

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kadcyla 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Kadcyla 160 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kadcyla 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

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

Kadcyla 160 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Kadcyla deve essere esclusivamente prescritto da un medico e somministrato sotto la supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento di pazienti oncologici.

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

Medicinali per il trattamento di reazioni allergiche/anafilattiche all'infusione, così come le attrezzature per gestire le emergenze, devono essere immediatamente disponibili all'uso (vedere paragrafo 4.4)

Per evitare di commettere errori nella gestione del medicinale, è importante controllare le etichette del flaconcino per accertarsi che il medicinale che si sta per preparare e somministrare sia Kadcyła (trastuzumab emtansine) e non Herceptin (trastuzumab).

Posologia

La dose raccomandata di trastuzumab emtansine è 3,6 mg/kg di peso corporeo, somministrati mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane (ciclo da 21 giorni). I pazienti devono essere trattati fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di tossicità inaccettabile.

La dose iniziale deve essere somministrata mediante infusione endovenosa da 90 minuti. Durante l'infusione e almeno per 90 minuti dopo la prima infusione i pazienti devono essere tenuti sotto controllo per rilevare febbre, brividi o altre reazioni correlate all'infusione. Il punto di infusione deve essere monitorato attentamente per rilevare una possibile infiltrazione sottocutanea durante la somministrazione (vedere paragrafo 4.8).

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

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

Aggiustamento della dose

La gestione delle reazioni avverse sintomatiche può richiedere la temporanea interruzione, la riduzione della dose o la sospensione del trattamento con Kadcyła, ai sensi delle linee guida fornite nel testo e nelle tabelle dalla 1 alla 5.

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

Tabella 1 Schema di riduzione della dose

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

Tabella 2 Linee guida per la modifica della dose in presenza di aumento delle transaminasi (AST/ALT)

Grado 2 (da > 2,5 a ≤ 5 × l'ULN)	Grado 3 (da > 5 a ≤ 20 × l'ULN)	Grado 4 (> 20 × l'ULN)
Non è necessario attuare alcuna modifica della dose.	Non somministrare trastuzumab emtansine fino a quando i valori di AST/ALT ritornano a un grado ≤ 2 (da > 2,5 a ≤ 5 x l'ULN), quindi ridurre la dose (vedere tabella 1).	Interrompere il trattamento con trastuzumab emtansine.

ALT = alanina transaminasi; AST = aspartato transaminasi; ULN = limite superiore della norma.

Tabella 3 Linee guida per la modifica della dose in presenza di iperbilirubinemia

Grado 2 (da > 1,5 a ≤ 3 × l'ULN)	Grado 3 (da > 3 a ≤ 10 × l'ULN)	Grado 4 (> 10 × l'ULN)
Non somministrare trastuzumab emtansine fino a quando la bilirubina totale ritorna a un grado ≤ 1 (da > ULN a 1,5 x l'ULN). Non è necessaria alcuna modifica della dose.	Non somministrare trastuzumab emtansine fino a quando la bilirubina totale ritorna a un grado ≤ 1 (da > ULN a 1,5 x l'ULN), quindi ridurre la dose (vedere tabella 1).	Interrompere il trattamento con trastuzumab emtansine.

ULN = limite superiore della norma.

Tabella 4 Linee guida per la modifica della dose in presenza di trombocitopenia

Grado 3 (Piastrine: da 25.000 a < 50.000/mm ³)	Grado 4 (Piastrine: < 25.000/mm ³)
Non somministrare trastuzumab emtansine fino a quando la conta piastrinica ritorna a un grado ≤ 1 (ovvero piastrine ≥ 75.000/mm ³). Non è necessaria alcuna modifica della dose.	Non somministrare trastuzumab emtansine fino a quando la conta piastrinica ritorna a un grado ≤ 1 (ovvero piastrine ≥ 75.000/mm ³), quindi ridurre la dose (vedere tabella 1).

Tabella 5 Modifiche della dose in presenza di disfunzione del ventricolo sinistro

LVEF < 40%	LVEF > 45%	LVEF compresa tra 40% e ≤ 45% e riduzione < 10% rispetto al basale	LVEF compresa tra 40% e ≤ 45% e riduzione ≥ 10% rispetto al basale	Insufficienza Cardiaca Congestizia (ICC) sintomatica
Non somministrare trastuzumab emtansine. Ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane. Se si conferma una LVEF < 40%, interrompere il trattamento con trastuzumab emtansine.	Continuare il trattamento con trastuzumab emtansine.	Continuare il trattamento con trastuzumab emtansine. Ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane.	Non somministrare trastuzumab emtansine. Ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane. Se il valore LVEF non ritorna entro il 10% rispetto al basale, interrompere il trattamento con trastuzumab emtansine.	Interrompere il trattamento con trastuzumab emtansine.

