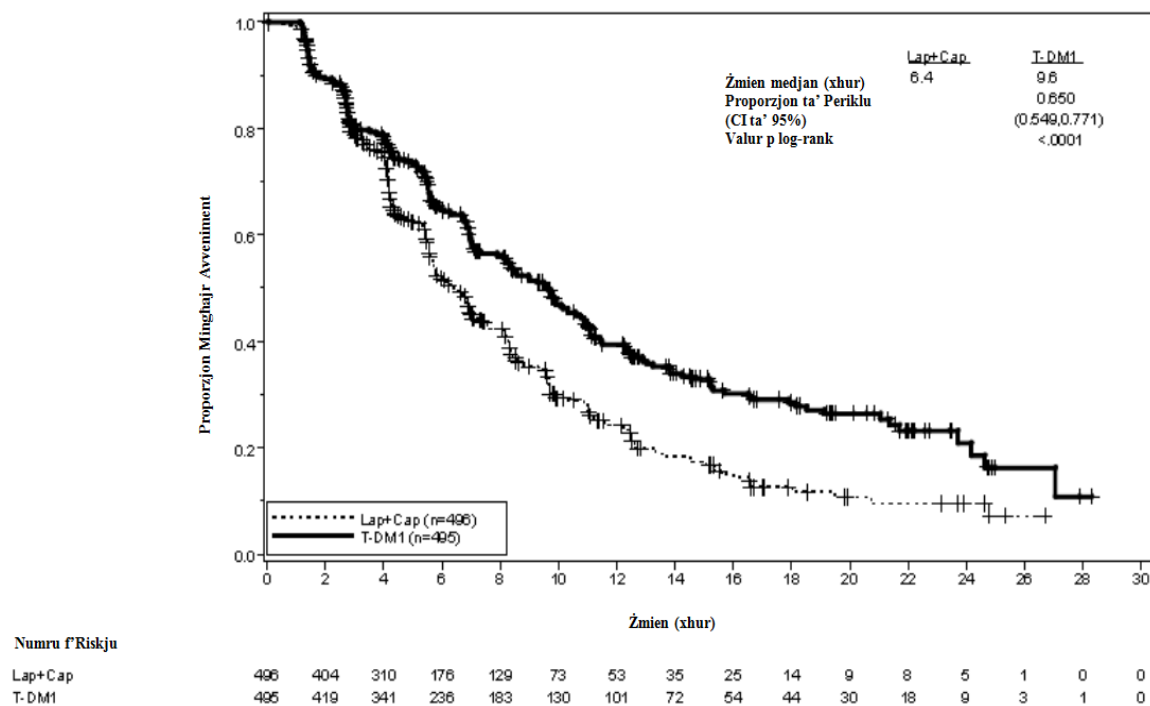
OS: sopravivenza globali; PFS: sopravivenza mingħajr progressjoni; ORR: rata ta' rispons oġġettiv; OR: rispons oġġettiv; IRC: kumitat ta' analiżi indipendenti; HR: proporzjonijiet ta' periklu; CI: intervall ta' konfidenza

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

** 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 ntlahqitx, rispettivament, meta mqabbla ma' 5.7 xhur u 27.9 xhur, rispettivament, għall-grupp ta' lapatinib flimkien ma' capecitabine.

