

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

KANJINTI 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
KANJINTI 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

KANJINTI 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett wiehed fih 150 mg ta' trastuzumab, antikorp monoklonali IgG1 umanizzat magħmul permezz ta' kultura ta' suspensjoni ta' ċelluli mammiferi (ovarju ta' hamster Ċiniż) u ppurifikat permezz ta' kromatografija ta' affinità u ta' skambju ta' joni inkluż proċeduri speċifiċi ta' inattivazzjoni u tneħħija virali.

KANJINTI 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett wiehed fih 420 mg ta' trastuzumab, antikorp monoklonali IgG1 umanizzat magħmul permezz ta' kultura ta' suspensjoni ta' ċelluli mammiferi (ovarju ta' hamster Ċiniż) u ppurifikat permezz ta' kromatografija ta' affinità u ta' skambju ta' joni inkluż proċeduri speċifiċi ta' inattivazzjoni u tneħħija virali.

Is-soluzzjoni rikostitwita ta' KANJINTI fiha 21 mg/mL ta' trastuzumab.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab lajofilizzat ta' lewn abjad sa isfar ċar.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tas-sider

Kanċer metastatiku tas-sider

KANJINTI huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer metastatiku tas-sider (MBC - *metastatic breast cancer*) pożittiv għal HER2:

- bhala monoterapija għat-trattament ta' dawk il-pazjenti li rċewew mill-inqas żewġ korsijiet ta' kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom. Il-kimoterapija li tkun inġat qabel għandha tkun inkludiet mill-inqas anthracycline u taxane hliet jekk il-pazjenti ma jkunux adattati għal dawn it-tipi ta' trattamenti. Pazjenti li huma pożittivi għar-riċettur tal-ormoni għandhom ikunu hađu wkoll terapija bl-ormoni li ma kinitx ta' suċċess, hliet jekk il-pazjenti ma jkunux adattati għal dawn it-tipi ta' trattamenti.

- flimkien ma' paclitaxel għat-trattament ta' dawk il-pazjenti li ma rċevewx kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom u li għalihom anthracycline mhux adattat.
- flimkien ma' docetaxel għat-trattament ta' dawk il-pazjenti li ma rċevewx kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom.
- flimkien ma' inibitur ta' aromatase għat-trattament ta' pazjenti wara l-menopawża b'MBC pożittiv għar-ricettur tal-ormon, li ma kinux ittrattati minn qabel b'trastuzumab.

### Kanċer bikri tas-sider

KANJINTI huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer bikri tas-sider (EBC - *early breast cancer*) pożittiv għal HER2:

- wara kirurġija, kimoterapija (neo-awziljarja jew awziljarja) u radjoterapija (jekk applikabbli) (ara sezzjoni 5.1).
- wara kimoterapija awziljarja b'doxorubicin u cyclophosphamide, flimkien ma' paclitaxel jew docetaxel.
- flimkien ma' kimoterapija awziljarja li tikkonsisti minn docetaxel u carboplatin.
- flimkien ma' kimoterapija neoawziljarja segwita minn terapija awziljarja ta' KANJINTI, għall-mard avanzat lokalment (inkluż infjammatorju) jew tumuri b'dijametru ta' > 2 cm (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

KANJINTI għandu jintuża biss f'pazjenti b'kanċer metastatiku jew bikri tas-sider li t-tumuri tagħhom jagħmlu ammont eċċessiv ta' HER2 jew għandhom amplifikazzjoni tal-gene ta' HER2 kif determinat b'test preċiż u ġġustifikat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

### Kanċer metastatiku tal-istonku

KANJINTI flimkien ma' capecitabine jew 5-fluorouracil u cisplatin huwa ndikat għat-trattament ta' pazjenti adulti li għandhom adenokarcinoma metastatika pożittiva għal HER2 tal-istonku jew tal-konnessjoni gastro-esofagali li ma rċevewx trattament kontra l-kanċer minn qabel għall-marda metastatika tagħhom.

KANJINTI għandu jintuża biss f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-istonku (MGC - *metastatic gastric cancer*) li t-tumuri tagħhom jagħmlu ammont eċċessiv ta' HER2 kif definit b'IHC 2+ u b'riżultat SISH jew FISH li jikkonferma, jew b'riżultat IHC 3+. Għandhom jintużaw metodi ta' analiżi preċiżi u ġġustifikati (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

## **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

Huwa meħtieġ ittestjar għal HER2 qabel tinbeda t-terapija (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Trattament b'KANJINTI għandu jinbeda biss minn tabib b'esperjenza fl-għoti ta' kimoterapija ċitotossika (ara sezzjoni 4.4), u għandu jingħata biss minn professjonist fil-kura tas-saħħa.

Il-formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' KANJINTI mhux maħsuba biex tingħata taht il-gilda u għandha tingħata permezz ta' infużjoni fil-vini biss.

Biex jiġu evitati żbalji fl-għoti tal-medicina huwa importanti li t-tikketti tal-kunjett jiġu ċċekkjati biex jiġi żgurati li l-prodott medicinali li qed jiġi ppreparat u mogħti huwa KANJINTI (trastuzumab) u mhux trastuzumab emtansine.

## Pozoloġija

### Kanċer metastatiku tas-sider

#### *Programm ta' kull tliet ġimghat*

Id-doża oghla tal-bidu rakkomandata hija ta' 8 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Id-doża ta' manteniment rakkomandata f'intervalli ta' kull tliet ġimghat hija ta' 6 mg/kg ta' piż tal-ġisem, li tinbeda tliet ġimghat wara d-doża oghla tal-bidu.

#### *Programm ta' kull ġimgha*

Id-doża oghla tal-bidu rakkomandata ta' KANJINTI hija ta' 4 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Id-doża ta' manteniment ta' kull ġimgha rakkomandata ta' KANJINTI hija ta' 2 mg/kg ta' piż tal-ġisem, li tinbeda ġimgha wara d-doża oghla tal-bidu.

#### *Għoti flimkien ma' paclitaxel jew docetaxel*

Fil-provi piviali (H0648g, M77001), paclitaxel jew docetaxel inghata l-ghada tal-ewwel doża ta' trastuzumab (ghad-doża, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC - *Summary of Product Characteristics*) għal paclitaxel jew docetaxel) u immedjatament wara d-doża ta' wara ta' trastuzumab jekk id-doża precedenti ta' trastuzumab kienet tollerata tajjeb.

#### *Għoti flimkien ma' inibitur ta' aromatase*

Fil-prova piviali (BO16216) trastuzumab u anastrozole inghataw mill-ewwel ġurnata. Ma kienx hemm restrizzjonijiet fuq il-hin relattiv ta' trastuzumab u anastrozole waqt l-ghoti (ghad-doża, ara l-SmPC ta' anastrozole jew inibituri ta' aromatase oħra).

### Kanċer bikri tas-sider

#### *Programm ta' kull tliet ġimghat u ta' kull ġimgha*

Bhala kors ta' kull tliet ġimghat id-doża oghla tal-bidu rakkomandata ta' KANJINTI hija ta' 8 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Id-doża ta' manteniment rakkomandata ta' KANJINTI f'intervalli ta' kull tliet ġimghat hija ta' 6 mg/kg ta' piż tal-ġisem, li tinbeda tliet ġimghat wara d-doża oghla tal-bidu.

Bhala kors ta' kull ġimgha (doża oghla tal-bidu ta' 4 mg/kg segwit minn 2 mg/kg kull ġimgha) flimkien ma' paclitaxel wara kimoterapija b'doxorubicin u cyclophosphamide.

Ara sezzjoni 5.1 għad-dożagġ ta' kimoterapija kombinata.

### Kanċer metastatiku tal-istonku

#### *Programm ta' kull 3 ġimghat*

Id-doża oghla tal-bidu rakkomandata hija ta' 8 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Id-doża ta' manteniment rakkomandata f'intervalli ta' kull tliet ġimghat hija ta' 6 mg/kg ta' piż tal-ġisem, li tinbeda tliet ġimghat wara d-doża oghla tal-bidu.

### Kanċer tas-sider u kanċer tal-istonku

#### *Tul tat-trattament*

Pazjenti b'MBC jew MGC għandhom jiġu ttrattati b'KANJINTI sal-progressjoni tal-marda. Pazjenti b'EBC għandhom jiġu ttrattati b'KANJINTI għal sena jew sal-okkorrenza mill-ġdid tal-marda, skont liema jsehh l-ewwel; f'EBC estensjoni tat-trattament għal aktar minn sena mhux rakkomandat (ara sezzjoni 5.1).

#### *Tnaqqis fid-doża*

Ma sarx tnaqqis fid-doża ta' trastuzumab waqt il-provi kliniċi. Il-pazjenti jistgħu jkomplu t-terapija waqt perjodi ta' majelosoppressjoni kkawżati minhabba l-kimoterapija u li tkun riversibbli, iżda għandhom jiġu monitorjati b'attenzjoni għal komplikazzjonijiet ta' newtropsenja waqt dan iż-żmien.

Irreferi għall-SmPC ta' paclitaxel, docetaxel jew inibitur ta' aromatase għal tagħrif dwar tnaqqis fid-doża jew meta għandha tinghata aktar tard milli suppost.

Jekk il-persentaġġ tal-porzjon imbuttat 'il barra mill-ventrikolu tax-xellug (LVEF - *left ventricular ejection fraction*) jonqos b' $\geq 10$  punti mil-linja bażi U jinżel taħt 50%, it-trattament għandu jitwaqqaf għal ftit u għandha ssir valutazzjoni mill-ġdid ta' LVEF fi żmien madwar 3 ġimgħat. Jekk LVEF ma jkunx tjejb jew ikun naqas aktar, jew tkun żviluppat insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (CHF - *congestive heart failure*) sintomatika, twaqqif għal kollox ta' KANJINTI għandu jiġi kkunsidrat sew, sakemm il-benefiċċji għall-pazjent individwali ma jkunux meqjusa akbar mir-riskji. Dawn il-pazjenti kollha għandhom jiġu riferuti għall-valutazzjoni minn kardjoloġista u għandhom jiġu segwiti.

#### *Doži maqbuża*

Jekk il-pazjent qabeż doża ta' KANJINTI b'ġimgħa jew anqas, id-doża ta' manteniment tas-soltu (programm ta' kull ġimgħa: 2 mg/kg; programm ta' darba kull tliet ġimgħat: 6 mg/kg) għandha tinghata malajr kemm jista' jkun. Tistenniex saċ-ċiklu ppjanat li jmiss. Doži sussegwenti ta' manteniment għandhom jinghataw 7 ijiem jew 21 jum wara skont il-programmi ta' darba fil-ġimgħa jew ta' darba kull tliet ġimgħat, rispettivament.

Jekk il-pazjent qabeż doża ta' KANJINTI b'aktar minn ġimgħa, għandha terġa tinghata d-doża oġhla tal-bidu ta' KANJINTI fuq medda ta' madwar 90 minuta (programm ta' kull ġimgħa: 4 mg/kg; programm ta' kull tliet ġimgħat: 8 mg/kg, rispettivament) malajr kemm jista' jkun. Doži sussegwenti ta' manteniment ta' KANJINTI (programm ta' kull ġimgħa: 2 mg/kg; programm ta' kull tliet ġimgħat: 6 mg/kg, rispettivament) għandhom jinghataw 7 ijiem jew 21 jum wara skont il-programmi ta' darba fil-ġimgħa jew ta' darba kull tliet ġimgħat, rispettivament.

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

Ma sarux studji farmakokinetiċi speċifiċi fl-anzjani u f'dawk b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied. F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età u indeboliment tal-kliwi ma ntwerewx li għandhom effett fuq id-dispożizzjoni ta' trastuzumab.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' trastuzumab fil-popolazzjoni pedjatrika.

#### Metodu ta' kif għandu jinghata

KANJINTI huwa għal użu ġol-vini biss. Id-doża oġhla tal-bidu għandha tinghata bhala infużjoni fil-vini fuq medda ta' 90 minuta. Għoti bhala *push* jew *bolus* fil-vini huwa pprojbit. Infużjoni fil-vini ta' KANJINTI għandha tinghata minn professjonist fil-kura tas-saħħa ippreparat biex jimmaniġġja anafilassi u għandha tkun disponibbli kitt b'taġħmir għall-emerġenza. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal mill-inqas sitt sigħat wara l-bidu tal-ewwel infużjoni u għal sagħtejn wara l-bidu ta' infużjonijiet sussegwenti għal sintomi bħal deni u sirdat jew sintomi ohra relatati mal-infużjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Interruzzjoni jew tnaqqis tar-rata tal-infużjoni tista' tghin tikkontrolla sintomi bħal dawn. L-infużjoni tista' titkompla meta s-sintomi jonqsu.

Jekk id-doża oġhla tal-bidu kienet ittollerata tajjeb, doži sussegwenti jistgħu jinghataw bhala infużjoni fuq medda ta' 30 minuta.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' KANJINTI qabel jinghata, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għal trastuzumab, proteini tal-ġrieden, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Qtuġh ta' nifs sever waqt il-mistrieħ ikkawżat minn komplikazzjonijiet ta' tumur avanzat jew li jeħtieġ terapija supplimentari ta' ossiġnu.

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

##### Traċċabbiltà

Sabiex titjeb it-traċċabbiltà tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem tal-kummerċ u n-numru tal-lott tal-prodott li jkun ingħata għandhom jiġu mnizzla b'mod ċar.

Testijiet għal HER2 għandhom jitwettqu f'laboratorju speċjalizzat li jista' jassigura validazzjoni xierqa tal-proċeduri ta' ttestjar (ara sezzjoni 5.1).

Bhalissa mhux disponibbli *data* minn provi kliniċi dwar trattament mill-ġdid ta' pazjenti b'esponiment precedenti għal trastuzumab fi sfond awżiljarju.

##### Disfunzjoni kardijaka

##### Konsiderazzjonijiet ġenerali

Pazjenti ttrattati b'KANJINTI huma f'riskju akbar għall-iżvilupp ta' CHF (*New York Heart Association* [NYHA] klassi II-IV) jew disfunzjoni kardijaka mhux sintomatika. Dawn l-avvenimenti kienu osservati f'pazjenti li rċevew terapija b'trastuzumab wahdu jew flimkien ma' paclitaxel jew docetaxel, speċjalment wara kimoterapija li fiha anthracycline (doxorubicin jew epirubicin). Dawn jistgħu jkunu minn moderati sa severi u kienu assoċjati ma' mewt (ara sezzjoni 4.8). Barra dan, għandu jkun hemm attenzjoni fit-trattament ta' pazjenti b'riskju kardijaku miżjud, eż. pressjoni għolja, mard dokumentat tal-arterja koronarja, CHF, LVEF ta' < 55%, xjuħija.

Kull min jista' jingħata trattament b'KANJINTI, iżda b'mod speċjali dawk esposti minn qabel għal anthracycline u cyclophosphamide (AC), għandu jkollhom stima kardijaka bħala linja bażi inkluż passat mediku u eżami fiżiku, elettrokardjogramm (ECG - *electrocardiogram*), ekokardjogramm, u/jew skan *multigated acquisition* (MUGA) jew magnetic resonance imaging. Monitoraġġ jista' jgħin biex jiġu identifikati pazjenti li jizviluppaw disfunzjoni tal-qalb. Valutazzjonijiet tal-qalb, kif isir fil-linja bażi, għandhom jiġu ripetuti kull 3 xhur waqt it-trattament u kull 6 xhur wara waqfien tat-trattament sa 24 xahar wara l-aħħar għoti ta' KANJINTI. Għandha ssir valutazzjoni b'attenzjoni tar-riskji u l-benefiċċji qabel ma jiġi deċiż jekk għandux jingħata KANJINTI.