LVEF = frazione di eiezione ventricolare sinistra.

Dose ritardata o saltata

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

Neuropatia periferica

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

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni. Non vi sono informazioni sufficienti per stabilire la sicurezza e l'efficacia nei pazienti di età ≥ 75 anni a causa degli scarsi dati disponibili in relazione a questo sottogruppo. L'analisi farmacocinetica di popolazione non indica alcun effetto clinicamente significativo dell'età sulla farmacocinetica di trastuzumab emtansine (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

Tossicità polmonare

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

Nei pazienti con diagnosi di ILD o polmonite si raccomanda di interrompere in modo definitivo il trattamento con trastuzumab emtansine.

I pazienti che manifestano dispnea a riposo dovuta a complicanze correlate ad una neoplasia maligna avanzata e comorbidità potrebbero avere un rischio più elevato di manifestare eventi polmonari.

Epatotossicità

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

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

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

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

Sono stati osservati casi di iperplasia nodulare rigenerativa (NRH) del fegato attraverso biopsie epatiche di pazienti trattati con trastuzumab emtansine. La NRH è una rara patologia epatica caratterizzata da una diffusa trasformazione benigna del parenchima epatico in piccoli noduli rigenerativi; la NRH può provocare ipertensione portale non cirrotica. La diagnosi di NRH può essere confermata soltanto mediante esame istopatologico. La diagnosi di NRH deve essere considerata in tutti i pazienti con sintomi clinici di ipertensione portale e/o pattern simil-cirrotico alla tomografia computerizzata (TC) del fegato, ma con transaminasi nella norma e nessun'altra manifestazione di cirrosi. Una volta formulata la diagnosi di NRH, trastuzumab emtansine deve essere interrotto in modo definitivo.

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

Disfunzione del ventricolo sinistro

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

Prima di iniziare la terapia e a intervalli regolari durante il trattamento (per esempio ogni tre mesi) devono essere eseguiti test standard di funzionalità cardiaca (ecocardiogramma o scansione MUGA). I pazienti inclusi negli studi clinici presentavano una LVEF $\geq 50\%$ al basale. I pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia (ICC), grave aritmia cardiaca con necessità di trattamento, storia di infarto del miocardio o angina instabile nei 6 mesi precedenti la randomizzazione, o con presenza di dispnea a riposo dovuta alla neoplasia maligna avanzata sono stati esclusi dagli studi clinici. In presenza di disfunzione del ventricolo sinistro, se necessario, deve essere posticipata la somministrazione della dose o interrotto il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni correlate all'infusione

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

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

Reazioni di ipersensibilità

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

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

Emorragia

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

Trombocitopenia

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

Si raccomanda il monitoraggio della conta piastrinica prima di ciascuna dose di trastuzumab emtansine. I pazienti con trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) e i pazienti in terapia anticoagulante (per es. warfarin, eparina, eparine a basso peso molecolare) devono essere monitorati attentamente durante il trattamento con trastuzumab emtansine. Trastuzumab emtansine non è stato studiato in pazienti con una conta piastrinica $\leq 100.000/\text{mm}^3$ prima dell'inizio del trattamento. In caso di riduzione della conta piastrinica fino a un grado 3 o superiore ($< 50.000/\text{mm}^3$), non somministrare trastuzumab emtansine fino al ripristino della conta piastrinica al grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) (vedere paragrafo 4.2).

Neurotossicità

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

Contenuto di sodio negli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ossia è essenzialmente “privo di sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione.

Gli studi sul metabolismo condotti *in vitro* in microsomi di fegato umano suggeriscono che DM1, un componente di trastuzumab emtansine, è metabolizzato principalmente dal CYP3A4 e, in misura inferiore, dal CYP3A5. L'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4 (per es. ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazolo) e trastuzumab emtansine deve essere evitato in considerazione del potenziale rischio di un aumento dell'esposizione a DM1 e della sua tossicità. Occorre considerare l'impiego di un medicinale alternativo, con un potenziale di inibizione del CYP3A4 minimo o nullo. Se l'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4 è inevitabile, quando possibile occorre valutare la possibilità di posticipare il trattamento con trastuzumab emtansine fino alla completa scomparsa dalla circolazione dei forti inibitori del CYP3A4 (circa 3 emivite di eliminazione degli inibitori). Se si somministra in concomitanza un forte inibitore del CYP3A4 e il trattamento con trastuzumab emtansine non può essere posticipato, i pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare reazioni avverse.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione maschile e femminile