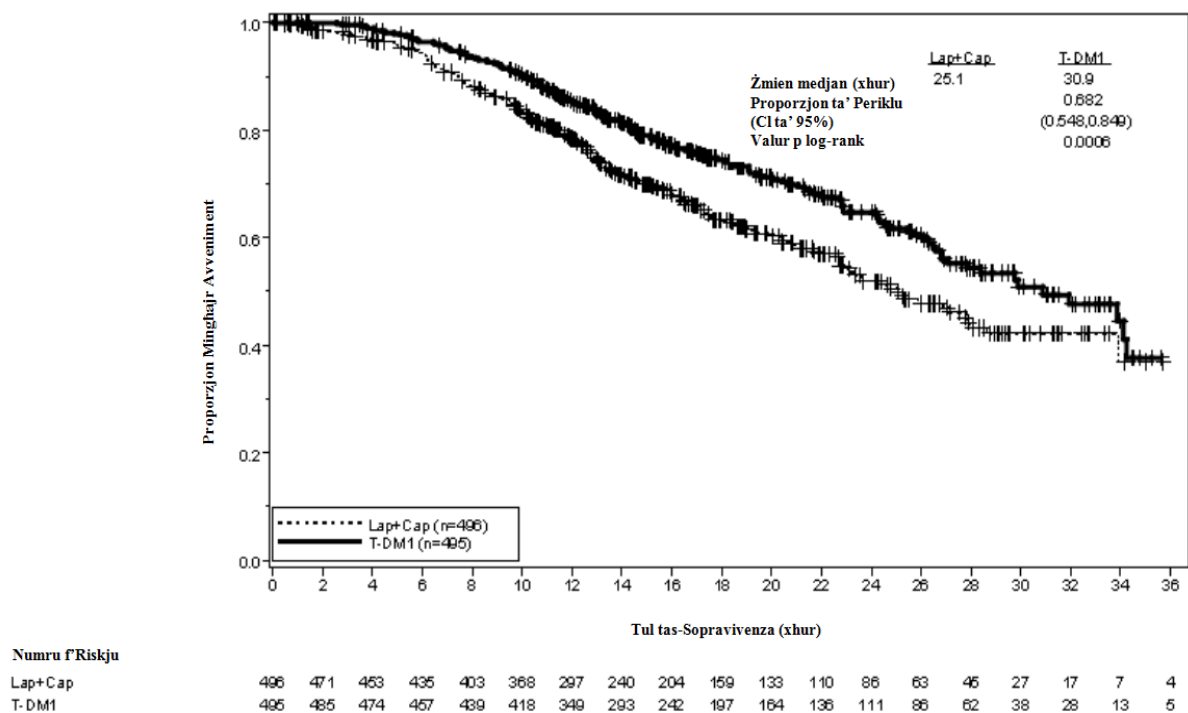
Figura 3 Kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni stmata minn IRC



T-DM1: trastuzumab emtansine; Lap: lapatinib; Cap: capecitabine; IRC: kumitat ta' analiżi indipendenti.

Proporzjon ta' periklu huwa stmat ibbażat fuq mudell Cox stratifikat; valur p huwa stmat ibbażat fuq test log-rank stratifikat.

Figura 4 Kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali



T-DM1: trastuzumab emtansine; Lap: lapatinib; Cap: capecitabine.
 Proporzjon ta' periklu huwa stmat ibbażat fuq modell Cox stratifikat; valur p huwa stmat ibbażat fuq test log-rank stratifikat.

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 grupp 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 ntlahaqx b'trastuzumab emtansine kontra 9.5 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 lokament, jew metastatiku. In-numru medjan ta' sustanzi kontra l-kanċer li l-pazjenti kienu rċievew 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) irċievew 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 radjoloġika 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 ntlahaqx (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 rċievew 3.6 mg/kg ta' trastuzumab emtansine fil-vini kull 3 ġimgħat kellhom konċentrazzjoni massima fis-serum (C_{max}) 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* ($t_{1/2}$) 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 ekstraċċellulari (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-DM1 fil-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 dozi b'firxa minn 2.4 sa 4.8 mg/kg; pazjenti li rċevew dozi inqas minn jew uguali 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 hafif u moderat kienu bejn wiehied u ieħor 38% u 67% inqas minn dawg ta' pazjenti b'funzjoni epatika normali, rispettivament. L-esponiment għal trastuzumab emtansine (AUC) f'Ċiklu 3 wara dożaġġ ripetut f'pazjenti b'disfunzjoni epatika hafifa jew moderata kien fil-firxa osservata f'pazjenti b'funzjoni epatika normali.