Ibbażat fuq analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni tad-*data* kollha disponibbli trastuzumab jista' jippersisti fiċ-ċirkolazzjoni sa 7 xhur wara l-waqfien tat-trattament b'KANJINTI (ara sezzjoni 5.2). Pazjenti li jirċievu anthracyclines wara l-waqfien ta' KANJINTI jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' disfunzjoni kardijaka. Jekk possibbli, it-tobba għandhom jevitaw terapija bbażata fuq anthracycline għal sa 7 xhur wara l-waqfien ta' KANJINTI. Jekk jintużaw anthracyclines, il-funzjoni kardijaka tal-pazjent għandha tiġi mmonitorjata b'attenzjoni.

Valutazzjoni kardjoloġika formali għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li dwarhom hemm tħassib dwar is-saħħa kardjovaskulari wara eżami fil-linja bażi. Il-funzjoni kardijaka għandha tiġi mmonitorjata waqt it-trattament (eż. kull 12-il ġimġha) fil-pazjenti kollha. Il-monitoraġġ jista' jgħin biex ikunu identifikati pazjenti li jizviluppaw disfunzjoni kardijaka. Pazjenti li jizviluppaw disfunzjoni kardijaka mhux sintomatika, jistgħu jibbenefikaw minn monitoraġġ aktar frekwenti (eż. kull 6 - 8 ġimġhat). Jekk il-pazjenti jkollhom tnaqqis kontinwu fil-funzjoni tal-ventrikolu tax-xellug, iżda jibqgħu bla sintomi, it-tabib għandu jikkunsidra li jwaqqaf it-terapija jekk ma jkun deher l-ebda benefiċċju kliniku bit-terapija ta' KANJINTI.

Is-sigurtà tat-tkomplija jew ta' bidu mill-ġdid ta' trastuzumab f'pazjenti li jkollhom disfunzjoni kardijaka ma gietx studjata b'mod prospettiv. Jekk il-persentaġġ tal-LVEF jonqos b' $\geq 10$  punti mill-linja bażi U jinżel taħt 50%, it-trattament għandu jitwaqqaf għal ftit u għandha ssir valutazzjoni mill-ġdid ta' LVEF fi żmien bejn wiehed u iehor 3 ġimġhat. Jekk LVEF ma jkunx tjejb jew ikun naqas aktar, jew jekk tkun żviluppat CHF sintomatika, twaqqif għal kolloxx ta' KANJINTI għandu jiġi kkunsidrat sew, sakemm ma jkunx maħsub li l-benefiċċji għall-pazjent individwali huma akbar mir-

riskji. Dawn il-pazjenti kollha għandhom jiġu riferuti għall-valutazzjoni minn kardjologista u għandhom jiġu segwiti.

Jekk tiżviluppa insuffiċjenza sintomatika tal-qalb waqt terapija b'KANJINTI, għandha tiġi ttrattata bi prodotti mediċinali standard għal CHF. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li żviluppaw CHF jew disfunzjoni kardijaka bla sintomi fil-provi piviali marru għall-aħjar b'kura standard għal CHF li tikkonsisti minn inibitur tal-enzima li tittrasforma lill-angiotensin (ACE - *angiotensin-converting enzyme*) jew imblokkatur tar-riċettur ta' angiotensin (ARB - *angiotensin receptor blocker*) u imblokkatur tar-riċetturi beta. Il-maġġoranza tal-pazjenti b'sintomi kardijaċi u b'evidenza ta' benefiċċju kliniku ta' trattament b'trastuzumab komplew fuq it-terapija mingħajr aktar avvenimenti kardijaċi kliniċi.

### Kanċer metastatiku tas-sider

KANJINTI u anthracyclines m'għandhomx jingħataw fl-istess waqt flimkien f'sitwazzjoni ta' MBC.

Pazjenti b'MBC li qabel kienu rċevew anthracyclines ukoll huma f'riskju ta' disfunzjoni kardijaka bi trattament b'KANJINTI, għalkemm ir-riskju huwa inqas milli bl-użu fl-istess waqt ta' KANJINTI u anthracyclines.

### Kanċer bikri tas-sider

Għall-pazjenti b'EBC, valutazzjonijiet kardijaċi, kif imwettqa fil-linja bażi, għandhom jiġu ripetuti kull 3 xhur waqt it-trattament u kull 6 xhur wara waqfien tat-trattament sa 24 xahar wara l-aħħar għoti ta' KANJINTI. F'pazjenti li jirċievu kimoterapija li fiha anthracycline huwa rakkomandat aktar monitoraġġ, u dan għandu jseħh kull sena sa 5 snin wara l-aħħar għoti ta' KANJINTI, jew aktar jekk jiġi osservat tnaqqis kontinwu ta' LVEF.

Pazjenti b'passat mediku ta' infart mijokardijaku (MI - *myocardial infarction*), angina pectoris li teħtieġ trattament mediku, passat mediku ta' jew CHF (NYHA klassi II - IV) eżistenti, LVEF ta' < 55%, kardjomijopatiya oħra, aritmija kardijaka li teħtieġ trattament mediku, mard klinikament sinifikanti tal-valvs tal-qalb, pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb biżżejjed (pressjoni għolja kkontrollata minn trattament mediku standard eliġgibbli), u effużjoni perikardjali emodinamika effettiva kienu esklużi mill-provi piviali awżiljarji u neo-awżiljarji dwar EBC b'trastuzumab u għalhekk ma jistax jiġi rakkomandat trattament f'dawn il-pazjenti.

### Trattament awżiljarju

KANJINTI u anthracyclines m'għandhomx jingħataw fl-istess waqt flimkien f'sitwazzjoni ta' trattament awżiljarju.

F'pazjenti b'EBC kienet osservata zieda fl-inċidenza ta' avvenimenti kardijaċi sintomatiċi u mhux sintomatiċi meta trastuzumab ingħata wara kimoterapija li fiha anthracycline meta mqabbel ma' għoti flimkien ma' kors ta' docetaxel u carboplatin li ma fihx anthracycline u kienet aktar evidenti meta trastuzumab ingħata flimkien ma' taxanes milli meta ingħata wara taxanes. Irrispettivament mill-kors użat, il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kardijaċi sintomatiċi seħhew fl-ewwel 18-il xahar. F'wieħed mit-3 studji piviali mwettqa fejn kien disponibbli segwitu medjan ta' 5.5 snin (BCIRG 006) kienet osservata zieda kontinwa fir-rata kumulattiva ta' avvenimenti kardijaċi sintomatiċi jew avvenimenti ta' LVEF sa 2.37% f'pazjenti li ngħataw trastuzumab flimkien ma' taxane wara terapija b'anthracycline meta mqabbel ma madwar 1% fiż-żewġ gruppi ta' paragun (anthracycline flimkien ma' cyclophosphamide segwit minn taxane u taxane, carboplatin u trastuzumab).

Fatturi ta' riskju għall-avveniment kardijaku identifikati f'erba' studji awżiljarji kbar inkludew eżi avvanzata (> 50 sena), LVEF ta' livell baxx (< 55%) fil-linja bażi, qabel jew wara l-bidu tat-trattament b'paclitaxel, tnaqqis ta' LVEF b'10-15-il punt, u użu minn qabel jew fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja. F'pazjenti li qed jirċievu trastuzumab wara li tkun kompluta kimoterapija awżiljarja, ir-riskju ta' disfunzjoni kardijaka kienet assoċjata ma' doża kumulattiva oġhla

ta' anthracycline mogħti qabel il-bidu ta' trastuzumab u indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI - *body mass index*) ta' > 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Trattament neoawżiljarju-awżiljarju*

F'pazjenti b'EBC eliġibbli għal trattament neoawżiljarju-awżiljarju, KANJINTI għandu jintuża fl-istess waqt ma' anthracyclines biss f'pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija qabel u biss b'korsijiet b'doża baxxa ta' anthracycline jiġifieri dozi kumulattivi massimi ta' doxorubicin 180 mg/m<sup>2</sup> jew epirubicin 360 mg/m<sup>2</sup>.

Jekk il-pazjenti kienu ttrattati fl-istess waqt b'kors shih ta' doża baxxa ta' anthracyclines u KANJINTI f'sitwazzjoni neoawżiljarja, m'għandhiex tingħata kimoterapija ċitotossika addizzjonali wara l-kirurgija. F'sitwazzjonijiet oħra, id-deċiżjoni dwar il-ħtieġa ta' kimoterapija ċitotossika addizzjonali hija determinata skont fatturi individwali.

Esperjenza ta' għoti fl-istess waqt ta' trastuzumab ma' korsijiet b'doża baxxa ta' anthracycline bħalissa hija limitata għal żewġ provi (MO16432 u BO22227).

Fil-prova piviali MO16432, trastuzumab ingħata flimkien ma' kimoterapija neoawżiljarja li kien fiha tliet ċikli ta' doxorubicin (doża kumulattiva ta' 180 mg/m<sup>2</sup>).

L-inċidenza ta' disfunzjoni kardijaka sintomatika kienet ta' 1.7% fil-grupp ta' trastuzumab.

Fil-prova piviali BO22227, trastuzumab ingħata flimkien ma' kimoterapija neoawżiljarja li kien fiha erba' ċikli ta' epirubicin (doża kumulattiva ta' 300 mg/m<sup>2</sup>); waqt segwitu medjan li jaqbeż 70 xahar, l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb/insuffiċjenza kongestiva tal-qalb kienet ta' 0.3% fil-grupp ta' trastuzumab fil-vini.

Esperjenza klinika hija limitata f'pazjenti b'età 'l fuq minn 65 sena.

#### Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs - *infusion-related reactions*) u sensitività eċċessiva

Kienu rrapportati IRRs serji għall-infużjoni ta' trastuzumab inkluż qtugħ ta' nifs, pressjoni baxxa, tħarhir, pressjoni għolja, bronkospazmu, taki-arritmija supraventrikulari, saturazzjoni ta' ossiġnu mnaqqsa, anafilassi, distress respiratorju, urtikarja u anġioedima (ara sezzjoni 4.8). Medikazzjoni minn qabel tista' tintuża biex jitnaqqas ir-riskju ta' okkorrenza ta' dawn l-avvenimenti. Il-maġġoranza ta' dawn l-avvenimenti jseħħu waqt jew fi żmien 2.5 sigħat wara l-bidu tal-ewwel infużjoni. Jekk isseħħ reazzjoni għall-infużjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf jew ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas u l-pazjent għandu jiġi ssorveljat sakemm jgħaddu s-sintomi osservati kollha (ara sezzjoni 4.2). Dawn is-sintomi jistgħu jiġu ttrattati b'analġeżiku/antipiretiku bħal meperidine jew paracetamol, jew b'antistaminiku bħal diphenhydramine. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom fejqan tas-sintomi u wara rċevew aktar infużjonijiet ta' trastuzumab. Reazzjonijiet serji kienu ttrattati b'suċċess b'terapija ta' appoġġ bħal ossiġnu, agonisti beta, u kortikosteroidi. F'każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet huma assoċjati ma' sensiela ta' problemi kliniċi li jwasslu għal riżultat fatali. Pazjenti li jkollhom qtugħ ta' nifs waqt il-mistrieħ minhabba komplikazzjonijiet ta' tumur malinn avanzat u ta' mard ieħor fl-istess waqt jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' reazzjoni għall-infużjoni fatali. Għalhekk, dawn il-pazjenti m'għandhomx jiġu ttrattati b'KANJINTI (ara sezzjoni 4.3).

Kien irrappurtat ukoll titjib inizjali segwit minn deterjorament kliniku u reazzjonijiet ittardjati b'deterjorament kliniku mgħaġġel. Fatalitajiet seħħew fi żmien sigħat u sa ġimġha wara infużjoni. F'okkażjonijiet rari hafna, pazjenti kellhom il-bidu ta' sintomi għall-infużjoni u sintomi pulmonari aktar minn sitt sigħat wara l-bidu tal-infużjoni ta' trastuzumab. Il-pazjenti għandhom ikunu avżati dwar il-possibbiltà ta' bidu ttardjat bħal dan u għandhom jingħataw iSTRUZZJONIJET biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom jekk ikun hemm dawn is-sintomi.



## Avvenimenti pulmonari

Avvenimenti pulmonari severi kienu rrapportati bl-użu ta' trastuzumab wara t-tqeghid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Dawn l-avvenimenti xi kultant kienu fatali. Barra dan kienu rrapportati każijiet ta' mard tal-interstizju tal-pulmun inkluż infiltrati fil-pulmun, sindrome ta' distress respiratorju akut, pnemonja, pulmonite, effużjoni fil-plewra, distress respiratorju, edima pulmonari akuta, u insuffiċjenza respiratorja. Fatturi ta' riskju assoċjati ma' mard tal-interstizju tal-pulmuni jinkludu terapija qabel jew fl-istess waqt b'terapiji anti-neoplastiċi oħra magħrufa li huma assoċjati ma dan bħal taxanes, gemcitabine, vinorelbine u terapija ta' radjazzjoni. Dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu bħala parti minn reazzjoni relatata mal-infużjoni jew jistgħu jseħħu aktar tard. Pazjenti li jkollhom qtugħ ta' nifs waqt li mistrieħa minhabba komplikazzjonijiet ta' tumor malinn avanzat u ta' mard ieħor fl-istess waqt jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' avvenimenti pulmonari. Għalhekk, dawn il-pazjenti m'għandhomx jiġu ttrattati b'KANJINTI (ara sezzjoni 4.3). Għandu jkun hemm kawtela għall-pulmonite, speċjalment f'pazjenti li qed jiġu ttrattati b'taxanes fl-istess waqt.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni. Ma kinux osservati interazzjonijiet klinikament sinifikanti bejn trastuzumab u l-prodotti mediċinali mogħtija fl-istess waqt użati fil-provi kliniċi.

#### Effett ta' trastuzumab fuq il-farmakokinetika ta' sustanzi antineoplastiċi oħra

*Data* farmakokinetika minn studji BO15935 u M77004 fuq nisa b'MBC pożittiv għal HER2 issuġġeriet li esponiment għal paclitaxel u doxorubicin (u l-metaboliti prinċipali tagħhom 6- $\alpha$  hydroxyl-paclitaxel, POH, u doxorubicinol, DOL) ma kienx mibdul fil-preżenza ta' trastuzumab (doża għolja tal-bidu ta' 8 mg/kg jew ta' 4 mg/kg fil-vini segwita minn 6 mg/kg q3w jew 2 mg/kg q1w fil-vini, rispettivament). Madankollu, trastuzumab jista' jgħolli l-esponiment globali ta' metabolit wieħed ta' doxorubicin, (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone, D7D). Il-bioattività ta' D7D u l-impatt kliniku tal-elevazzjoni ta' dan il-metabolit ma kinux ċari.