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

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

Trastuzumab emtansine non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. La significatività delle reazioni avverse riportate, quali affaticamento, cefalea, capogiri e visione offuscata, sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari non è nota. Ai pazienti che manifestano reazioni correlate all'infusione deve essere consigliato di non guidare veicoli e di non usare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di trastuzumab emtansine è stata valutata in 1871 pazienti con tumore mammario coinvolti negli studi clinici. In questa popolazione di pazienti:

- le più comuni reazioni avverse al farmaco (ADR) gravi (>0.5% dei pazienti) sono state emorragia, piressia, dispnea, dolore muscoloscheletrico, trombocitopenia, dolore addominale e vomito;
- le più comuni ADR ($\geq 25\%$) rilevate con trastuzumab emtansine sono state nausea, affaticamento e cefalea. La maggior parte delle ADR riferite è stata di grado 1 o 2;
- le più comuni ADR di grado ≥ 3 ($> 2\%$) secondo i criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE) sono state trombocitopenia, aumento delle transaminasi, anemia, neutropenia, affaticamento, ipokaliemia, dolore muscoloscheletrico ed emorragia.

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 6 sono riportate le ADR rilevate in 1871 pazienti trattati con trastuzumab emtansine. Le ADR sono elencate di seguito in base alle categorie di frequenza e alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna categoria di frequenza e di SOC, le reazioni avverse sono riferite in ordine di gravità decrescente. Le ADR sono state riferite utilizzando il sistema NCI-CTCAE per la valutazione della tossicità.

Tabella 6 Tabella delle ADR rilevate in pazienti trattati con trastuzumab emtansine

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni e infestazioni	Infezione delle vie urinarie		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia, anemia	Neutropenia, leucopenia	
Disordini del sistema immunitario		Ipersensibilità al farmaco	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia		
Disturbi psichiatrici	Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia periferica, cefalea,	Capogiri disgeusia, compromissione della memoria	
Patologie dell'occhio		Xeroftalmia, congiuntivite, visione offuscata, aumento della lacrimazione	
Patologie cardiache		Disfunzione del ventricolo sinistro	
Patologie vascolari	Emorragia	Ipertensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi, tosse, dispnea		Polmonite (ILD)
Patologie gastrointestinali	Stomatite, diarrea, vomito, nausea, stipsi, bocca secca, dolore addominale	Dispepsia, sanguinamento gengivale	
Patologie epatobiliari			Epatotossicità, insufficienza epatica, iperplasia nodulare rigenerativa, ipertensione portale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	Prurito, alopecia, patologia delle unghie, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, orticaria	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscolo-scheletrico, artralgia, mialgia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento, piressia, astenia, brividi	Edema periferico	Stravasamento in sede di iniezione

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Esami diagnostici	Aumento delle transaminasi	Aumento della fosfatasi alcalina ematica	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Reazioni correlate all'infusione	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Aumento delle transaminasi (AST/ALT)

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

Disfunzione del ventricolo sinistro

Una disfunzione del ventricolo sinistro è stata riportata nel 2,2% dei pazienti coinvolti negli studi clinici con trastuzumab emtansine. La maggior parte degli eventi è consistita in una riduzione asintomatica di grado 1 o 2 del valore LVEF. Eventi di grado 3 o 4 sono stati riportati nello 0,4% dei pazienti. Nei pazienti con LVEF $\leq 45\%$ si raccomanda un monitoraggio supplementare della LVEF (vedere Tabella 5 nel paragrafo 4.2 per le specifiche modifiche della dose).

Reazioni correlate all'infusione

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

Reazioni di ipersensibilità

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

Emorragia

Negli studi clinici l'incidenza di eventi emorragici severi (grado ≥ 3) si è manifestata nel 2,2% di tutti i pazienti trattati con trastuzumab emtansine. In alcuni dei casi osservati i pazienti erano affetti da trombocitopenia o erano anche in trattamento anticoagulante o antiaggregante, in altri non vi erano noti fattori di rischio aggiuntivi. Sono stati osservati casi di eventi emorragici con esito fatale.