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

Popolazzjonijiet speċjali ohra

Analizi tal-PK tal-popolazzjoni wriet li r-razza ma tidhirx li tinfluwenza l-PK ta' trastuzumab emtansine. Peress li hafna 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 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossikoloġija u/jew farmakoloġija fl-annimali

L-għoti ta' trastuzumab emtansine kien ittollerat tajjeb fil-firien u x-xadini b'doži sa 20 u 10 mg/kg, rispettivament, li jikkorrispondu għal 2040 µg DM1/m² fiż-żewġ speċi, li bejn wiehied u ieħor huma ekwivalenti għad-doża klinika ta' trastuzumab emtansine fil-pazjenti. Fl-istudji ta' GLP dwar it-tossicità, bl-eċċezzjoni ta' tossicità axxonali periferali irriversibbli (osservata biss fix-xadini b'≥ 10 mg/kg) u tossicità fuq l-organi riproduttivi (osservata biss fil-firien b'60 mg/kg), tossicitàjiet dipendenti mid-doża parzjalment jew kompletament reversibbli kienu identifikati fiż-żewġ mudelli ta' annimali. It-tossicitàjiet 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.

Mutaġenicità

DM1 kien aneġġeniku jew klastoġeniku f'analizi *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'analizi *in vitro* dwar mutazzjoni reversibbli fil-batterji (Ames).

Indeboliment tal-fertilità u teratoġenicità

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-tossicità fl-annimali, jistgħu jkun mistennija effetti avversi fuq il-fertilità.

Ma sarux studji dedikati dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fl-annimali b'trastuzumab emtansine. Tossicità fuq l-iżvilupp ta' trastuzumab kienet identifikata f'ambjent kliniku għalkemm ma kinitx imbassra fil-programm mhux kliniku. Barra dan, tossicità 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. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Succinic acid
Sodium hydroxide
Sucrose
Polysorbate 20

6.2 Inkompatabiltajiet

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

Soluzzjoni 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

Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita giet murija għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C. Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużawx immedjatement, il-kunjetti rikostitwiti jistgħu jinħażnu sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, jekk kienu rikostitwiti taħt kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati, u wara għandhom jintremew.

Soluzzjoni dilwita

Is-soluzzjoni rikostitwita ta' Kadcyła 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 aseptiċi kkontrollati u validati. Jekk dilwita f'0.9% sodium chloride jista' jiġi osservat frak żgħir waqt il-ħażna (ara sezzjoni 6.6).

6.4 Prekawżjonijiet 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

Kadcyła 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kadcyła huwa pprovdut f'kunnett tal-ħġieġ tat-Tip 1 ta' 15 mL (100 mg) magħluq b'tapp griż tal-lastku butyl miksi b'kisja ta' fluoro-resin, u ssigillat b'sigill tal-aluminju b'għatu tal-plastik abjad li jitqaċċat.

Pakkett ta' kunnett wieħed.

Kadcyła 160 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kadcyła huwa pprovdut f'kunnett tal-ħġieġ tat-Tip 1 ta' 20 mL (160 mg) magħluq b'tapp griż tal-lastku butyl miksi b'kisja ta' fluoro-resin, u ssigillat b'sigill tal-aluminju b'għatu tal-plastik vjola li jitqaċċat.

Pakkett ta' kunnett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

Is-soluzzjoni rikostitwita ta' Kadcyła 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 Kadcyła (trastuzumab emtansine) u mhux xi prodott iehor li fih trastuzumab (eż. trastuzumab jew trastuzumab deruxtecán).

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. Thawwad.