*Data* minn studju JP16003, studju bi grupp wieħed ta' trastuzumab (doża għolja tal-bidu ta' 4 mg/kg fil-vini u 2 mg/kg fil-vini kull ġimgħa) u docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup> fil-vini) f'nisa Ġappuniżi b'MBC pożittiv għal HER2, issuġġeriet li l-għoti fl-istess waqt ta' trastuzumab ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' docetaxel. Studju JP19959 kien sottostudju ta' BO18255 (ToGA) li twettaq fuq pazjenti rġiel u nisa Ġappuniżi b'kanċer avanzat tal-istonku biex jistudja l-farmakokinetika ta' capecitabine u cisplatin meta jintużaw ma' jew mingħajr trastuzumab. Ir-rizultati ta' dan is-sottostudju jissuġġerixxu li l-esponiment għall-metaboliti bioattivi (eż. 5-FU) ta' capecitabine ma kienx affettwat bl-użu fl-istess waqt ta' cisplatin jew bl-użu fl-istess waqt ta' cisplatin flimkien ma' trastuzumab. Madankollu, capecitabine innifsu wera konċentrazzjonijiet oġhla u *half-life* itwal meta kkombinat ma' trastuzumab. Id-*data* tissuġġerixxi wkoll li l-farmakokinetika ta' cisplatin ma kinitx affettwata bl-użu fl-istess waqt ta' capecitabine jew bl-użu fl-istess waqt ta' capecitabine flimkien ma' trastuzumab.

*Data* farmakokinetika minn Studju H4613g/GO01305 f'pazjenti b'kanċer metastatiku jew avanzat lokalment pożittiv għal HER2 li ma jistax jiġi operat issuġġeriet li trastuzumab ma kellu l-ebda impatt fuq il-PK ta' carboplatin.

#### Effett ta' sustanzi antineoplastiċi fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab

Permezz ta' paragon ta' konċentrazzjonijiet simulati ta' trastuzumab fis-serum wara monoterapija ta' trastuzumab (doża għolja tal-bidu ta' 4 mg/kg/2 mg/kg q1w fil-vini) u konċentrazzjonijiet osservati fis-serum f'nisa Ġappuniżi b'MBC pożittiv għal HER2 (studju JP16003) ma nstabet l-ebda evidenza ta' effett PK tal-għoti fl-istess waqt ta' docetaxel fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab.

Paragon tar-rizultati PK minn żewġ studji ta' Fażi II (BO15935 u M77004) u studju wieħed ta' Fażi III (H0648g) fejn il-pazjenti kienu ttrattati b'trastuzumab flimkien ma' paclitaxel u żewġ studji ta' Fażi II li fihom trastuzumab ingħata bħala monoterapija (W016229 u MO16982), f'nisa b'MBC pożittiv għal

HER2 jindika li l-inqas konċentrazzjonijiet individwali u medji fis-serum ta' trastuzumab varjaw fi hndan u bejn l-istudji iżda ma kien hemm l-ebda effett ċar tal-ghoti flimkien ta' paclitaxel fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab. Paragon ta' *data* PK dwar trastuzumab minn Studju M77004 fejn nisa b'MBC pożittiv għal HER2 kienu ttrattati b'trastuzumab, paclitaxel u doxorubicin fl-istess waqt ma' *data* PK dwar trastuzumab fi studji fejn trastuzumab ingħata bħala monoterapija (H0649g) jew flimkien ma' anthracycline u cyclophosphamide jew paclitaxel (Studju H0648g), ma jissuggerixxi l-ebda effett ta' doxorubicin u paclitaxel fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab.

*Data* farmakokinetika minn Studju H4613g/GO01305 issuggeriet li carboplatin ma kellu l-ebda impatt fuq il-PK ta' trastuzumab.

L-ghoti ta' anastrozole fl-istess waqt ma deherx li jinfluwenza l-farmakokinetika ta' trastuzumab.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Nisa li jistgħu jōhorgu tqal

Nisa li jistgħu jōhorgu tqal għandhom jiġu avzati biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'KANJINTI u għal 7 xhur wara t-tmiem tat-trattament (ara sezzjoni 5.2).

##### Tqala

Twettqu studji dwar ir-riproduzzjoni f'*xadini cynomolgus* b'dozi sa 25 darba aktar mid-doża ta' manteniment ta' kull ġimgħa għall-bnedmin, ta' 2 mg/kg ta' formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' trastuzumab, u ma żvelaw l-ebda evidenza ta' tnaqqis fil-fertilità jew hsara lill-fetu. Kien osservat li trastuzumab għadda mill-plaċenta fil-perjodu bikri (20-50 jum ta' tqala) u dak tard (120-150 jum ta' tqala) tal-iżvilupp tal-fetu. Mhuwiex magħruf jekk trastuzumab jistax jeffettwa l-kapaċità riproduttiva. Peress li studji dwar ir-riproduzzjoni fuq l-annimali mhux dejjem ibassru r-rispons fil-bnedmin, KANJINTI għandu jiġi evitat fit-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-omm ma jkunx akbar mirriskju potenzjali għall-fetu.

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, kazijiet ta' indeboliment fit-tkabbir u/jew fil-funzjoni renali tal-fetu assoċjati ma' nuqqas ta' fluwidu amnijotiku, uħud assoċjati ma' ipoplasija tal-pulmun fatali fil-fetu, kienu rrappurtati f'nisa tqal li rċevew trastuzumab. Nisa li jōhorgu tqal għandhom jiġu avzati dwar il-possibbiltà ta' hsara lill-fetu. Jekk mara tqala tiġi ttrattata b'KANJINTI, jew jekk pazjenta toħroġ tqala waqt li tkun qed tirċievi KANJINTI jew fi żmien 7 xhur wara l-aħħar doża ta' KANJINTI, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-viċin minn grupp multidixxiplinari.

##### Treddigh

Studju li twettaq fuq *xadini cynomolgus* li qed ireddgħu, b'dozi 25 darba aktar mid-doża ta' manteniment ta' kull ġimgħa għall-bnedmin ta' 2 mg/kg ta' formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' trastuzumab, wera li trastuzumab jitneħħa fil-halib. Il-preżenza ta' trastuzumab fis-serum ta' *xadini* żgħar ma kinitx assoċjata ma' effetti avversi fuq it-tkabbir jew l-iżvilupp tagħhom mit-twelid sal-etá ta' xahar. Mhux magħruf jekk trastuzumab jitneħħiex fil-halib tas-sider tal-bniedem. Peress li IgG1 uman jitneħħa fil-halib tas-sider tal-bniedem, u l-potenzjal ta' hsara għat-tarbija mhux magħruf, nisa m'għandhomx ireddgħu waqt terapija b'KANJINTI u sa 7 xhur wara l-aħħar doża.

##### Fertilità

M'hemmx *data* disponibbli dwar il-fertilità.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Trastuzumab jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jkollhom sintomi relatati mal-infuzjoni (ara sezzjoni 4.4) għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni qabel is-sintomi jbatu.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fost l-aktar reazzjonijiet avversi serji u/jew komuni rrapportati sal-lum waqt l-użu ta' trastuzumab hemm disfunzjoni kardijaka, reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni, tossiċità ematoloġika (b' mod partikolari newtrogenija), infezzjonijiet u reazzjonijiet pulmonari avversi.

### Lista ta' reazzjonijiet avversi f' tabella

F'din is-sezzjoni, kienu wżati l-kategoriji ta' frekwenza li ġejjin: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Ippeżentati f' Tabella 1 hemm ir-reazzjonijiet avversi li kienu irrappurtati f' assoċjazzjoni mal-użu ta' trastuzumab fil-vini wahdu jew flimkien ma' kimoterapija fi provi kliniċi pivali u fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq.

It-termini inkluzi kollha huma bbażati fuq l-oġhla persentaġġ osservat fi provi kliniċi pivali.

**Tabella 1. Effetti mhux mixtieqa rrapportati b' trastuzumab fil-vini bhala monoterapija jew flimkien ma' kimoterapija fi provi kliniċi pivali (N = 8,386) u wara t-tqeghid fis-suq**

<b>Klassi tas-sistemi u talorgani</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>	<b>Frekwenza</b>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni	Komuni hafna
	Nażofaringite	Komuni hafna
	Sepsi newtrogenika	Komuni
	Ċistite	Komuni
	Herpes zoster	Komuni
	Influenza	Komuni
	Sinožite	Komuni
	Infezzjoni fil-ġilda	Komuni
	Rinite	Komuni
	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq	Komuni
	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Komuni
	Irsipla	Komuni
	Ċellulite	Komuni
	Faringite	Komuni
	Sepsi	Mhux komuni
Neoplazmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluz Ċesti u polipi)	Progressjoni ta' neoplazma malinna	Mhux magħruf
	Progressjoni ta' neoplazma	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija bid-deni	Komuni hafna
	Anemija	Komuni hafna
	Newtrogenija	Komuni hafna
	Tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelluli bojod fid-demem/lewkopenija	Komuni hafna

<b>Klassi tas-sistemi u talorgani</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>	<b>Frekwenza</b>
	Tromboċitopenija	Komuni hafna
	Ipoprotrombinemija	Mhux magħruf
	Tromboċitopenija immuni	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva	Komuni
	+Reazzjoni anafilattika	Mhux magħruf
	+Xokk anafilattiku	Mhux magħruf
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fil-piż/Telf ta' piż	Komuni hafna
	Anoressija	Komuni hafna
	Iperkalimja	Mhux magħruf
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqaq	Komuni hafna
	Ansjetà	Komuni
	Depressjoni	Komuni
	Hsiebijiet mhux tas-soltu	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	<sup>1</sup> Rogħda	Komuni hafna
	Sturdament	Komuni hafna
	Ugħigh ta' ras	Komuni hafna
	Parasteżija	Komuni hafna
	Disgweżja	Komuni hafna
	Newropatija periferali	Komuni
	Iper-tonija	Komuni
	Nghas	Komuni
	Atassja	Komuni
	Paresi	Rari
	Edima fil-mohħ	Mhux magħruf
Disturbi fil-ghajnejn	Konguntivite	Komuni hafna
	Żieda fid-dmugh	Komuni hafna
	Għajn tinħass xotta	Komuni
	Papilloedima	Mhux magħruf
	Emorragija fir-retina	Mhux magħruf
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Telf ta' Smigh	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	<sup>1</sup> Tnaqqis fil-pressjoni	Komuni hafna
	<sup>1</sup> Żieda fil-pressjoni	Komuni hafna
	<sup>1</sup> Tahbit tal-qalb irregolari	Komuni hafna
	<sup>1</sup> Palpitazzjoni	Komuni hafna
	<sup>1</sup> Tferfir tal-qalb	Komuni hafna
	Tnaqqis fil-porzjon imbuttat 'il barra*	Komuni hafna
	+Insuffiċjenza tal-qalb (kongestiva)	Komuni
	+ <sup>1</sup> Taki-arritmija supraventrikolari	Komuni
	Kardjomijopatija	Komuni
	Effużjoni fil-perikardju	Mhux komuni
	Xokk kardjoġeniku	Mhux magħruf
	Perikardite	Mhux magħruf
	Bradikardija	Mhux magħruf
	Preżenza tar-ritmu <i>gallop</i>	Mhux magħruf
Disturbi vaskulari	Fawra	Komuni hafna
	+ <sup>1</sup> Pressjoni baxxa	Komuni
	Vażodilatazzjoni	Komuni

<b>Klassi tas-sistemi u talorgani</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>	<b>Frekwenza</b>
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	+ <sup>1</sup> Tharhir	Komuni hafna
	+Qtugh ta' nifs	Komuni hafna
	Soghla	Komuni hafna
	Epistassi	Komuni hafna
	Rinoreja	Komuni hafna
	+Pulmonite	Komuni
	Azzma	Komuni
	Disturb fil-pulmun	Komuni
	+Effużjoni fil-plewra	Komuni
	Pulmonite	Rari
	+Fibrozi pulmonari	Mhux magħruf
	+Distress respiratorju	Mhux magħruf
	+Insuffiċjenza respiratorja	Mhux magħruf
	+Infiltrati fil-pulmun	Mhux magħruf
	+Edima pulmonari akuta	Mhux magħruf
	+Sindrome ta' distress respiratorju akut	Mhux magħruf
	+Bronkospazmu	Mhux magħruf
	+Ipoxxja	Mhux magħruf
	+Tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossigenu	Mhux magħruf
	Edima fil-laringi	Mhux magħruf
	Ortopnija	Mhux magħruf
	Edima fil-pulmun	Mhux magħruf
Marda tal-interstizzju tal-pulmun	Mhux magħruf	
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni hafna
	Rimettar	Komuni hafna
	Tqalligh	Komuni hafna
	<sup>1</sup> Nefha fix-xufftejn	Komuni hafna
	Ugigh addominali	Komuni hafna
	Dispepsja	Komuni hafna
	Stitikezza	Komuni hafna
	Stomatite	Komuni hafna
	Murliti	Komuni
	Halq xott	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Ħsara fiċ-ċelluli tal-fwied	Komuni
	Epatite	Komuni
	Ugigh fil-fwied	Komuni
	Suffejra	Rari
	Insuffiċjenza tal-fwied	Mhux magħruf
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda	Eritema	Komuni hafna
	Raxx	Komuni hafna
	<sup>1</sup> Nefha fil-wiċċ	Komuni hafna
	Alopecja	Komuni hafna
	Disturb fid-dwiefer	Komuni hafna
	Sindrome ta' eritrodysastezija palmari-plantari	Komuni hafna
	Akne	Komuni
	Ġilda xotta	Komuni
	Eċċimosi	Komuni
	Għaraq eċċessiv	Komuni
	Raxx makulopapulari	Komuni

<b>Klassi tas-sistemi u talorgani</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>	<b>Frekwenza</b>
	Hakk	Komuni
	Onikoklaži	Komuni
	Dermatite	Komuni
	Urtikarja	Mhux komuni
	Angjoedima	Mhux magħruf
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja	Komuni hafna
	<sup>1</sup> Ebusija fil-muskoli	Komuni hafna
	Mijaġġja	Komuni hafna
	Artrite	Komuni
	Ugħigh ta' dahar	Komuni
	Ugħigh fl-ghadam	Komuni
	Spazmi fil-muskoli	Komuni
	Ugħigh fl-ghonq	Komuni
	Ugħigh fl-estrematijiet	Komuni
	Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Disturb fil-kliwi
Glomerulonefrite membranza		Mhux magħruf
Glomerulonefropatija		Mhux magħruf
Insuffiċjenza tal-kliwi		Mhux magħruf
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħħlas u wara l-ħlas	Nuqqas ta' fluwidu amnijotiku	Mhux magħruf
	Ipoplasija tal-kliwi	Mhux magħruf
	Ipoplasija pulmonari	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Infjammazzjoni tas-sider/mastite	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja	Komuni hafna
	Ugħigh fis-sider	Komuni hafna
	Sirdat	Komuni hafna
	Gheja	Komuni hafna
	Sintomi li jixbħu l-influenza	Komuni hafna
	Reazzjoni relatata mal-infuzjoni	Komuni hafna
	Ugħigh	Komuni hafna
	Deni	Komuni hafna
	Infjammazzjoni tal-mukuża	Komuni hafna
	Edima periferali	Komuni hafna
	Thossok ma tiffalx	Komuni
	Edima	Komuni
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Tbengila	Komuni

<sup>+</sup> Jindika reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati f'assoċjazzjoni ma' riżultat fatali.