Trombocitopenia

Nel 24,9% dei pazienti coinvolti negli studi clinici con trastuzumab emtansine è stata riportata trombocitopenia o riduzione della conta piastrinica, che è stata inoltre la reazione avversa più comune a determinare l'interruzione del trattamento (2,6%). La maggior parte dei pazienti ha manifestato un evento di grado 1 o 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), con il nadir registrato entro il giorno 8 e un generale miglioramento al grado 0 o 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) entro la successiva dose programmata. Negli studi clinici l'incidenza e la severità della trombocitopenia sono state più elevate nei pazienti asiatici. Indipendentemente dalla razza, l'incidenza di eventi di grado 3 o 4 ($< 50.000/\text{mm}^3$) è stata dell'8,7% nei pazienti trattati con trastuzumab emtansine. Per le modifiche della dose in presenza di trombocitopenia, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

Immunogenicità

Come con tutte le proteine utilizzate a scopo terapeutico, esiste la possibilità di una risposta immunitaria a trastuzumab emtansine. 836 pazienti di sei studi clinici sono stati valutati in diversi punti temporali per rilevare la presenza di risposte anticorpali alla terapia (ATA) con trastuzumab emtansine. Dopo la somministrazione, il 5,3% (44/836) dei pazienti è risultato positivo agli anticorpi anti-trastuzumab emtansine in uno o più punti temporali di rilevazione post-somministrazione. Non si conosce ancora la significatività clinica degli anticorpi anti-trastuzumab emtansine.

Stravaso

Reazioni secondarie a stravaso sono state osservate negli studi clinici con trastuzumab emtansine. Tali reazioni sono state generalmente lievi o moderate e hanno incluso eritema, dolorabilità, irritazione cutanea, dolore o gonfiore in sede d'infusione. Queste reazioni sono state osservate più frequentemente nelle 24 ore successive all'infusione. Attualmente non si dispone di un trattamento specifico per lo stravaso di trastuzumab emtansine.

Anomalie nei parametri di laboratorio

La tabella 7 illustra le anomalie nei parametri di laboratorio osservate nei pazienti trattati con trastuzumab emtansine nello studio clinico TDM4370g/BO21977.

Tabella 7 Anomalie nei parametri di laboratorio osservate nei pazienti trattati con trastuzumab emtansine nello studio TDM4370g/BO21977

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XC14

Meccanismo d'azione

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

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

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

- Trastuzumab emtansine, come trastuzumab, si lega al dominio IV del dominio extracellulare (ECD) di HER2, nonché ai recettori Fcγ e alla frazione C1q del complemento. In aggiunta, trastuzumab emtansine, come trastuzumab, inibisce il distacco dell'ECD di HER2, inibisce la segnalazione attraverso la via metabolica della fosfatidilinositolo 3-chinasi (PI3K) e media la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC) nelle cellule di tumore mammario umano che iperesprimono HER2.
- DM1, il componente citotossico di trastuzumab emtansine, si lega alla tubulina. Inibendo la polimerizzazione della tubulina, sia DM1 sia trastuzumab emtansine bloccano il ciclo cellulare nella fase G2/M, provocando in ultima analisi la morte apoptotica della cellula. I risultati dei saggi di citotossicità *in vitro* dimostrano che DM1 è dalle 20 alle 200 volte più potente dei taxani e degli alcaloidi della vinca.
- Il linker MCC è concepito per limitare il rilascio sistemico e aumentare la veicolazione mirata di DM1, come dimostra la rilevazione di bassissimi livelli di DM1 libero nel plasma.

Efficacia clinica

TDM4370g/BO21977

Uno studio clinico di fase III randomizzato, multicentrico, internazionale e in aperto è stato condotto in pazienti con tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato (LABC) o MBC, trattati in precedenza con terapia a base di taxano e trastuzumab, inclusi pazienti trattati in precedenza con trastuzumab e un taxano nel contesto adiuvante e recidivati nel corso di o entro sei mesi dal

completamento della terapia adiuvante. Sono stati ritenuti idonei soltanto i pazienti che presentavano un *performance status* secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pari a 0 o 1. Prima dell'arruolamento era necessario confermare centralmente lo stato di positività di HER2 dei campioni di tumore mammario, mediante un punteggio di 3+ all'esame IHC o amplificazione genica all'esame ISH. Le caratteristiche basali dei pazienti e dei tumori sono risultate ben distribuite tra i gruppi di trattamento. I pazienti con metastasi cerebrali trattate sono stati ritenuti idonei all'arruolamento a condizione che non necessitassero di una terapia per il controllo dei sintomi. Per quanto concerne i pazienti randomizzati a ricevere trastuzumab emtansine, l'età mediana era 53 anni, la maggior parte era di sesso femminile (99,8%) e di razza caucasica (72%), e il 57% presentava una malattia con recettori ormonali (per estrogeni e/o progesterone) positivi. Lo studio ha messo a confronto la sicurezza e l'efficacia di trastuzumab emtansine con quelle di lapatinib più capecitabina. In totale 991 pazienti sono stati randomizzati a ricevere trastuzumab emtansine o lapatinib più capecitabina secondo il seguente schema:

- Braccio trastuzumab emtansine: trastuzumab emtansine 3,6 mg/kg per via endovenosa in 30-90 minuti il Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni.
- Braccio di controllo (lapatinib più capecitabina): lapatinib 1250 mg/die per via orale una volta al giorno di ogni ciclo da 21 giorni più capecitabina 1000 mg/m² per via orale due volte al giorno i Giorni 1-14 di ogni ciclo da 21 giorni.

Gli endpoint coprimari di efficacia dello studio erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata da un comitato di revisione indipendente (IRC), e la sopravvivenza globale (OS) (vedere Tabella 8 e Figure 1-2).

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

Tabella 8 Sintesi dei risultati di efficacia dello studio TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

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

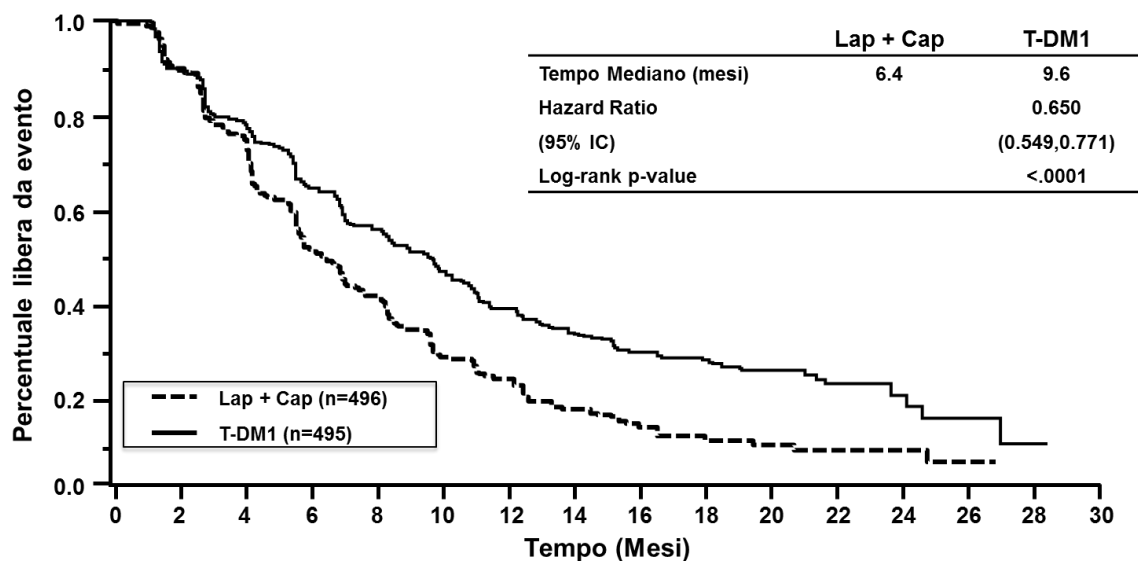
OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione; ORR: tasso di risposta obiettiva; OR: risposta obiettiva; IRC: comitato di revisione indipendente; HR: hazard ratio; IC: intervallo di confidenza

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

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

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

Figura 1 Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione valutata dall'IRC