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 tkangi. 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):

$$\text{Volum (mL)} = \frac{\text{Doża totali li għandha tingħata (piż tal-ġisem (kg) \times \text{doża (mg/kg)})}{20 \text{ (mg/mL, konċentrazzjoni tas-soluzzjoni rikostitwita)}}$$

L-ammont xieraq ta' soluzzjoni għandu jingħbed 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- μ m 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 thawwad 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-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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' REVIZJONI 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 GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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-HRUĠ 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-hruġ 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-hruġ 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 OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

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

L-MAH għandu jiżgura li fiż-żmien meta Kadcyła (trastuzumab emtansine) jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha li jistgħu jippreskrivu, jqassmu jew jagħtu Kadcyła (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' Kadcyła (trastuzumab emtansine)
- Informazzjoni għall-professjonist tal-kura tas-saħħa

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

1. Kadcyła (trastuzumab emtansine) huwa differenti minn mediċini oħra li fihom trastuzumab bħal Herceptin (trastuzumab) jew Enhertu (trastuzumab deruxtecán), b'sustanzi attivi differenti li qatt m'għandhom jintużaw minflok xulxin.
2. Kadcyła (trastuzumab emtansine) MHUX verżjoni ġenerika ta' Herceptin (trastuzumab) u għandu kwalitajiet, indikazzjonijiet u doża differenti.
3. Kadcyła (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. Tissositwixx u tikkombinax Kadcyła (trastuzumab emtansine) ma' mediċini oħra li fihom trastuzumab bħal Herceptin (trastuzumab) jew Enhertu (trastuzumab deruxtecán).
5. Tagħtix Kadcyła (trastuzumab emtansine) flimkien ma' kimoterapija.
6. Tagħtix Kadcyła (trastuzumab emtansine) f'dożi oġġla minn 3.6 mg/kg darba kull 3 ġimgħat.
7. Jekk riċetta għal Kadcyła (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 deruxtecán).
8. Kemm l-isem ivvintat Kadcyła kif ukoll l-isem mhux proprjetarju sħiħ tiegħu (trastuzumab emtansine) għandhom jintużaw u jiġu kkonfermati meta jiġi preskrit, issir il-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni u l-ġhoti ta' Kadcyła (trastuzumab emtansine) lill-pazjenti. Għandu jiġi verifikat li l-isem mhux proprjetarju huwa trastuzumab emtansine.
9. Sabiex jiġu evitati żbalji fl-ġhoti 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 Kadcyła (trastuzumab emtansine) u mhux xi mediċina oħra li fiha trastuzumab, bħal Herceptin (trastuzumab) jew Enhertu (trastuzumab deruxtecán).
10. Deskrizzjoni tad-differenzi ewlenin bejn il-prodotti ta' Roche Kadcyła (trastuzumab emtansine), Herceptin u Herceptin SC (trastuzumab) rigward differenzi fl-indikazzjoni, doża, ġhoti u ppakkjar.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU 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)

Kunnett wiehed ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 100 mg ta' trastuzumab emtansine. Wara r-rikostituzzjoni kunnett wiehed 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett wiehed ta' 100 mg

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu fil-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

Għandu jinghata taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' sustanzi ċitotossiċi.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/885/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Kadcyla 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
trastuzumab emtansine
Użu fil-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

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. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU 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)

Kunnett wiehed ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 160 mg ta' trastuzumab emtansine. Wara r-rikostituzzjoni kunnett wiehed 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett wiehed ta' 160 mg

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu fil-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

Għandu jinghata taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' sustanzi ċitotossiċi.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/885/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Kadcyla 160 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
trastuzumab emtansine
Użu fil-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

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. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: 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-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum 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'inhum Kadcyla u għalxiex jintuża

X'inhum Kadcyla

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

- trastuzumab - antikorp monoklonali li jehel b'mod selettiv ma' antigen (proteina immirata) imsejha 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 jehel ma' HER2 jista' jwaqqaf it-tkabbir ta' ċelluli tal-kanċer u jikkawża l-mewt tagħhom.
- DM1 - sustanza kontra l-kanċer li ssir attiva ladarba Kadcyla jidhol fiċ-ċellula tal-kanċer.