<sup>1</sup> Jindika reazzjonijiet avversi li fil-biċċa 'l kbira huma rrapportati f'assoċjazzjoni ma' reazzjonijiet relatati mal-Infuzjoni. Mhux disponibbli persentaġġi speċifiċi għal dawn.

\* Osservat b'terapija kombinata wara anthracyclines u flimkien ma' taxanes.

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

### Disfunzjoni kardijaka

Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (NYHA klassi II – IV) hija reazzjoni avversa komuni assoċjata mal-użu ta' trastuzumab u kienet assoċjata ma' riżultat fatali (ara sezzjoni 4.4). Sinjali u sintomi ta' disfunzjoni kardijaka bħal qtugh ta' nifs, qtugh ta' nifs waqt li wiehed ikun mindud, žieda fis-sogħla,

edima pulmonari, gallop S3, jew porzjon imbuttat 'il barra mill-ventrikl u imnaqqsa, ikunu osservati f'pazjenti ttrattati b'trastuzumab (ara sezzjoni 4.4).

Fi 3 provi kliniċi piviali b'trastuzumab mogħti b'mod awżiljarju flimkien ma' kimoterapija, l-inċidenza ta' disfunzjoni kardijaka ta' grad 3/4 (b'mod speċifiku insuffiċjenza kongestiva tal-qalb sintomatika) kienet simili f'pazjenti li ngħataw kimoterapija waħedha (jiġifieri ma rċevewx trastuzumab) u f'pazjenti li ngħataw trastuzumab b'mod sekwenzjali wara taxane (0.3-0.4%). Ir-rata kienet l-ogħla f'pazjenti li ngħataw trastuzumab flimkien ma' taxane (2.0%). Fl-ambjent neoawżiljarju, l-esperjenza tal-ġħoti ta' trastuzumab flimkien ma' kors ta' doża baxxa ta' anthracycline hija limitata (ara sezzjoni 4.4).

Meta trastuzumab ingħata wara t-tmim ta' kimoterapija awżiljarja, kienet osservata insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA klassi III-IV f'0.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' sena wara segwitu medjan ta' 12-il xahar. Fi studju BO16348, wara segwitu medjan ta' 8 snin l-inċidenza ta' CHF severa (NYHA klassi III u IV) fil-grupp ta' trattament b'trastuzumab għal sena waħda kienet ta' 0.8%, u r-rata ta' disfunzjoni hafifa tal-ventrikolu tax-xellug bis-sintomi u bla sintomi kienet ta' 4.6%.

Riversibilità ta' CHF severa (definita bħala sekwenza ta' mill-inqas żewġ valuri konsekuttivi ta' LVEF ta'  $\geq 50\%$  wara l-avveniment) kienet evidenti għal 71.4% tal-pazjenti ttrattati b'trastuzumab. Riversibilità ta' disfunzjoni hafifa tal-ventrikolu tax-xellug bis-sintomi u bla sintomi intweriet għal 79.5% tal-pazjenti. Madwar 17% tal-avvenimenti relatati ma' funzjoni hażina tal-qalb seħhew wara li ntemm trastuzumab.

Fil-provi piviali dwar metastasi b'trastuzumab fil-vini, l-inċidenza ta' disfunzjoni kardijaka varjat bejn 9% u 12% meta dan kien ikkombinat ma' paclitaxel meta mqabbla ma' 1% - 4% għal paclitaxel waħdu. Għall-monoterapija, ir-rata kienet ta' 6% - 9%. L-ogħla rata ta' disfunzjoni kardijaka dehret f'pazjenti li kienu qed jirċievu trastuzumab flimkien ma' anthracycline/cyclophosphamide (27%), u kienet ogħla b'mod sinifikanti milli għal anthracycline/cyclophosphamide waħedhom (7% - 10%). Fi prova sussegwenti b'sorveljanza prospettiva tal-funzjoni kardijaka, l-inċidenza ta' CHF sintomatika kienet ta' 2.2% f'pazjenti li rċevew trastuzumab u docetaxel, meta mqabbel ma' 0% fil-pazjenti li rċevew docetaxel waħdu. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (79%) li żviluppaw disfunzjoni kardijaka f'dawn il-provi kellhom titjib wara li rċevew trattament standard għal CHF.

#### Reazzjonijiet għall-infużjoni, reazzjonijiet li jixbhu allergija u sensitività eċċessiva

Huwa stmat li madwar 40% tal-pazjenti ttrattati b'trastuzumab ikollhom xi forma ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni. Madankollu, il-maġġoranza tar-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma ta' intensità hafifa sa moderata (sistema ta' gradazzjoni NCI-CTC) u għandhom tendenza li jseħħu aktar kmieni waqt it-trattament, jiġifieri waqt l-ewwel, it-tieni u t-tielet infużjoni, u jonqsu fil-frekwenza waqt infużjonijiet ta' wara. Ir-reazzjonijiet jinkludu, sirdat, deni, qtugħ ta' nifs, pressjoni baxxa, tharhir, bronkospazmu, takikardija, saturazzjoni ta' ossiġnu mnaqqsa, distress respiratorju, raxx, tqalligh, rimettar, u uġigh ta' ras (ara sezzjoni 4.4). Ir-rata ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ta' kull grad varjat bejn l-istudji skont l-indikazzjoni, il-metodoloġija tal-ġbir tad-data, u jekk trastuzumab ingħatax flimkien ma' kimoterapija jew bħala monoterapija.

Reazzjonijiet anafilattiċi severi li jeħtieġu intervent ieħor immedjat, jistgħu jseħħu, generalment waqt l-ewwel jew it-tieni infużjoni ta' trastuzumab (ara sezzjoni 4.4) u kienu assoċjati ma' riżultat fatali. Reazzjonijiet anafilattojdi kienu osservati f'każijiet izolati.

#### Tossicità ematoloġika

Newtopenija bid-deni, lewkopenija, anemija, tromboċitopenija u newtopenija seħhew b'mod komuni hafna. Il-frekwenza tal-okkorrenza ta' ipoprotrombinemija mhux magħrufa. Ir-riskju ta' newtopenija jista' jiżdied xi ftit meta trastuzumab jingħata flimkien ma' docetaxel wara terapija b'anthracycline.

## Avvenimenti pulmonari

Reazzjonijiet pulmonari avversi severi jseħħu f'assoċjazzjoni mal-użu ta' trastuzumab u kienu assoċjati ma' riżultat fatali. Dawn jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, infiltrati pulmonari, sindrome ta' distress respiratorju akut, pnemonja, pulmonite, effużjoni fil-plewra, distress respiratorju, edima pulmonari akuta u insuffiċjenza respiratorja (ara sezzjoni 4.4).

Detalji ta' miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskji li huma konsistenti mal-Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju tal-UE huma pprezentati fi "Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu" (ara sezzjoni 4.4).

## Immunogeniċità

Fl-istudju (BO22227) neoawżiljarju-awżiljarju ta' EBC, waqt segwitu medjan li jaqbeż 70 xahar, 10.1% (30/296) tal-pazjenti ttrattati b'trastuzumab fil-vini żviluppaw antikorpi kontra trastuzumab. Antikorpi newtralizzanti kontra trastuzumab kienu osservati f'kampjuni ta' wara l-linja bażi fi 2 minn 30 pazjent fil-grupp ta' trastuzumab fil-vini.

Ir-rilevanza klinika ta' dawn l-antikorpi mhix magħrufa. Il-preżenza ta' antikorpi kontra trastuzumab ma kellha l-ebda impatt fuq il-farmakokinetika, l-effikaċja (determinata mir-rispons komplut patoloġiku [pCR - *pathological Complete Response*] u s-sopravivenza mingħajr avveniment [EFS - *event free survival*]) u s-sigurtà determinati mill-okkorrenza ta' reazzjonijiet relatati mal-għoti (ARRs - *administration related reactions*) ta' trastuzumab fil-vini.

Għal trastuzumab m'hemmx *data* disponibbli dwar l-immunogeniċità f'kanċer tal-istonku.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

## **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemmx esperjenza ta' doża eċċessiva fi provi kliniċi fil-bnedmin. Doži singoli ta' trastuzumab wahdu ta' aktar minn 10 mg/kg ma kinux mogħtija fi studji kliniċi; doża ta' manteniment ta' 10 mg/kg q3w wara doża oġhla tal-bidu ta' 8 mg/kg giet studjata fi prova klinika b'pazjenti b'MGC. Doži sa dan il-livell kienu tollerati tajjeb.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L01XC03

KANJINTI huwa prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab huwa antikorp monoklonali rikombinanti umanizzat IgG1 kontra ir-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali uman 2 (HER2 - *human epidermal growth factor receptor 2*). Espressjoni żejda ta' HER2 hija osservata f'20%-30% ta' kanċers primarji tas-sider. Studji dwar ir-rati ta' positività għal HER2 f'kanċer tal-istonku (GC - *gastric cancer*) bl-użu ta' immunoistokimika (IHC - *immunohistochemistry*) u *fluorescence in situ hybridisation* (FISH) jew *chromogenic in situ hybridisation* (CISH) urew li hemm varjazzjoni kbira fil-positività għal HER2 li tvarja minn 6.8% sa 34.0% għal IHC u 7.1% sa 42.6% għal FISH. Studji jindikaw li pazjenti b'kanċer tas-sider li t-tumuri



tagħhom jagħmlu aktar HER2 għandhom sopravivenza minghajr mard iqsar meta mqabbla ma' pazjenti li t-tumuri tagħhom ma jgħamlux ammont eċċessiv ta' HER2. Id-dominju ekstraċellulari tar-riċettur (ECD, p105 - *extracellular domain, p105*) jista' jmur fid-demmi u jitkejjel f'kampjuni tas-serum.

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Trastuzumab jehel b'affinità u speċifità għolja mas-sotto-dominju IV, regjun juxta-membranu tad-dominju ekstraċellulari ta' HER2. Twahhil ta' trastuzumab ma' HER2 jinibixxi sinjali ta' HER2 indipendenti mil-ligand u jipprevjeni l-qsim proteolitiku tad-dominju ekstraċellulari tiegħu, mekkaniżmu ta' attivazzjoni ta' HER2. Bħala riżultat, trastuzumab intwera, kemm f'analizi *in vitro* kif ukoll fl-animali, li jimpedixxi l-proliferazzjoni taċ-ċelluli umani tat-tumur li jagħmlu ammont eċċessiv ta' HER2. Barra minn hekk, trastuzumab huwa medjatur qawwi ta' ċitotossità medjata miċ-ċelluli dipendenti minn antikorpi (ADCC - *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). *In vitro*, ADCC medjata minn trastuzumab intweriet li taħdem bi preferenza fuq ċelluli tal-kanċer li jagħmlu ammont eċċessiv ta' HER2 meta mqabbla ma' ċelluli tal-kanċer li ma jagħmlux ammont eċċessiv ta' HER2.

### Osservazzjoni ta' espressjoni żejda ta' HER2 jew amplifikazzjoni tal-gene HER2

*Osservazzjoni ta' espressjoni żejda ta' HER2 jew amplifikazzjoni tal-gene HER2 f'kanċer fis-sider KANJINTI* għandu jintuża biss f'pazjenti li t-tumuri tagħhom jagħmlu ammont żejded ta' HER2 jew għandhom amplifikazzjoni tal-gene HER2 kif determinat minn analizi preċiż u ġġustifikat. Espressjoni żejda ta' HER2 għandha tiġi osservata permezz ta' analizi bbażata fuq immunoistokimika (IHC - *immunohistochemistry*) ta' blokki fissi tat-tumur (ara sezzjoni 4.4). Amplifikazzjoni tal-gene HER2 għandha tiġi osservata permezz ta' *fluorescence in situ hybridisation* (FISH) jew *chromogenic in situ hybridisation* (CISH) ta' blokki fissi tat-tumur. Il-pazjenti huma eligibbli għal trattament b'KANJINTI jekk juru espressjoni żejda qawwija ta' HER2 kif deskritt b'puntegġ ta' 3+ b'IHC jew riżultat FISH jew CISH pożittiv.

Sabiex jiġu żgurati riżultati eżatti u riproduċibbli, l-ittestjar għandu jsir f'laboratorju speċjalizzat, li jista' jassigura validazzjoni tal-proċeduri ta' ttestjar.

Is-sistema ta' puntegġ rakkomandata għall-valutazzjoni tad-dehra tat-tbajja (*staining patterns*) ta' IHC hija kif imnizzla f'tabella 2:

**Tabella 2. Sistema ta' puntegġ rakkomandata għall-valutazzjoni ta' dehra ta' tbajja ta' IHC f'kanċer tas-sider**

Puntegġ	Dehra tat-tbajja	Valutazzjoni tal-espressjoni żejda ta' HER2
0	Ma tidher l-ebda tebgħa jew tebgħa fil-membrana tidher biss f' < 10% taċ-ċelluli tat-tumur.	Negattiv
1+	Tebgħa mitfija/bil-kemm tidher osservata f' > 10% taċ-ċelluli tat-tumur. Iċ-ċelluli huma mtebba' biss f' parti tal-membrana tagħhom.	Negattiv
2+	Tebgħa kompluta hafifa sa moderata fil-membrana osservata f' > 10% taċ-ċelluli tat-tumur.	Ambigwu
3+	Tebgħa kompluta qawwija fil-membrana osservata f' > 10% taċ-ċelluli tat-tumur.	Pożittiv

B'mod ġenerali, it-test FISH huwa kkunsidrat pożittiv jekk il-proporzjon tan-numru ta' kopji tal-gene HER2 f'kull ċellula tat-tumur u n-numru ta' kopji ta' kromosoma 17 huwa akbar minn jew ugwali għal 2, jew jekk hemm aktar minn 4 kopji tal-gene HER2 f'kull ċellula tat-tumur jekk kromosoma 17 ma ntuzatx bħala referenza.

B' mod generali, CISH huwa kkunsidrat pozzittiv jekk ikun hemm aktar minn 5 kopji tal-gene HER2 f' kull nukleu f' aktar minn 50% taċ-ċelluli tat-tumur.

Għal struzzjonijiet kompluti dwar l-eżekuzzjoni u l-interpretazzjoni tal-analiżi, jekk jogħġbok irreferi għall-fuljetti ta' tagħrif tal-analiżi FISH u CISH ivvalidati. Jistgħu japplikaw ukoll rakkomandazzjonijiet uffiċjali dwar l-ittestjar għal HER2.

Għal kull metodu ieħor li jista' jintuża għall-valutazzjoni tal-espressjoni tal-proteina jew tal-gene HER2, l-analiżi għandha ssir biss minn laboratorji li jipprovdu eżekuzzjoni adegwata l-aktar moderna ta' metodi vvalidati. Huwa ċar li dawn il-metodi għandhom ikunu preċiżi u eżatti biżżejjed biex juru espressjoni żejda ta' HER2 u jridu jkunu kapaċi jiddistingwu bejn espressjoni żejda ta' HER2 moderata (konformi ma' 2+) u qawwija (konformi ma' 3+).