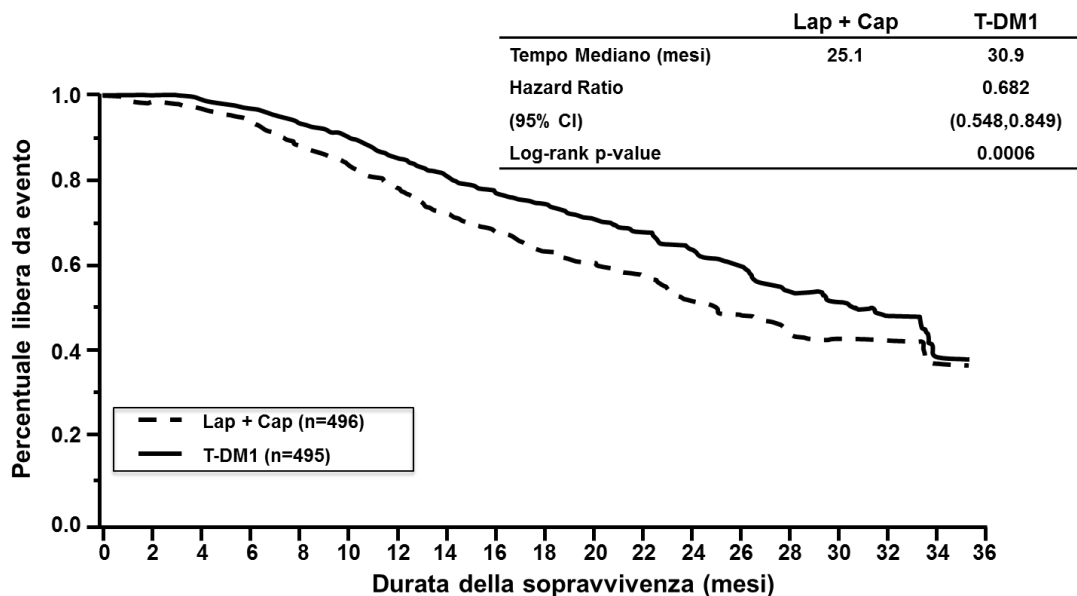


Numero a rischio:

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

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

Figura 2 Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale



Numero a rischio:

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

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

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

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

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

TDM4450g

Uno studio di fase II, randomizzato, multicentrico e in aperto ha valutato gli effetti di trastuzumab emtansine rispetto a trastuzumab più docetaxel in pazienti con MBC HER2-positivo non sottoposti in precedenza a chemioterapia per la malattia metastatica. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere trastuzumab emtansine 3,6 mg/kg per via endovenosa ogni 3 settimane (n = 67) oppure la dose di carico endovenosa di trastuzumab 8 mg/kg, seguita da 6 mg/kg per via endovenosa ogni 3 settimane, più docetaxel 75-100 mg/m² per via endovenosa ogni 3 settimane (n = 70).

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

TDM4374g

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione (trastuzumab emtansine e DM1)

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

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

Eliminazione

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

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

Linearità/non linearità

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

Popolazione anziana

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

- Le concentrazioni plasmatiche di DM1 e dei cataboliti contenenti DM1 (Lys-MCC-DM1 e MCC-DM1) sono state basse e comparabili tra i pazienti con e senza compromissione epatica.
- Le esposizioni sistemiche (AUC) di trastuzumab emtansine al ciclo 1 nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata sono stati, rispettivamente, circa il 38% e il 67% inferiori a quelle dei pazienti con funzione epatica normale. L'esposizione al trastuzumab emtansine (AUC) al ciclo 3 dopo dosi ripetute in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata era all'interno dei range osservati in pazienti con funzionalità epatica normale.

Trastuzumab emtansine non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C).

Altre popolazioni speciali

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia e/o farmacologia nell'animale

La somministrazione di trastuzumab emtansine è stata ben tollerata in ratti e scimmie in dosi fino a 20 e 10 mg/kg rispettivamente, corrispondenti a 2040 µg di DM1/m² in entrambe le specie, all'incirca equivalenti alla dose clinica di trastuzumab emtansine nei pazienti. Negli studi di tossicità conformi alla BPL, ad eccezione della tossicità assonale distale irreversibile (osservata esclusivamente nelle scimmie a ≥ 10 mg/kg) e della tossicità a carico dell'apparato riproduttivo (osservata esclusivamente nei ratti a 60 mg/kg), sono state identificate tossicità dose-dipendenti parzialmente o completamente reversibili in entrambi i modelli animali. Le tossicità principali hanno interessato il fegato (aumento

degli enzimi epatici) a ≥ 20 mg/kg e ≥ 10 mg/kg, il midollo osseo (riduzione della conta piastrinica e leucocitaria)/sangue a ≥ 20 mg/kg e ≥ 10 mg/kg, e gli organi linfatici a ≥ 20 mg/kg e ≥ 3 mg/kg, rispettivamente nel ratto e nella scimmia.

Mutagenicità

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

Compromissione della fertilità e teratogenicità

Non sono stati condotti studi specifici sulla fertilità con trastuzumab emtansine. Tuttavia, sulla base dei risultati degli studi generali di tossicità condotti sull'animale, sono attesi effetti avversi sulla fertilità.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido succinico
Sodio idrossido
Saccarosio
Polisorbato 20

6.2 Incompatibilità

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

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino mai aperto

3 anni.

Soluzione ricostituita

È stata dimostrata la stabilità chimico-fisica in uso della soluzione ricostituita fino a 24 ore a 2°C-8°C. Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usati immediatamente, i flaconcini ricostituiti possono essere conservati fino a 24 ore a 2°C-8°C, a condizione che siano ricostituiti in condizioni asettiche controllate e convalidate, e poi devono essere gettati via.