Għalxiex jintuża Kadcyla

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

- iċ-ċelluli tal-kanċer ikollhom hafna proteini HER2 fuqhom - it-tabib tiegħek se jittestja ċ-ċelluli tal-kanċer tiegħek għal dan.
- inti tkun diġà rċevejt il-medicina trastuzumab u medicina 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 terapja awżiljarja).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Kadcyla

M'għandekx tingħata Kadcyla

- jekk inti allergiku għal trastuzumab emtansine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla 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 tinghata Kadcyła jekk:

- qatt kellek reazzjoni serja relatata mal-infużjoni kkawżata minn trastuzumab ikkaratterizzata minn sintomi bħal fwawar, tkexxix ta' bard, deni, qtugħ ta' nifs, diffikultà biex tiehu n-nifs, taħbit tal-qalb mghaġġel jew tnaqqis fil-pressjoni.
- qed tircievi trattament b'medicini li jraqu 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-ispizjar tiegħek qabel ma tinghata Kadcyła.

Oqghod attent għal effetti sekondarji

Kadcyła jista' jaggrava xi kondizzjonijiet eżistenti, jew jikkawża effetti sekondarji. Ara sezzjoni 4 għal aktar dettalji dwar liema effetti sekondarji għandek toqghod attent għalihom.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin waqt li tkun qed tinghata Kadcyła:

- **Problemi bin-nifs:** Kadcyła jista' jikkawża problemi serji bin-nifs bħal qtugħ ta' nifs (waqt il-mistrieħ jew waqt li wiehed 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-medicina.
- **Problemi tal-fwied:** Kadcyła 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 zieda fl-enzimi tal-fwied fit-testijiet tad-demm. Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, inti ma jkollokx sintomi. Xi sintomi jistgħu jkunu sfurja 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 rigenerattiva (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' nefha jew nefha tal-addome kkawżati minn akkumulazzjoni ta' fluwidu jew fsada minn kanali tad-demm mhux normali fil-grizmejn jew fir-rektum.
- **Problemi tal-qalb:** Kadcyła jista' jdgħajjed il-muskolu tal-qalb. Meta l-muskolu tal-qalb ikun dgħajjed, il-pazjenti jistgħu jiżviluppaw sintomi bħal qtugħ ta' nifs waqt il-mistrieħ jew waqt l-irqad, uġiħ fis-sider, riġlejn jew dirgħajn minfuħin, u sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb mghaġġel 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 wiehed mis-sintomi ta' fuq.
- **Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jew reazzjonijiet allergiċi:** Kadcyła jista' jikkawża fwawar, attakki ta' roġħda, deni, diffikultà biex tiehu n-nifs, pressjoni baxxa, taħbit tal-qalb mghaġġel, nefha f'daqqa ta' wiċċek, ilsienek, jew diffikultà biex tibra' 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:** Kadcyła jista' jnaqqas in-numru ta' plejtlits fid-demmi tiegħek. Il-plejtlits jgħinu d-demmi tiegħek biex jagħqad għalhekk inti jista' jkollok tbenġil jew fsada mhux mistennija (bħal fsada mill-imnieher, fsada mill-ħanek). It-tabib tiegħek se jiċċekkja d-demmi tiegħek b'mod regolari għal tnaqqis ta' plejtlits. Għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinnota xi tbenġil jew fsada mhux mistennija.
- **Problemi newroloġiċi:** Kadcyła jista' jagħmel ħsara lin-nervituri. Inti jista' jkollok tingiż, uġiġ, tneħħim, ħakk, sensazzjoni ta' xi haġa 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' hruq, tħoss uġiġ jew tiżviluppa sensitività fis-sit tal-infużjoni matul l-infużjoni, dan jista' jindika li Kadcyła nixxa 'l barra mill-kanal tad-demmi. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement. Jekk Kadcyła nixxa 'l barra mill-kanal tad-demmi, jista' jkollok žieda fl-uġiġ, bidla fil-kulur, infafet u tqaxxir tal-ġilda tiegħek (nekrozi 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

Kadcyła 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 Kadcyła

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu:

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

Jekk xi waħda minn ta' fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tingħata Kadcyła.