*Osservazzjoni ta' espressjoni żejda ta' HER2 jew amplifikazzjoni tal-gene HER2 f'kanċer tal-istonku*  
Għandu jintuża analiżi preċiż u ggustifikat biss biex tiġi osservata espressjoni żejda ta' HER2 jew amplifikazzjoni tal-gene HER2. IHC hija rakkomandata bħala l-ewwel mod ta' ttestjar u f'każijiet fejn l-istat ta' amplifikazzjoni tal-gene HER2 huwa meħtieġ ukoll, għandha tiġi wżata teknika ta' *in situ hybridisation* imsaħħa bil-fidda (SISH - *silver-enhanced in situ hybridization*) jew FISH. Madankollu teknoloġja SISH hija rakkomandata biex tippermetti l-valutazzjoni parallella tal-istoloġija u l-morfoloġija tat-tumur. Sabiex tiġi assigurata ggustifikazzjoni tal-proċeduri tal-ittestjar u l-ġenerazzjoni ta' riżultati preċiżi u li jistgħu jiġu riprodotti, ttestjar għal HER2 għandu jitwettaq f'laboratorju li għandu haddiema mharrġa. Istruzzjonijiet kompluti dwar il-kapaċità tat-test u l-interpretazzjoni tar-riżultati għandhom jinkisbu mill-fuljett ta' tagħrif tal-prodott ipprovdut mal-analiżi użati għall-ittestjar ta' HER2.

Fil-prova ToGA (BO18255), pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu pozzittivi għal IHC3+ jew għal FISH, kienu definiti bħala pozzittivi għal HER2 u għalhekk kienu nklużi fil-prova. Ibbażat fuq ir-riżultati mill-prova klinika, l-effetti ta' benefiċċju kienu limitati għall-pazjenti bl-ogħla livell ta' espressjoni żejda tal-proteina HER2, definit minn punteġġ ta' 3+ permezz ta' IHC, jew punteġġ ta' 2+ permezz ta' IHC u riżultat FISH pozzittiv.

Fi studju li pparaguna l-metodu (studju D008548) kien osservat grad għoli ta' konkordanza (> 95%) għal tekniki SISH u FISH għall-osservazzjoni tal-amplifikazzjoni tal-gene HER2 f'pazjenti b'kanċer tal-istonku.

Espressjoni żejda ta' HER2 għandha tiġi osservata permezz ta' valutazzjoni ibbażata fuq immunoistokimika (IHC - *immunohistochemistry*) ta' blokki fissi tat-tumur; amplifikazzjoni tal-gene HER2 għandha tiġi osservata bl-użu ta' *in situ hybridisation* bl-użu ta' SISH jew FISH ta' blokki fissi tat-tumur.

Is-sistema ta' punteġġ rakkomandata għall-valutazzjoni tad-dehra tat-tbajja ta' IHC hija kif imniżżel f' tabella 3:

**Tabella 3. Sistema ta' punteġġ rakkomandata għall-valutazzjoni ta' dehra ta' tbajja ta' IHC f'kanċer tal-istonku**

Punteġġ	Il-dehra tat-tbajja tal-kampjun kirurġiku	Il-dehra tat-tbajja tal-kampjun tal-bijopsija	Valutazzjoni tal-espressjoni żejda ta' HER2
0	L-ebda reattività jew reattività fil-membrana f' < 10% taċ-ċelluli tat-tumur.	L-ebda reattività jew reattività fil-membrana fl-ebda ċellula tat-tumur	Negattiv

Punteġġ	Il-dehra tat-tbajja tal-kampjun kirurġiku	Il-dehra tat-tbajja tal-kampjun tal-bijopsija	Valutazzjoni tal-espressjoni żejda ta' HER2
1+	Reattività hafifa/bil-kemm osservata fil-membrana $f \geq 10\%$ taċ-ċelluli tat-tumur; iċ-ċelluli huma reattivi f'parti biss tal-membrana tagħhom.	Massa ta' ċelluli tat-tumur b'reattività hafifa/bil-kemm osservata fil-membrana mingħajr ma jingħata kas tal-persentaġġ ta' ċelluli tat-tumur imtebba'	Negattiv
2+	Reattività hafifa sa moderata, kompluta, bażolaterali jew laterali fil-membrana $f \geq 10\%$ taċ-ċelluli tat-tumur.	Massa ta' ċelluli tat-tumur b'reattività hafifa sa moderata, kompluta, bażolaterali jew laterali fil-membrana mingħajr ma jingħata kas tal-persentaġġ ta' ċelluli tat-tumur imtebba'	Ambigwu
3+	Reattività qawwija, kompluta, bażolaterali jew laterali fil-membrana $f \geq 10\%$ taċ-ċelluli tat-tumur.	Massa ta' ċelluli tat-tumur b'reattività qawwija, kompluta, bażolaterali jew laterali fil-membrana mingħajr ma jingħata kas tal-persentaġġ ta' ċelluli tat-tumur imtebba'	Pozittiv

B'mod ġenerali, SISH jew FISH huwa kkunsidrat pozittiv jekk il-proporzjon tan-numru tal-kopji tal-gene HER2 f'kull ċellula tat-tumur għan-numru ta' kopji ta' kromosoma 17 huwa daqs jew akbar minn 2.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### Kanċer metastatiku tas-sider

trastuzumab kien użat fi provi kliniċi bhala monoterapija għall-pazjenti b'MBC li għandhom tumuri b'espressjoni żejda ta' HER2 u li hadimx fuqhom kors wiehed jew aktar ta' kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom (trastuzumab waħdu).

Trastuzumab kien użat ukoll flimkien ma' paclitaxel jew docetaxel għat trattament ta' pazjenti li ma rċevewx kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom. Pazjenti li qabel kienu rċevew kimoterapija awżiljarja bbażata fuq anthracycline kienu ttrattati b'paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> mogħti bhala infużjoni fuq medda ta' 3 sigħat) bi jew mingħajr trastuzumab. Fil-prova piviali ta' docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup> mogħti bhala infużjoni fuq medda ta' siegħa) bi jew mingħajr trastuzumab, 60% tal-pazjenti kienu rċevew kimoterapija awżiljarja bbażata fuq anthracycline minn qabel. Il-pazjenti kienu ttrattati b'trastuzumab sal-progressjoni tal-marda.

L-effikaċja ta' trastuzumab flimkien ma' paclitaxel f'pazjenti li ma rċevewx anthracyclines awżiljarji minn qabel ma gietx studjata. Madankollu, trastuzumab flimkien ma' docetaxel kien effikaċi fil-pazjenti kemm jekk kienu rċevew anthracyclines awżiljarji minn qabel kif ukoll jekk le.

It-test użat biex titkejjel l-espressjoni żejda ta' HER2 sabiex jiġu determinati l-pazjenti eligibbli għall-provi kliniċi piviali ta' trastuzumab bhala monoterapija u ta' trastuzumab flimkien ma' paclitaxel għamel użu minn metodu immunoistokimiku ta' tbajja għal HER2 ta' materjal fiss minn tumuri tas-sider bl-użu tal-antikorpi monoklonali tal-ġurdien CB11 u 4D5. Dawn it-tessuti kienu fissi fil-formalina jew fis-sustanza fissattiva ta' Bouin. Dan l-analiżi investigattiv tal-prova klinika li twettaq f'laboratorju ċentrali għamel użu minn skala ta' 0 sa 3+. Kienu inklużi pazjenti kklassifikati bhala b'tebgħat 2+ jew 3+, waqt li dawk b'tebgħat 0 jew 1+ kienu esklużi. Aktar minn 70% tal-pazjenti rreġistrati wrew espressjoni żejda ta' 3+. Id-*data* tindika li effetti tajbin kienu akbar fost dawk il-pazjenti b'livelli oġhla ta' espressjoni żejda ta' HER2 (3+).

Immunoistokimika kienet il-metodu principali tat-test użat biex tiġi determinata l-pożittività ta' HER2 fil-prova pivalitali ta' docetaxel, bi jew minghajr trastuzumab. Minnoranza ta' pazjenti ġew ittestjati bl-użu ta' fluorescence *in-situ* hybridisation (FISH). F'din il-prova, 87% tal-pazjenti li dahlu kellhom marda li kienet IHC3+, u 95% tal-pazjenti li dahlu kellhom marda li kienet IHC3+ u/jew pozittiva skont FISH.

*Dożagġ ta' kull ġimgħa f'kanċer metastatiku tas-sider*

Ir-rizultati tal-effikaċja mill-istudji ta' monoterapija u ta' terapija kombinata huma miġbura fil-qosor f'tabella 4.

**Tabella 4. Rizultati tal-effikaċja mill-istudji ta' monoterapija u ta' terapija kombinata**

Parametru	Monoterapija	Terapija kombinata			
	Trastuzumab <sup>1</sup> N = 172	Trastuzumab ma' paclitaxel <sup>2</sup> N = 68	Paclitaxel <sup>2</sup> N = 77	Trastuzumab ma' docetaxel <sup>3</sup> N = 92	Docetaxel <sup>3</sup> N = 94
<b>Rata ta' Rispons (CI ta' 95%)</b>	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50-71)	34% (25-45)
<b>Tul medjan tar-rispons (xhur) (CI ta' 95%)</b>	9.1 (5.6-10.3)	8.3 (7.3-8.8)	4.6 (3.7-7.4)	11.7 (9.3 - 15.0)	5.7 (4.6-7.6)
<b>TTP Medjan (xhur) (CI ta' 95%)</b>	3.2 (2.6-3.5)	7.1 (6.2-12.0)	3.0 (2.0-4.4)	11.7 (9.2-13.5)	6.1 (5.4-7.2)
<b>Sopravivenza medjana (xhur) (CI ta' 95%)</b>	16.4 (12.3-ne)	24.8 (18.6-33.7)	17.9 (11.2-23.8)	31.2 (27.3-40.8)	22.74 (19.1-30.8)

TTP = żmien sa progressjoni; "ne" jindika li ma setax jiġi smat jew kien għadu ma ntlahaqx.

<sup>1</sup>. Studju H0649g: sotto-sett ta' pazjenti IHC3+

<sup>2</sup>. Studju H0648g: sotto-sett ta' pazjenti IHC3+

<sup>3</sup>. Studju M77001: Sett shih ta' analaži (intenzjoni li tittratta), rizultati ta' 24 xahar

*Trattament kombinata b'trastuzumab u anastrozole*

trastuzumab kien studjat f'kombinazzjoni ma' anastrozole għat-trattament ippreferut ta' MBC f'pazjenti wara l-menopawża li kienu positivi għall-espressjoni żejda ta' HER2, għar-riċettur tal-ormon (jiġifieri riċettur ta' estrogen (ER - *oestrogen-receptor*) u/jew riċettur ta' progesterone (PR - *progesterone-receptor*)). Is-sopravivenza minghajr progressjoni irduppjat fil-grupp ta' trastuzumab flimkien ma' anastrozole meta mqabbel ma' anastrozole (4.8 xhur kontra 2.4 xhur). Għall-parametri l-oħra t-titjib li deher għat-trattament kombinat kien għar-rispons globali (16.5% kontra 6.7%); rata ta' benefiċċju kliniku (42.7% kontra 27.9%); żmien sal-progressjoni (4.8 xhur kontra 2.4 xhur). Għall-hin biex ikun hemm rispons u kemm idum ir-rispons ma setgħetx tiġi mkejla differenza bejn il-gruppi. Is-sopravivenza globali medjana kienet estiża b'4.6 xhur għall-pazjenti fil-grupp ta' trattament kombinat. Id-differenza ma kinitx statistikament sinifikanti, iżda aktar minn nofs il-pazjenti fil-grupp ta' anastrozole waħdu inqalbu għall-kors li kien fih trastuzumab wara progressjoni tal-marda.

*Dożaġġ ta' kull tliet ġimgħat f'kanċer metastatiku tas-sider*

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-istudji mhux komparattivi ta' monoterapija u ta' terapija kombinata huma miġbura fil-qosor f'tabella 5:

**Tabella 5. Riżultati tal-effikaċja mill-istudji mhux komparattivi ta' monoterapija u ta' terapija kombinata**

Parametru	Monoterapija		Terapija kombinata	
	Trastuzumab <sup>1</sup> N = 105	Trastuzumab <sup>2</sup> N = 72	Trastuzumab flimkien ma' Paclitaxel <sup>3</sup> N = 32	Trastuzumab flimkien ma' docetaxel <sup>4</sup> N = 110
<b>Rata ta' Respons (CI ta' 95%)</b>	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41-76)	73% (63-81)
<b>Tul medjan tar-rispons (xhur) (firxa)</b>	10.1 (2.8-35.6)	7.9 (2.1-18.8)	10.5 (1.8-21)	13.4 (2.1-55.1)
<b>TTP Medjan (xhur) (CI ta' 95%)</b>	3.4 (2.8-4.1)	7.7 (4.2-8.3)	12.2 (6.2-ne)	13.6 (11-16)
<b>Sopravivenza medjana (xhur) (CI ta' 95%)</b>	ne	ne	ne	47.3 (32-ne)

TTP = żmien sa progressjoni; "ne" jindika li ma setax jiġi stmat jew kien għadu ma ntlahaqx.

<sup>1</sup>. Studju WO16229: doża oġhla tal-bidu ta' 8 mg/kg, segwita minn kors ta' 6 mg/kg kull 3 ġimgħat

<sup>2</sup>. Studju MO16982: doża oġhla tal-bidu ta' 6 mg/kg fil-ġimgħa x 3; segwita minn kors ta' 6 mg/kg kull 3 ġimgħat

<sup>3</sup>. Studju BO15935

<sup>4</sup>. Studju MO16419

*Siti ta' progressjoni*

Il-frekwenza ta' progressjoni fil-fwied kienet imnaqqsa b'mod sinifikanti fil-pazjenti ttrattati bil-kombinazzjoni ta' trastuzumab u paclitaxel, meta mqabbel ma' paclitaxel waħdu (21.8% kontra 45.7%,  $p = 0.004$ ). Numru akbar ta' pazjenti ttrattati bi trastuzumab u paclitaxel kellhom progressjoni fis-sistema nervuża ċentrali minn dawk ttrattati b'paclitaxel waħdu (12.6% kontra 6.5%,  $p = 0.377$ ).

*Kanċer bikri tas-sider (ambjent awżiljarju)*

EBC huwa definit bhala karċinoma primarja, invasiva, mhix metastatika tas-sider.

Fl-ambjent ta' trattament awżiljarju, trastuzumab kien investigat f'4 provi kbar, b'aktar minn ċentru wieħed u randomised:

- Studju BO16348 kien maħsub biex iqqabbel trattament b'trastuzumab kull tliet ġimgħat għal sena u sentejn ma' osservazzjonijiet f'pazjenti b'EBC pozittiv għal HER2 wara kirurġija, kimoterapija stabbilita u radjoterapija (jekk applikabbli). Barra dan, sar paragon ta' trattament b'trastuzumab għal sentejn kontra trattament b'trastuzumab għal sena. Pazjenti assenjati biex jirċievu trastuzumab, ingħataw doża oġhla tal-bidu ta' 8 mg/kg, segwita minn 6 mg/kg kull tliet ġimgħat għal sena jew għal sentejn.
- L-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831 li jinkludu l-analizi kongunta kienu maħsuba biex jinvestigaw l-utilità klinika li trattament b'trastuzumab jingħata flimkien ma' paclitaxel wara kimoterapija AC, barra dan l-istudju NCCTG N9831 investiga wkoll iż-żieda sekwenzjali ta' trastuzumab ma' kimoterapija AC → P f'pazjenti b'EBC pozittiv għal HER2 wara kirurġija.
- L-istudju BCIRG 006 kien maħsub biex jinvestiga l-kombinazzjoni ta' trattament b'trastuzumab flimkien ma' docetaxel wara kimoterapija AC jew flimkien ma' docetaxel u carboplatin f'pazjenti b'EBC pozittiv għal HER2 wara kirurġija.