Soluzione diluita

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Kadcyła 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

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

Confezione da 1 flaconcino.

Kadcyła 160 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

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

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

Per evitare di commettere errori nella gestione del medicinale, è importante controllare le etichette del flaconcino per accertarsi che il medicinale che si sta per preparare e somministrare sia Kadcyła (trastuzumab emtansine) e non Herceptin (trastuzumab).

Istruzioni per la ricostituzione

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

La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per rilevare la presenza di particelle e alterazione del colore prima della somministrazione. La soluzione ricostituita deve essere priva di particelle visibili e deve avere un aspetto da limpida a leggermente opalescente. La soluzione

ricostituita deve essere da incolore a marrone chiaro. Non utilizzare se la soluzione ricostituita contiene particelle visibili, è torbida o ha cambiato colore.

Istruzioni per la diluizione

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

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

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

Smaltimento

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Novembre 2013
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Switzerland

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

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

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

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Kadcyla;
- Informazioni per gli operatori sanitari.

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

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

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Acido succinico, sodio idrossido, saccarosio, polisorbato 20.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Citotossico

La somministrazione deve essere effettuata sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione di agenti citotossici.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

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

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

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

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

EU/1/13/885/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

<Giustificazione per non apporre il Braille accettata.>

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

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

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Acido succinico, sodio idrossido, saccarosio, polisorbato 20.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Citotossico

La somministrazione deve essere effettuata sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione di agenti citotossici.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

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

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

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

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

EU/1/13/885/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

<Giustificazione per non apporre il Braille accettata.>

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

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

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

160 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

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

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

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

1. Che cos'è Kadcyla e a cosa serve

Che cos'è Kadcyla

Kadcyla contiene il principio attivo trastuzumab emtansine, che è costituito da due parti legate l'una all'altra:

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

A cosa serve Kadcyla

Kadcyla si usa per trattare il tumore al seno negli adulti quando:

- sulle cellule tumorali sono presenti molte proteine HER2 - il medico eseguirà un esame delle cellule del tumore per accertarlo;
- lei ha già ricevuto il medicinale trastuzumab e un medicinale della famiglia dei taxani;
- il tumore si è diffuso in zone adiacenti al seno o in altre parti del corpo.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Kadcyla

Non usi Kadcyla

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

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

Avvertenze e precauzioni

Prima che le venga somministrato Kadcyła si rivolga al medico o all'infermiere se:

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

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

Faccia attenzione agli effetti indesiderati

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

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

- **Problemi respiratori:** Kadcyła può provocare gravi problemi respiratori, quali respiro affannoso (a riposo o durante l'esecuzione di qualsiasi attività fisica) e tosse. Questi possono essere segni di un'inflammatione dei polmoni che può rivelarsi grave e persino fatale. Se sviluppa una malattia ai polmoni, è possibile che il medico interrompa il trattamento con questo medicinale.
- **Problemi al fegato:** Kadcyła può causare infiammazione o danno alle cellule del fegato, bloccando la normale funzionalità di questo organo. Le cellule del fegato infiammate o danneggiate possono rilasciare nel flusso sanguigno una quantità superiore alla norma di alcune sostanze (enzimi epatici), con conseguente aumento degli enzimi epatici rilevati nelle analisi del sangue. Nella maggior parte dei casi non manifesterà alcun sintomo. Alcuni sintomi potrebbero includere ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi (ittero). Il medico la sottoporrà a controlli del sangue per esaminare la sua funzionalità epatica prima del trattamento e, a cadenza regolare, durante il trattamento.

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

- **Problemi al cuore:** Kadcyła può indebolire il muscolo cardiaco. L'indebolimento del muscolo cardiaco può determinare nei pazienti lo sviluppo di sintomi quali respiro affannoso a riposo o durante il sonno, dolore toracico, gonfiore di gambe o braccia e una sensazione di battito cardiaco rapido o irregolare. Il medico controllerà la sua funzionalità cardiaca prima del trattamento e, a cadenza regolare, durante il trattamento. Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi dei sintomi elencati sopra.
- **Reazioni correlate all'infusione o reazioni allergiche:** Kadcyła può causare vampate di calore, brividi, febbre, difficoltà respiratorie, pressione sanguigna bassa, battito cardiaco rapido, improvviso rigonfiamento del viso o della lingua o difficoltà a deglutire durante e dopo l'infusione il primo giorno di trattamento. Il medico o l'infermiere la terranno sotto controllo per accertare che non manifesti alcuno di questi effetti indesiderati. Nel caso in cui sviluppasse una reazione, il medico o l'infermiere rallenteranno o interromperanno l'infusione e potranno somministrarle un trattamento per contrastare gli effetti indesiderati. Dopo il miglioramento dei sintomi, l'infusione potrà essere ripresa.