Tqala

Kadcyła mhux rakkomandat jekk inti tqila peress li din il-mediċina tista' tikkawża ħsara lit-tarbija mhux imwiċda.

- Għid lit-tabib tiegħek qabel tuża Kadcyła 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 trattata b'Kadcyła. Kellek lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar kontraċezzjoni għalik.
- Għandek tkompli tiehu l-kontraċezzjoni tiegħek għal mill-inqas 7 xhur wara l-aħħar doża tiegħek ta' Kadcyła. Kellek 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'Kadcyła, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Treddiġh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux mistenni li Kadcyła jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq, tirkeb rota, tuża għodda jew magni. Jekk ikollok fwawar, attakk ta' roġha, deni, diffikultà biex tiehu n-nifs, pressjoni baxxa jew taħbit tal-qalb

mghaġġel (reazzjoni relatata mal-infużjoni), vista mċajpra, gheja, uġiġh ta' ras, jew sturdament, m'għandekx issuq, tirkeb rota, tuża għodda jew magni qabel dawn ir-reazzjonijiet jieqfu.

Tagħrif importanti dwar xi whud mill-ingredjenti ta' Kadcyła

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

Kadcyła 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

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

Kadcyła 160 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Din il-medicina fiha 1.7 mg ta' polysorbate 20 f'kull kunjett li huwa ekwivalenti għal 0.21 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif għandek tingħata Kadcyła

Kadcyła 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' Kadcyła 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 trattata.
- 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 tiegħu Kadcyła

Jekk tinsa jew taqbez l-appuntament tiegħek għal Kadcyła, aghmel appuntament ieħor malajr kemm jista' jkun. Tistenniex sal-vista ppjanata li jmiss tiegħek.

Jekk tiegħaf tiegħu Kadcyła

Twaqqafx it-trattament b'din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

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

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10):

- Kadcyła jista' jikkawża infjammazzjoni jew hsara 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'Kadcyła, 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-immieher).
- Tingiż, uġiġħ, tnefnim, ħakk, sensazzjoni ta' xi haġa miexja fuq il-ġilda, sensazzjoni ta' tingiż f'idej u saqajk. Dawn is-sintomi jistgħu jindikaw hsara fin-nervituri.

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10):

- Fwawar, attackki ta' roġħda, deni, diffikultà biex tiehu nifs, pressjoni baxxa jew taħbit tal-qalb mghaġġel matul l-infuzjoni jew sa 24 siegħa wara l-infuzjoni - dawn huma msejha reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni.
- Jistgħu jseħħu problemi fil-qalb. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti mhux se jkollhom sintomi kkawżati mill-problemi fil-qalb. Jekk isehħu sintomi jistgħu jiġu osservati sogħla, qtugħ ta' nifs waqt il-mistrieħ jew meta torqod fuq żaqkek jew dahrek, uġiġħ fis-sider u għekiesi jew dirghajn minfuħin, sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb mghaġġel jew irregolari.

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100):

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

Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1000):

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

Frekwenza mhux magħrufa:

- Jekk is-soluzzjoni għall-infuzjoni ta' Kadcyła tnixxi fiż-żona ta' madwar is-sit tal-infuzjoni, inti tista' tiżviluppa wġiġħ, bidla fil-kulur, infafet u tqaxxir tal-ġilda tiegħek (nekrozi tal-ġilda) fis-sit tal-infuzjoni. 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 ohra jinkludu**Komuni hafna:** jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda 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
- uġiġħ fl-istonku
- sogħla
- qtugħ ta' nifs
- infjammazzjoni tal-ħalq
- diffikultà biex torqod
- uġiġħ fil-muskoli jew fil-ġogi
- deni