Fil-prova HERA EBC kien limitat għall-adenokarcinoma, invażiva, primarja, operabbli tas-sider, pożittiva għall-glandoli ta' taħt l-abt jew negattiva għall-glandoli ta' taħt l-abt jekk it-tumuri kellhom dijametru ta' mill-inqas 1 ċm.

Fl-analizi kongunta tal-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831, EBC kien limitat għal nisa b'kanċer operabbli tas-sider li kellhom riskju għoli, definit bhala pożittiv għal HER2 u pożittiv għall-glandoli limfatiċi ta' taħt l-abt jew pożittiv għal HER2 u negattiv għall-glandoli limfatiċi ta' taħt l-abt b'fatturi ta' riskju għoli (daqs tat-tumur ta' > 1 ċm u negattiv għal ER jew daqs tat-tumur ta' > 2 ċm, irrispettivament mill-istat tal-ormoni).

Fl-istudju BCIRG 006, EBC pożittiv għal HER2 kien definit bhala pożittiv għall-glandoli limfatiċi jew pazjenti negattivi għall-glandoli b'riskju għoli bl-ebda (pN0) involviment tal-glandoli limfatiċi, u mill-inqas wieħed mill-fatturi li ġejjin: daqs tat-tumur akbar minn 2 ċm, negattivi għar-riċetturi tal-oestrogen u riċetturi tal-progesterone, grad istoloġiku u/jew nukleari ta' 2-3, jew età ta' < 35 sena).

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-prova BO16348 wara segwitu medjan ta' 12-il xahar\* u ta' 8 snin\*\* huma miġbura fil-qosor f'tabella 6:

**Tabella 6. Riżultati tal-effikaċja minn studju BO16348**

Parametru	Segwitu medjan 12 il-xahar*		Segwitu medjan 8 snin**	
	Osservazzjoni N = 1,693	Trastuzumab Sena Wahda N = 1,693	Osservazzjoni N = 1,697***	Trastuzumab Sena Wahda N = 1,702***
Sopravivenza mingħajr il-marda				
- Numru ta' pazjenti bl-avveniment	219 (12.9%)	127 (7.5%)	570 (33.6%)	471 (27.7%)
- Numru ta' pazjenti mingħajr l-avveniment	1,474 (87.1%)	1,566 (92.5%)	1,127 (66.4%)	1,231 (72.3%)
Valur p kontra Osservazzjoni	< 0.0001		< 0.0001	
Proporzjoni ta' Periklu kontra Osservazzjoni	0.54		0.76	
Sopravivenza mingħajr ma terġa tohroġ il-marda				
- Numru ta' pazjenti bl-avveniment	208 (12.3%)	113 (6.7%)	506 (29.8%)	399 (23.4%)
- Numru ta' pazjenti mingħajr l-avveniment	1,485 (87.7%)	1,580 (93.3%)	1,191 (70.2%)	1,303 (76.6%)
Valur p kontra Osservazzjoni	< 0.0001		< 0.0001	
Proporzjoni ta' Periklu kontra Osservazzjoni	0.51		0.73	
Sopravivenza mingħajr metastasi				
- Numru ta' pazjenti bl-avveniment	184 (10.9%)	99 (5.8%)	488 (28.8%)	399 (23.4%)
- Numru ta' pazjenti mingħajr l-avveniment	1,508 (89.1%)	1,594 (94.6%)	1,209 (71.2%)	1,303 (76.6%)
Valur p kontra Osservazzjoni	< 0.0001		< 0.0001	
Proporzjoni ta' Periklu kontra Osservazzjoni	0.50		0.76	
Sopravivenza globali (mewt)				
- Numru ta' pazjenti bl-avveniment	40 (2.4%)	31 (1.8%)	350 (20.6%)	278 (16.3%)
- Numru ta' pazjenti mingħajr l-avveniment	1,653 (97.6%)	1,662 (98.2%)	1,347 (79.4%)	1,424 (83.7%)

Parametru	Segwitu medjan 12 il-xahar*		Segwitu medjan 8 snin**	
	Osservazzjoni N = 1,693	Trastuzumab Sena Wahda N = 1,693	Osservazzjoni N = 1,697***	Trastuzumab Sena Wahda N = 1,702***
- Numru ta' pazjenti mingħajr l-avveniment Valur p kontra Osservazzjoni Proporzjoni ta' Periklu kontra Osservazzjoni		0.24 0.75		0.0005 0.76

\*Riżultat finali ko-primarju ta' DFS ta' sena wahda kontra osservazzjoni lahaq il-konfin statistiku definit minn qabel

\*\*Analizi finali (inkluż crossover ta' 52% tal-pazjenti mill-grupp ta' osservazzjoni għal trastuzumab)

\*\*\*Hemm diskrepanza fid-daqs tal-kampjun globali minhabba n-numru zghir ta' pazjenti li kienu randomised wara d-data cut-off għall-analizi ta' segwitu medjan ta' 12-il xahar

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-analizi interim tal-effikaċja qasmu l-konfin statistiku speċifikat minn qabel tal-protokoll għat-tqabbil ta' sena wahda ta' trastuzumab kontra osservazzjoni. Wara segwitu medjan ta' 12-il xahar, il-proporzjon ta' periklu (HR - *hazard ratio*) għas-sopravivenza mingħajr il-marda (DFS - *disease free survival*) kien ta' 0.54 (CI ta' 95% 0.44, 0.67) li huwa definit bhala benefiċċju assolut, f'termini ta' rata ta' sopravivenza mingħajr il-marda ta' sentejn, ta' 7.6 punti perċentwali (85.8% kontra 78.2%) favur il-grupp ittrattat b'trastuzumab.

Twettqet analizi finali wara segwitu medjan ta' 8 snin, li wriet li trattament ta' sena wahda b'trastuzumab huwa assoċjat ma' tnaqqis ta' 24% fir-riskju meta mqabbel ma' osservazzjoni biss (HR = 0.76, CI ta' 95% 0.67, 0.86). Dan ifisser benefiċċju assolut f'termini ta' rata ta' sopravivenza mingħajr il-marda wara 8 snin ta' 6.4 punti perċentwali favur trattament ta' sena wahda bi trastuzumab.

F'din l-analizi finali, estensjoni tat-trattament bi trastuzumab għal perjodu ta' sentejn ma wrietx benefiċċju addizzjonali fuq trattament ta' sena wahda [DFS HR fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu ttrattati (ITT - *intent to treat*) ta' sentejn kontra sena wahda = 0.99 (CI ta' 95%: 0.87, 1.13), valur p = 0.90 u OS HR = 0.98 (0.83, 1.15); valur p = 0.78]. Ir-rata ta' disfunzjoni kardijaka mingħajr sintomi żdiedet fil-grupp ta' trattament ta' sentejn (8.1% kontra 4.6% fil-grupp ta' trattament ta' sena wahda). Aktar pazjenti kellhom mill-inqas reazzjoni avversa wahda ta' grad 3 jew 4 fil-grupp ta' trattament ta' sentejn (20.4%) meta mqabbel mal-grupp ta' trattament ta' sena (16.3%).

Fl-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831 trastuzumab ingħata flimkien ma' paclitaxel, wara kimoterapija AC.

Doxorubicin u cyclophosphamide ingħataw flimkien kif ġej:

- doxorubicin *push* fil-vini, b'doża ta' 60 mg/m<sup>2</sup>, mogħti kull 3 ġimghat għal 4 ċikli.
- cyclophosphamide fil-vini, b'doża ta' 600 mg/m<sup>2</sup> fuq medda ta' 30 minuta, mogħti kull 3 ġimghat għal 4 ċikli.

Paclitaxel, flimkien ma' trastuzumab, ingħat kif ġej:

- paclitaxel fil-vini - 80 mg/m<sup>2</sup> bhala infużjoni kontinwa fil-vini, mogħti kull ġimgha għal 12-il ġimgha.
- jew
- paclitaxel fil-vini - 175 mg/m<sup>2</sup> bhala infużjoni kontinwa fil-vini, mogħti kull 3 ġimghat għal 4 ċikli (l-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu).

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-analizi kongunta tal-provi NSABP B-31 u NCCTG N9831 fil-hin tal-analizi definittiva ta' DFS\* huma miġbura fil-qosor f'Tabella 7. It-tul medjan ta' segwitu kien ta' 1.8 snin għall-pazjenti fil-grupp ta' AC→P u ta' sentejn għall-pazjenti fil-grupp ta' AC→PH.

**Tabella 7. Sommarju ta' rizultati tal-effikaċja mill-analizi kongunta tal-provi NSABP B-31 u NCCTG N9831 fil-hin tal-analizi definittiva ta' DFS\***

<b>Parametru</b>	<b>AC→P (n = 1,679)</b>	<b>AC→PH (n = 1,672)</b>	<b>Proporzjon ta' Periklu kontra AC→P (CI ta' 95%) valur p</b>
Sopravivenza mingħajr marda Numru ta' pazjenti bl-avveniment (%)	261 (15.5)	133 (8.0)	0.48 (0.39, 0.59) p < 0.0001
Metastasi Numru ta' pazjenti bl-avveniment	193 (11.5)	96 (5.7)	0.47 (0.37, 0.60) p < 0.0001
Mewt (avveniment OS): Numru ta' pazjenti bl-avveniment	92 (5.5)	62 (3.7)	0.67 (0.48, 0.92) p = 0.014**

A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

\* F'tul ta' zmien medjan ta' segwitu ta' 1.8 snin għall-pazjenti fil-grupp ta' AC→P u sentejn għall-pazjenti fil-grupp ta' AC→PH

\*\* Valur p għal OS ma qabixx il-limitu statistiku speċifikat minn qabel għall-paragun ta' AC→PH kontra AC→P

Għall-punt finali primarju, DFS, iż-żieda ta' trastuzumab ma' kimoterapija b'paclitaxel irriżultat fi tnaqqis ta' 52% fir-riskju ta' rikorrenza tal-marda. Il-proporzjon ta' periklu jittraduċi f'benefiċċju assolut, f'termini ta' stimi ta' rata ta' sopravivenza mingħajr il-marda ta' 3 snin ta' 11.8 punti perċentwali (87.2% kontra 75.4%) favur il-grupp ta' AC→PH (trastuzumab).

Fil-hin ta' agġornament dwar is-sigurtà wara segwitu medjan ta' 3.5-3.8 snin, analizi ta' DFS tikkonferma mill-ġdid id-daqs tal-benefiċċju li deher fl-analizi definittiva ta' DFS. Minkejja l-bidla għal trastuzumab fil-grupp ta' kontroll, iż-żieda ta' trastuzumab ma' kimoterapija b'paclitaxel irriżultat fi tnaqqis ta' 52% fir-riskju ta' rikorrenza tal-marda. Iż-żieda ta' trastuzumab ma' kimoterapija b'paclitaxel irriżultat ukoll fi tnaqqis ta' 37% fir-riskju ta' mewt.

L-analizi finali pjanata minn qabel ta' OS mill-analizi kongunta tal-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831 kienet imwettqa meta sehew 707 imwiet (segwitu medjan ta' 8.3 snin fil-grupp ta' AC→PH). Trattament b'AC→PH irriżulta f'titjib statistikament sinifikanti f'OS meta mqabbel ma' AC→P (HR stratifikat = 0.64; CI ta' 95% [0.55, 0.74]; valur p log-rank < 0.0001). Wara 8 snin, ir-rata ta' sopravivenza kienet stmata bhala 86.9% fil-grupp ta' AC→PH u 79.4% fil-grupp ta' AC→P, benefiċċju assolut ta' 7.4% (CI ta' 95% 4.9%, 10.0%).



Ir-rizultati finali ta' OS mill-analizi kongunta tal-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831 huma miġbura fil-qosor f'tabella 8 taht:

**Tabella 8. Analizi finali tas-sopravivenza globali mill-analizi kongunta tal-provi NSABP B-31 u NCCTG N9831**

Parametru	AC→P (N = 2,032)	AC→PH (N = 2,031)	Valur p kontra AC→P	Proporzjon ta' Periklu kontra AC→P (CI ta' 95%)
Mewt (avveniment ta' OS): Numru ta' pazjenti bl- avveniment (%)	418 (20.6%)	289 (14.2%)	< 0.0001	0.64 (0.55, 0.74)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

Analizi ta' DFS twettqet ukoll fl-analizi finali ta' OS mill-analizi kongunta tal-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831. Ir-rizultati aġġornati tal-analizi ta' DFS (HR stratifikat = 0.61; CI ta' 95% [0.54, 0.69]) urew benefiċċju ta' DFS simili meta mqabbla mal-analizi primarja definittiva ta' DFS, minkejja li 24.8% tal-pazjenti fil-grupp ta' AC→P qalbu biex jirċievu trastuzumab. Wara 8 snin, ir-rata ta' sopravivenza mingħajr marda kienet stmata bhala 77.2% (CI ta' 95%: 75.4, 79.1) fil-grupp ta' AC→PH, benefiċċju assolut ta' 11.8% meta mqabbel mal-grupp ta' AC→P.

Fl-istudju BCIRG 006 trastuzumab ingħata flimkien ma' docetaxel, wara kimoterapija b'AC (AC→DH) jew flimkien ma' docetaxel u carboplatin (DCarbH).

Docetaxel ingħata kif ġej:

- docetaxel fil-vini - 100 mg/m<sup>2</sup> bhala infużjoni fil-vini fuq medda ta' siegħa, mogħti kull 3 ġimghat għal 4 ċikli (f' ġurnata 2 tal-ewwel ċiklu ta' docetaxel, wara dan fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu sussegwenti)
- jew
- docetaxel fil-vina - 75 mg/m<sup>2</sup> bhala infużjoni fil-vini fuq medda ta' siegħa, mogħti kull 3 ġimghat għal 6 ċikli (f' ġurnata 2 tal-ewwel ċiklu, wara dan fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu sussegwenti)
- li kien segwit minn:
- carboplatin – b' AUC mmirata = 6 mg/mL/min mogħti permezz ta' infużjoni fil-vini fuq medda ta' 30-60 minuta ripetut kull 3 ġimghat għal total ta' sitt ċikli

trastuzumab ingħata kull ġimgha flimkien ma' kimoterapija u wara dan kull 3 ġimghat għal total ta' 52 ġimgha.

Ir-rizultati tal-effikaċja minn BCIRG 006 huma miġbura fil-qosor f'Tabelli 9 u 10. It-tul medjan ta' segwitu kien ta' 2.9 snin fil-grupp AC→D u ta' 3.0 snin fil-gruppi AC→DH u DCarbH.