- **Problemi di sanguinamento:** Kadcyła può ridurre il numero di piastrine nel sangue. Poiché le piastrine aiutano il sangue a coagulare, potrebbe manifestare la comparsa di lividi o sanguinamenti (ad esempio dal naso o dalle gengive) inattesi. Il medico la sottoporrà a regolari controlli del sangue per rilevare un eventuale calo delle piastrine. Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di lividi o sanguinamenti inattesi.
- **Problemi neurologici:** Kadcyła può danneggiare i nervi. Potrebbe manifestare formicolio, dolore, intorpidimento, prurito, sensazione di brividi, formicolio alle mani e ai piedi. Il medico la terrà sotto controllo per rilevare segni e sintomi di problemi neurologici.

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

Bambini e adolescenti

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

Altri medicinali e Kadcyła

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

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta prendendo:

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

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

Gravidanza

Kadcyła non è raccomandato in gravidanza dal momento che può provocare danni al nascituro.

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

Allattamento

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Informazioni importanti su alcuni degli eccipienti di Kadcyła

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose. Il medicinale è essenzialmente “privo di sodio”.

3. Come viene somministrato Kadcyła

Kadcyła le sarà somministrato da un medico o da un infermiere presso un ospedale o una clinica:

- Il medicinale viene somministrato con una flebo in una vena (infusione endovenosa).
- Le sarà somministrata un'infusione ogni 3 settimane.

Quanto medicinale le verrà somministrato

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

Se salta un trattamento con Kadcyła

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

Se interrompe il trattamento con Kadcyła

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

Molto comuni (interessano più di 1 persona su 10):

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

Comuni (interessano fino a 1 persona su 10):

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

Non comuni (interessano fino a 1 persona su 100):

- L'inflammatione dei polmoni può provocare problemi respiratori, quali respiro affannoso (a riposo o durante l'esecuzione di una qualche attività), tosse o accessi di tosse secca – questi sono segni di un'inflammatione del tessuto polmonare.
- La pelle e la parte bianca degli occhi ingialliscono (ittero) – potrebbero essere segni di un grave danno al fegato.
- Possono verificarsi reazioni allergiche. La maggior parte dei pazienti presenterà sintomi di intensità lieve, quali prurito o senso di oppressione al petto. Nei casi più gravi potrebbero manifestarsi gonfiore del viso o della lingua, difficoltà a deglutire o a respirare.

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

Altri effetti indesiderati includono**Molto comuni:**

- riduzione del numero di globuli rossi (si rileva con le analisi del sangue)
- malessere (vomito)
- diarrea
- secchezza della bocca
- infezione delle vie urinarie
- stipsi
- mal di stomaco
- tosse
- respiro affannoso
- inflammatione della bocca
- brividi o sintomi simil-influenzali
- riduzione dei livelli di potassio (si rileva con le analisi del sangue)
- difficoltà a dormire
- dolore muscolare o articolare
- febbre
- mal di testa
- eruzione cutanea
- sensazione di stanchezza
- debolezza.

Comuni:

- riduzione del numero di globuli bianchi (si rileva con le analisi del sangue)
- occhi secchi, che lacrimano o visione offuscata
- arrossamento o infezione degli occhi
- indigestione
- gonfiore di braccia e/o gambe
- sanguinamento delle gengive
- aumento della pressione sanguigna
- sensazione di vertigini
- alterazioni del gusto

- prurito
- difficoltà a ricordare
- perdita di capelli
- reazione della cute di mani e piedi (sindrome dell'eritrodisestesia palmo-plantare)
- disturbi alle unghie.

Non comuni:

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

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere.

Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kadcyła

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

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero a 2°C-8°C. Non congelare.
- Una volta preparata, la soluzione per infusione di Kadcyła è stabile fino a 24 ore a 2°C-8°C, dopodiché deve essere gettata via.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kadcyła

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

Descrizione dell'aspetto di Kadcyła e contenuto della confezione

- Kadcyła è una polvere liofilizzata per concentrato per soluzione per infusione di colore da bianco a biancastro ed è fornito in flaconcini di vetro.
- Kadcyła è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

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

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

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

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

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

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

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

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

Istruzioni per la ricostituzione

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

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

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

Istruzioni per la diluizione

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

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

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