- uġiġh ta' ras
- thossok għajjen
- 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-demmm)
- raxx fil-ġilda
- tnaqqis ta' ċelluli bojod tad-demmm (jidher f'test tad-demmm)
- għajnejn xotti, għajnejn idemmgħu jew vista m'ajpra
- ħmura jew infezzjoni fl-għajnejn
- indigestjoni
- nefha fir-riglejn u/jew dirgħajn
- fsada mill-ħanek
- zieda fil-pressure
- thossok 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 Kadcyła 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 jbiddu l-mod kif jiffunzjona l-fwied. Maż-żmien, dan jista' jwassal għal sintomi bħal sensazzjoni ta' nefha jew nefha tal-addome kkawżati minn akkumulazzjoni ta' fluwidu jew fsada minn kanali tad-demmm mhux normali fil-grizmejn jew fir-rektum.
- Jekk is-soluzzjoni għall-infuzjoni ta' Kadcyła tnixxi fiż-żona madwar is-sit tal-infuzjoni inti tista' tiżviluppa sensitività jew ħmura fil-ġilda tiegħek, jew nefha fis-sit tal-infuzjoni.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali** **mnizzla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Kadcyła

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

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina 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 gurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħzen fi frigg (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża.

- Meta ppreparat bħala soluzzjoni għall-infużjoni Kadcyła huwa stabbli sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, u wara għandu jintrema.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Kadcyła

- Is-sustanza attiva hi trastuzumab emtansine.
- Kadcyła 100 mg: Kunjett wiehed ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 100 mg ta' trastuzumab emtansine. Wara r-rikostituzzjoni kunjett wiehed ta' soluzzjoni ta' 5 mL ikun fih 20 mg/mL ta' trastuzumab emtansine.
- Kadcyła 160 mg: Kunjett wiehed ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 160 mg ta' trastuzumab emtansine. Wara r-rikostituzzjoni kunjett wiehed 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 taht 'Tagħrif importanti' dwar xi wħud mill-ingredjenti ta' Kadcyła), sucrose, u polysorbate 20.

Kif jidher Kadcyła u l-kontenut tal-pakkett

- Kadcyła huwa trab lajofilizzat abjad sa abjad maħmuġ għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fornūt f'kunjetti tal-ħġieġ.
- Kadcyła huwa disponibbli f'pakketti li fihom kunjett wiehed.

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/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +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/S
Tlf.: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

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

Italia

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

Kadcyła 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-frigġ. Kunjett ta' Kadcyła rikostitwit b'ilma għall-injezzjonijiet (mhux fornūt) huwa stabbli għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C wara r-rikostituzzjoni u m'għandux jiġi ffriżat.

Għandha tintuża teknika aseptika xierqa. Għandhom jintużaw proċeduri xierqa għall-preparazzjoni ta' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi.

Is-soluzzjoni rikostitwita ta' Kadcyła 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

- **Kadcyła 100 mg:** bl-użu ta' siringa sterili, injetta bil-mod 5 mL ta' ilma għall-injezzjoni sterili fil-kunjett ta' 100 mg trastuzumab emtansine.
- **Kadcyła 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 jinhall kompletament. Thawwad.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi eżaminata viżwalment għal frak u bidla fil-kulur qabel l-ġhoti. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun ħielsa minn frak viżibbli, ċara sa kemmxejn tkangi. 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:

$$\text{Volum (mL)} = \frac{\text{Doża totali li għandha tingħata}}{20 \text{ (mg/mL, konċentrazzjoni tas-soluzzjoni rikostitwita)}} = (\text{piż tal-ġisem (kg)} \times \text{doża (mg/kg)})$$

L-ammont xieraq ta' soluzzjoni għandu jingħibed 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-frīża u thawwad l-infużjoni matul il-ħażna. Jekk dilwit b'mod aseptiku, jista' jinhazen sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.