**Tabella 9. Sommarju tal-analizi tal-effikaċja ta' BCIRG 006 AC→D kontra AC→DH**

Parametru	AC→D (n = 1,073)	AC→DH (n = 1,074)	Proporzjon ta' Periklu kontra AC→D (CI ta' 95%) valur p
Sopravivenza mingħajr marda Numru ta' pazjenti bl-avveniment	195	134	0.61 (0.49, 0.77) p < 0.0001

<b>Parametru</b>	<b>AC→D (n = 1,073)</b>	<b>AC→DH (n = 1,074)</b>	<b>Proporzjon ta' Periklu kontra AC→D (CI ta' 95%) valur p</b>
Metastasi Numru ta' pazjenti bl-avveniment	144	95	0.59 (0.46, 0.77) p < 0.0001
Mewt (avveniment OS): Numru ta' pazjenti bl-avveniment	80	49	0.58 (0.40, 0.83) p = 0.0024

AC→D = doxorubicin flimkien ma' cyclophosphamide, segwit minn docetaxel; AC→DH = doxorubicin flimkien ma' cyclophosphamide, segwit minn docetaxel flimkien ma' trastuzumab; CI = intervall ta' kunfidenza

**Tabella 10. Sommarju tal-analizi tal-effikaċja ta' BCIRG 006 AC→D kontra DCarbH**

<b>Parametru</b>	<b>AC→D (n = 1,073)</b>	<b>DCarbH (n = 1,074)</b>	<b>Proporzjon ta' Periklu kontra AC→D (CI ta' 95%)</b>
Sopravivenza mingħajr marda Numru ta' pazjenti bl-avveniment	195	145	0.67 (0.54, 0.83) P = 0.0003
Metastasi Numru ta' pazjenti bl-avveniment	144	103	0.65 (0.50, 0.84) p = 0.0008
Mewt (avveniment OS): Numru ta' pazjenti bl-avveniment	80	56	0.66 (0.47, 0.93) P = 0.0182

AC→D = doxorubicin flimkien ma' cyclophosphamide, segwit minn docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatin u trastuzumab; CI = intervall ta' kunfidenza

Fl-istudju BCIRG 006 għall-punt finali primarju, DFS, il-proporzjon ta' periklu jittraduċi f'benefiċċju assolut, f'termini ta' stimi ta' rata ta' sopravivenza mingħajr il-marda ta' 3 snin ta' 5.8 punti perċentwali (86.7% kontra 80.9%) favur il-grupp AC→DH (trastuzumab) u 4.6 punti perċentwali (85.5% kontra 80.9%) favur il-grupp DCarbH (trastuzumab) meta mqabbel ma' AC→D.

Fl-istudju BCIRG 006, 213/1,075 pazjent fil-grupp DCarbH (TCH), 221/1,074 pazjent fil-grupp AC→DH (AC→TH), u 217/1,073 fil-grupp AC→D (AC→T) kellhom stat ta' hila Karnofsky ta' ≤ 90 (80 jew 90). Ma kien innutat l-ebda benefiċċju ta' sopravivenza mingħajr il-marda (DFS - *disease-free survival*) f'dan is-sottogrupp ta' pazjenti (proporzjon ta' periklu = 1.16, CI ta' 95% [0.73, 1.83] għal DCarbH (TCH) kontra AC→D (AC→T); proporzjon ta' periklu 0.97, CI ta' 95% [0.60, 1.55] għal AC→DH (AC→TH) kontra AC→D).

Barra dan saret analiżi esploratorja post-hoc fuq is-settijiet ta' *data* mill-analiżi kongunta (JA - *joint analysis*) tal-istudji kliniċi NSABP B-31/NCCTG N9831\* u BCIRG 006 li jikkombinaw avvenimenti ta' DFS u avvenimenti sintomatiċi tal-qalb li huma miġbura fil-qosor f' tabella 11:

**Tabella 11. Riżultati tal-analiżi esploratorja post-hoc mill-analiżi kongunta tal-istudji kliniċi NSABP B-31/NCCTG N9831\* u BCIRG 006 li jikkombinaw avvenimenti ta' DFS u avvenimenti sintomatiċi tal-qalb**

	<b>AC→PH (kontra AC→P) (NSABP B-31 u NCCTG N9831)*</b>	<b>AC→DH (kontra AC→D) (BCIRG 006)</b>	<b>DCarbH (kontra AC→D) (BCIRG 006)</b>
Proporzjonijiet ta' periklu tal-analiżi primarja tal-effikaċja ta' DFS (CI ta' 95%) valur p	0.48 (0.39, 0.59) p < 0.0001	0.61 (0.49, 0.77) p < 0.0001	0.67 (0.54, 0.83) p = 0.0003
Proporzjonijiet ta' periklu tal-analiżi ta' Segwitu fit-tul tal-effikaċja** ta' DFS (CI ta' 95%) valur p	0.61 (0.54, 0.69) P < 0.0001	0.72 (0.61, 0.85) p < 0.0001	0.77 (0.65, 0.90) p = 0.0011
Proporzjonijiet ta' periklu tal-analiżi esploratorja post-hoc ta' Segwitu fit-tul** ta' DFS u ta' avvenimenti sintomatiċi tal-qalb (CI ta' 95%)	0.67 (0.60, 0.75)	0.77 (0.66, 0.90)	0.77 (0.66, 0.90)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatin; H: trastuzumab  
CI = intervall ta' kunfidenza

\* Fil-hin tal-analiżi definittiva ta' DFS. It-tul ta' żmien medjan ta' segwitu kien ta' 1.8 snin fil-grupp ta' AC→P u sentejn fil-grupp ta' AC→PH

\*\* It-tul medjan ta' segwitu fit-tul għall-istudji kliniċi tal-Analiżi kongunta kien ta' 8.3 snin (firxa: 0.1 sa 12.1) għall-grupp ta' AC→PH u 7.9 snin (firxa: 0.0 sa 12.2) għall-grupp ta' AC→P; It-tul medjan ta' segwitu fit-tul għall-istudju BCIRG 006 kien ta' 10.3 snin kemm fil-grupp ta' AC→D (firxa: 0.0 sa 12.6) kif ukoll fil-grupp ta' DCarbH (firxa: 0.0 sa 13.1), u kien ta' 10.4 snin (firxa: 0.0 sa 12.7) fil-grupp ta' AC→DH

*Kanċer bikri tas-sider (ambjent neoawżiljarju-awżiljarju)*

S'issa, m'hemmx riżultati disponibbli li jqabblu l-effikaċja ta' trastuzumab mogħti flimkien ma' kimoterapija f' ambjent awżiljarju ma' dik miksuba f' ambjent neoawżiljarju/awżiljarju.

F'ambjent ta' trattament neoawżiljarju-awżiljarju, l-istudju MO16432, prova randomized b'aktar minn ċentru wiehed, kienet mahsuba biex tinvestiga l-effikaċja klinika ta' għoti ta' trastuzumab flimkien ma' kimoterapija neoawżiljarja inkluż kemm anthracycline kif ukoll taxane, segwit minn trastuzumab awżiljarju, sa tul ta' trattament totali ta' sena. Fl-istudju daħlu pazjenti li kienu għadhom kif ġew iddijanostikati b'kanċer tas-sider avanzat lokalment (Stadju III) jew EBC infjammatorju. Pazjenti b'tumuri HER2+ kienu randomized biex jirċievu kimoterapija neoawżiljari flimkien ma' trastuzumab neoawżiljarju-awżiljarju, jew kimoterapija neoawżiljarja waħedha.

Fl-istudju MO16432, trastuzumab (doża għolja tal-bidu ta' 8 mg/kg, segwit minn manteniment ta' 6 mg/kg kull 3 ġimghat) ingħata flimkien ma' 10 ċikli ta' kimoterapija neoawżiljarja kif ġej:

- Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> u paclitaxel 150 mg/m<sup>2</sup>, mogħtija darba kull 3 ġimghat għal 3 ċikli,

li kien segwit minn

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> mogħti darba kull 3 ġimghat għal 4 ċikli,

li kien segwit minn

- CMF fl-ewwel u t-tmien ġurnata kull 4 ġimghat għal 3 ċikli

li kien segwit wara l-kirurgija minn

- ċikli addizzjonali ta' trastuzumab awżiljarju (biex titkompla sena ta' trattament)

Ir-riżultati tal-effikaċja minn studju MO16432 huma miġbura fil-qosor f' Tabella 12. It-tul medjan ta' segwitu fil-grupp ta' trastuzumab kien ta' 3.8 snin.

**Tabella 12. Riżultati tal-effikaċja minn MO16432**

Parametru	Kimo + trastuzumab (n = 115)	Kimo wahdu (n = 116)	
Sopravivenza mingħajr avveniment			Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%)
Numru ta' pazjenti b'avveniment	46	59	0.65 (0.44, 0.96) p = 0.0275
Rispons patoloġiku komplut totali* (CI ta' 95%)	40% (31.0, 49.6)	20.7% (13.7, 29.2)	P = 0.0014
Sopravivenza globali			Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%)
Numru ta' pazjenti b'avveniment	22	33	0.59 (0.35, 1.02) p = 0.0555

\* definit bhala nuqqas ta' kwalunkwe kanċer invasiv kemm fis-sider kif ukoll fil-glandoli ta' taħt l-abt

Benefiċċju assolut ta' 13-il punt perċentwali favur il-grupp ta' trastuzumab kien stmat f' termini ta' rata ta' sopravivenza mingħajr avveniment ta' 3 snin (65% kontra 52%).

### Kanċer metastatiku tal-istonku

trastuzumab kien investigat fi prova wahda randomised, open-label, ta' fażi III, ToGA (BO18255) flimkien ma' kimoterapija mqabbel ma' kimoterapija wahedha.

Kimoterapija ingħatat kif ġej:

- capecitabine – 1,000 mg/m<sup>2</sup> orali darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata kull 3 ġimghat għal 6 ċikli (fil-ghaxija tal-ewwel ġurnata sa fil-ghodu ta' ġurnata 15 ta' kull ċiklu)

jew

- 5-fluorouracil fil-vini - 800 mg/m<sup>2</sup>/jum bhala infużjoni kontinwa fil-vini fuq 5 jjiem, mogħtija kull 3 ġimghat għal 6 ċikli (granet 1 sa 5 ta' kull ċiklu)

It-tnejn ingħataw ma':

- cisplatin - 80 mg/m<sup>2</sup> kull 3 ġimghat għal 6 ċikli fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu.

Ir-rizultati tal-effikaċja minn studju BO18225 huma miġbura fil-qosor f' tabella 13:

**Tabella 13. Rizultati tal-effikaċja minn BO18225**

Parametru	FP N = 290	FP +H N = 294	HR (95% CI)	Valur p
Sopravivenza globali, xhur medjana	11.1	13.8	0.74 (0.60-0.91)	0.0046
Sopravivenza mingħajr progressjoni, Xhur medjana	5.5	6.7	0.71 (0.59-0.85)	0.0002
Żmien sal-progressjoni tal-marda, Xhur medjana	5.6	7.1	0.70 (0.58-0.85)	0.0003
Rata ta' rispons globali, %	34.5%	47.3%	1.70 <sup>a</sup> (1.22, 2.38)	0.0017
Tul tar-rispons, xhur medjana	4.8	6.9	0.54 (0.40-0.73)	< 0.0001

FP + H: Fluoropyrimidine/cisplatin + trastuzumab

FP: Fluoropyrimidine/cisplatin

a Proporzjon ta' periklu

Il-pazjenti li ddaħhlu fil-prova kellhom adenokarcinoma tal-istonku jew tal-passaġġ gastro-esofagali pozittiva għal HER2, li ma setgħetx tiġi operata, avvanzata lokalment jew rikorrenti u/jew metastatika li ma kinitx ittrattata qabel jew li ma rrispondietx għal terapija li tittratta. Il-punt finali primarju kien is-sopravivenza globali li kienet definita bħala ż-żmien mid-data ta' randomization sad-data tal-mewt minn kwalunkwe kawża. Fiż-żmien tal-analizi total ta' 349 pazjent li kienu randomized mienu: 182 pazjent (62.8%) fil-grupp ta' kontroll u 167 pazjent (56.8%) fil-grupp ta' trattament. Il-maġġoranza tal-imwiet kienu kkawżati minn avvenimenti relatati mal-kanċer li kellu l-pazjent.

Analizi post-hoc ta' sottogrupperi tindika li effetti pozittivi tat-trattament huma limitati biex jolqtu tumuri b'livelli oġhla tal-proteina HER2 (IHC 2+/FISH+ jew IHC 3+). Is-sopravivenza globali medjana għall-grupp b' espressjoni għolja ta' HER2 kienet ta' 11.8 xhur kontra 16-il xhur, HR 0.65 (CI ta' 95% 0.51-0.83) u is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta' 5.5 xhur kontra 7.6 xhur, HR 0.64 (CI ta' 95% 0.51-0.79) għal FP kontra FP + H, rispettivament. Għas-sopravivenza globali, HR kien ta' 0.75 (CI ta' 95% 0.51-1.11) fil-grupp ta' IHC 2+/FISH+ u HR kien ta' 0.58 (CI ta' 95% 0.41-0.81) fil-grupp ta' IHC 3+/FISH+.

F'analizi esploratorja tas-sottogrupp li saret fil-prova ToGA (BO18255) ma kien hemm l-ebda benefiċċju apparenti fuq is-sopravivenza globali biż-żieda ta' trastuzumab f'pazjenti b'marda ECOG PS 2 fil-linja bazi [HR 0.96 (CI ta' 95% 0.51-1.79)], li ma tistax titkejjel [HR 1.78 (CI ta' 95% 0.87-3.66)] u avvanzata lokalment [HR 1.20 (CI ta' 95% 0.29-4.97)].

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'trastuzumab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'kanċer tas-sider u tal-istonku (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-farmakokinetika ta' trastuzumab kienet evalwata f'analizi ta' mudell tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni bl-użu ta' data miġbura minn 1,582 individwu, fosthom pazjenti b'MBC, EBC, AGC jew tipi oħra ta' tumuri pozittivi għal HER2, u voluntiera f'saħħithom, fi 18-il prova ta' Fażi I, II u III li kienu qed jirċievu trastuzumab fil-vini. Mudell ta' żewġ kompartmenti b'eliminazzjoni parallela lineari u mhux lineari mill-kompartiment ċentrali ddeskriva l-profil tal-konċentrazzjoni-hin ta' trastuzumab. Minhabba eliminazzjoni mhux lineari, it-tneħħija totali żdiedet b'konċentrazzjoni aktar baxxa. Għalhekk wiehed ma jistax jasal għall-valur kostanti tal-half-life ta' trastuzumab.  $t_{1/2}$  tonqos b'konċentrazzjonijiet aktar baxxi fi ħdan intervall ta' dożaġġ (ara Tabella 16). Pazjenti b'MBC u EBC kellhom parametri PK (eż. tneħħija (CL - clearance), volum tal-kompartiment ċentrali ( $V_c$ -central

compartment volume)) u esponimenti fi stat fiss imbassra mill-popolazzjoni ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  u AUC) simili. It-tnehhija lineari kienet ta' 0.136 L/jum għal MBC, 0.112 L/jum għal EBC u 0.176 L/jum għal AGC. Il-valuri tal-parametru ta' eliminazzjoni mhux lineari kienu ta' 8.81 mg/jum għar-rata massima ta' eliminazzjoni ( $V_{max}$  - maximum elimination rate) u ta' 8.92  $\mu\text{g/mL}$  għall-kostanti ta' Michaelis-Menten ( $K_m$  - Michaelis-Menten constant) għall-pazjenti b'MBC, EBC, u AGC. Il-volum tal-kompartiment ċentrali kien ta' 2.62 L għall-pazjenti b'MBC u EBC u ta' 3.63 L għall-pazjenti b'AGC. Fil-mudell finali tal-PK tal-popolazzjoni, minbarra t-tip tat-tumur primarju, il-piż tal-ġisem, aspartate aminotransferase fis-serum u albumina kienu identifikati bħala kovarjabbli statistikament sinifikanti li jaffettwaw l-esponiment għal trastuzumab. Madankollu, id-daqs tal-effett ta' dawn il-kovarjabbli fuq l-esponiment għal trastuzumab jissuġġerixxi li dawn il-kovarjabbli x'aktarx ma jkollhomx effett kliniku sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' trastuzumab.

Il-valuri mbassra tal-esponiment PK tal-popolazzjoni (medjan b'5 - 95 Percentiles) u valuri tal-parametru PK f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti ( $C_{max}$  u  $C_{min}$ ) għall-pazjenti b'MBC, EBC u AGC ittrattati bil-korsijiet ta' dożaġġ q1w u q3w approvati huma murija fit-tabella 14 (ċiklu 1), tabella 15 (stat fiss), u tabella 16 (parametri PK).

**Tabella 14. Valuri mbassra tal-esponiment PK tal-popolazzjoni ta' ċiklu 1 (medjan b'5 - 95 percentiles) għal korsijiet ta' dożaġġ ta' trastuzumab fil-vini f'pazjenti b'MBC, EBC u AGC**

Kors	Tip ta' tumor primarju	N	$C_{min}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC <sub>0-21jum</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{jum/mL}$ )
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	28.7 (2.9 - 46.3)	182 (134 - 280)	1,376 (728 - 1,998)
	EBC	390	30.9 (18.7 - 45.5)	176 (127 - 227)	1,390 (1,039 - 1,895)
	AGC	274	23.1 (6.1 - 50.3)	132 (84.2 - 225)	1,109 (588 - 1,938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC	805	37.4 (8.7 - 58.9)	76.5 (49.4 - 114)	1,073 (597 - 1,584)
	EBC	390	38.9 (25.3 - 58.8)	76.0 (54.7 - 104)	1,074 (783 - 1,502)

**Tabella 15. Valuri mbassra tal-esponiment PK tal-popolazzjoni fi stat fiss (medjan b'5 - 95 percentiles) għal korsijiet ta' dożaġġ ta' trastuzumab fil-vini f'pazjenti b'MBC, EBC u AGC**

Kors	Tip ta' tumor primarju	N	$C_{min,ss^*}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{max,ss^{**}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC <sub>ss, 0-21jum</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{jum/mL}$ )	Żmien sa stat fiss <sup>***</sup> (ġimgha)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	44.2 (1.8 - 85.4)	179 (123 - 266)	1,736 (618 - 2,756)	12
	EBC	390	53.8 (28.7 - 85.8)	184 (134 - 247)	1,927 (1,332 - 2,771)	15
	AGC	274	32.9 (6.1 - 88.9)	131 (72.5 - 251)	1,338 (557 - 2,875)	9

Kors	Tip ta' tumor primarju	N	C <sub>min,ss</sub> * (µg/mL)	C <sub>max,ss</sub> ** (µg/mL)	AUC <sub>ss, 0-21jum</sub> (µg.jum/mL)	Żmien sa stat fiss*** (ġimgha)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC	805	63.1 (11.7 - 107)	107 (54.2 - 164)	1,710 (581 - 2,715)	12
	EBC	390	72.6 (46 - 109)	115 (82.6 - 160)	1,893 (1,309 - 2,734)	14

\*C<sub>min,ss</sub> – C<sub>min</sub> fi stat fiss

\*\*C<sub>max,ss</sub> = C<sub>max</sub> fi stat fiss

\*\*\* żmien sakemm jintlaħaq 90% ta' stat fiss

**Tabella 16. Valuri mbassra tal-parametru PK tal-popolazzjoni fi stat fiss għal korsijiet ta' dożaġġ ta' trastuzumab fil-vini f'pazjenti b'MBC, EBC u AGC**

Kors	Tip ta' tumor primarju	N	Firxa ta' CL totali minn C <sub>max,ss</sub> sa C <sub>min,ss</sub> (L/jum)	Firxa ta' t <sub>1/2</sub> minn C <sub>max,ss</sub> sa C <sub>min,ss</sub> (jum)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	0.183 - 0.302	15.1 - 23.3
	EBC	390	0.158 - 0.253	17.5 - 26.6
	AGC	274	0.189 - 0.337	12.6 - 20.6
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC	805	0.213 - 0.259	17.2 - 20.4
	EBC	390	0.184 - 0.221	19.7 - 23.2

#### Perjodu biex Trastuzumab jiġi eliminat kompletament

Il-perjodu biex Trastuzumab jiġi eliminat kompletament kien evalwat wara għoti q1w jew q3w fil-vini bl-użu tal-mudell PK tal-popolazzjoni. Ir-riżultati ta' dawn is-simulazzjonijiet jindikaw li mill-inqas 95% tal-pazjenti se jilħqu konċentrazzjonijiet li huma < 1 µg/mL (madwar 3% ta' C<sub>min,ss</sub> imbassra tal-popolazzjoni, jew eliminazzjoni kompluta ta' madwar 97%) wara 7 xhur.

#### Shed HER2 ECD fiċ-ċirkolazzjoni

L-analizi esploratorja ta' kovarjabbli b'informazzjoni f'sottogrupp ta' pazjenti biss issuġġeriet li pazjenti b'livell oghla ta' shed HER2-ECD kellhom tneħhija mhux lineari aktar malajr (K<sub>m</sub> aktar baxxa) (P<0.001). Kien hemm korrelazzjoni bejn shed antigen u l-livelli SGOT/AST; parti mill-impatt ta' shed antigen fuq it-tneħhija jista' jkun spjegat minn livelli ta' SGOT/AST.

Livelli fil-linja bażi ta' shed HER2-ECD osservati f'pazjenti b'MGC kienu komparabbli ma' daww f'pazjenti b'MBC u EBC u ma kien osservat l-ebda impatt evidenti fuq it-tneħhija ta' trastuzumab.

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

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effett tossiku akut jew relatat ma' dozi multipli fi studji li damu sa 6 xhur, jew fi studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva fit-teratoloġija, fertilità femminili jew effett tossiku fl-aħħar tal-ġestazzjoni/trasferiment mill-plaċenta. trastuzumab mhux ġenotossiku. Studju dwar trehalose, eċċipjent maġġuri fil-formulazzjoni, ma wera l-ebda tossiċità.

Ma saru l-ebda studji fit-tul fuq l-annimali sabiex jiġi stabbilit il-potenzjal karċinogeniku ta' trastuzumab, jew sabiex jiġu determinati l-effetti tiegħu fuq il-fertilità fl-irġiel.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Histidine  
Histidine monohydrochloride  
Trehalose dihydrate  
Polysorbate 20

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

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

KANJINTI m'għandux jiġi dilwit b' soluzzjonijiet ta' glucose għaliex dawn jistgħu jikkawżaw aggregazzjoni tal-proteina.

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

3 snin.

Wara r-rikostituzzjoni b' ilma għall-injezzjonijiet sterili s-soluzzjoni rikostitwita hija fizikament u kimikament stabbli għal 48 siegħa f' temperatura ta' 2°C - 8°C. Kwalunkwe soluzzjoni rikostitwita li tibqa' għandha tintrema.

Soluzzjonijiet ta' KANJINTI għall-infużjoni fil-vini huma fizikament u kimikament stabbli għal 24 siegħa f' temperaturi li ma jaqbzux 30°C, f' boroż tal-polyvinylchloride, polyethylene jew polypropylene li fihom soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride.

Mill-aspett mikrobijologiku, is-soluzzjoni rikostitwita u s-soluzzjoni għall-infużjoni ta' KANJINTI għandhom jintużaw immedjament. Il-prodott mhuwiex mahsub biex jinħażen wara li jiġi rikostitwit u dilwit sakemm dan ma jkunx sar taht kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati. Jekk ma jiġix użat immedjament, iż-żmien u l-kondizzjonijiet ta' kemm idum tajjeb għall-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Ahżen fi friġġ (2°C – 8°C).  
Tagħmlux fil-friza.  
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna tal-prodott mediċinali rikostitwit, ara sezzjoni 6.3 u 6.6.

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

#### **KANJINTI 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni**

Kunjett ta' 20 mL magħmul minn ħġieġ ċar tip I b' tapp tal-gomma butyl laminat b' kisja ta' fluororesin u għatu li jipprotegi mit-trab b' sigill tal-aluminju li jitneħħa b' daqqa ta' saba' li fih 150 mg ta' trastuzumab.

Kull kartuna fiha kunjett wieħed.



### KANJINTI 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett ta' 50 mL magħmul minn ħġieġ ċar tip I b'tapp tal-gomma butyl laminat b'kisja ta' fluororesin u għatu li jipproteġi mit-trab b'siġill tal-aluminju li jitneħħa b'daqqa ta' saba' li fih 420 mg ta' trastuzumab.

Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

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

KANJINTI għandu jiġi mmaniġġat b'attenzjoni waqt ir-rikostituzzjoni. Ragħwa żejda waqt ir-rikostituzzjoni jew taħwid tas-soluzzjoni rikostitwita jista' jirriżulta fi problemi bl-ammont ta' KANJINTI li jista' jittella' mill-kunjett.

Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-friża.

### KANJINTI 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Għandha tintuża teknika asettika adattata. Kull kunjett ta' KANJINTI 150 mg huwa rikostitwit b'7.2 mL ta' ilma għall-injezzjoni sterili (mhux ipprovdut). L-użu ta' soluzzjonijiet oħra għar-rikostituzzjoni għandu jiġi evitat.

Dan jagħti soluzzjoni ta' 7.4 mL għall-użu ta' doża waħda, li fiha madwar 21 mg/mL ta' trastuzumab, b'pH ta' madwar 6.1. Volum ta' 4% aktar jiżgura li d-doża mmarkata ta' 150 mg tkun tista' tittella' minn kull kunjett.

### KANJINTI 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Għandha tintuża teknika asettika adattata. Kull kunjett ta' KANJINTI 420 mg huwa rikostitwit b'20 mL ta' ilma għall-injezzjoni sterili (mhux ipprovdut). L-użu ta' soluzzjonijiet oħra għar-rikostituzzjoni għandu jiġi evitat.

Dan jagħti soluzzjoni ta' 21 mL għall-użu ta' doża waħda, li fiha madwar 21 mg/mL ta' trastuzumab, b'pH ta' madwar 6.1. Volum ta' 5% aktar jiżgura li d-doża mmarkata ta' 420 mg tkun tista' tittella' minn kull kunjett.

Kunjett ta' KANJINTI		Volum ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet		Konċentrazzjoni finali
Kunjett ta' 150 mg	+	7.2 mL	=	21 mg/mL
Kunjett ta' 420 mg	+	20 mL	=	21 mg/mL

### Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni:

1) Permezz ta' siringa sterili, injetta bil-mod il-volum xieraq (kif innutat hawn fuq) ta' ilma għall-injezzjonijiet sterili fil-kunjett li fih it-trab lajofilizzat ta' KANJINTI, billi timmira l-fluss ġot-trab lajofilizzat.

2) Dawwar il-kunjett bil-mod biex tgħin fir-rikostituzzjoni. THAWWADX.

Ftit ragħwa tal-prodott mar-rikostituzzjoni mhijiex xi haġa mhux tas-soltu. Halli l-kunjett joqghod waħdu għal madwar 5 minuti. KANJINTI rikostitwit jirriżulta f'soluzzjoni trasparenti, bla kulur sa isfar ċar u m'għandu jkollha l-ebda frak viżibbli.

Ikkalkula l-volum ta' soluzzjoni mehtieg:

- ibbażat fuq id-doża oghla tal-bidu ta' 4 mg trastuzumab/kg ta' piż tal-gisem, jew fuq doża ta' wara ta' kull ġimgħa ta' 2 mg trastuzumab/kg ta' piż tal-gisem:

$$\text{Volum (mL)} = \frac{\text{Piż tal-gisem (kg)} \times \text{doża (4 mg/kg għad-doża oghla tal-bidu jew 2 mg/kg għad-doża ta' manteniment)}}{21 \text{ (mg/mL, konċentrazzjoni ta' soluzzjoni rikostitwita)}}$$

- ibbażat fuq id-doża oghla tal-bidu ta' 8 mg trastuzumab/kg ta' piż tal-gisem, jew fuq doża ta' wara ta' 6 mg trastuzumab/kg ta' piż tal-gisem kull 3 ġimgħat:

$$\text{Volum (mL)} = \frac{\text{Piż tal-gisem (kg)} \times \text{doża (8 mg/kg għad-doża oghla tal-bidu jew 6 mg/kg għad-doża ta' manteniment)}}{21 \text{ (mg/mL, konċentrazzjoni tas-soluzzjoni rikostitwita)}}$$

Il-ammont xieraq ta' soluzzjoni għandu jittella' mill-kunjett u jiżdied ma' borża tal-infuzjoni li fiha 250 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride. Tużax ma' soluzzjonijiet li fihom il-glukosju (ara sezzjoni 6.2). Il-borża għandha tinqaleb bil-mod ta' taħt fuq sabiex tithallat is-soluzzjoni filwaqt li jiġi evitat li tiffurma r-ragħwa. Meta l-infuzjoni tiġi ppreparata għandha tinghata immedjatament. Jekk dilwita b' mod asettiku, tista' tinhażen għal 24 siegħa (taħzinx f' temperatura oghla minn 30°C).

Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal fraq u bidla fil-kulur qabel l-ġhoti.

Ma kinux osservati inkompatibilitajiet bejn KANJINTI u boroż tal-polyvinylchloride, polyethylene jew polypropylene.

KANJINTI huwa għall-użu ta' darba biss, għax il-prodott ma fihx preservattivi. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

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

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
L-Olanda

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1281/001  
EU/1/18/1281/002

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

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Mejju 2018

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U  
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva(i)

Patheon Biologics BV  
Zuiderweg 72/2  
9744 AP Groningen  
L-Olanda

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
L-Olanda

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Il-Belġju

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

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

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

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-  
TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

KANJINTI 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
trastuzumab

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

Il-kunjett fih 150 mg trastuzumab.  
Wara r-rikostituzzjoni 1 mL ta' konċentrat ikun fih 21 mg ta' trastuzumab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: histidine, histidine monohydrochloride, trehalose dihydrate, polysorbate 20.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kunjett wiehed

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwazzjoni.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Thawwadx.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigg. Tagħmlux fil-friza. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.



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

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

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
L-Olanda

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

EU/1/18/1281/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

KANJINTI 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
trastuzumab

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

Il-kunjett fih 150 mg trastuzumab.  
Wara r-rikostituzzjoni 1 mL ta' konċentrat ikun fih 21 mg ta' trastuzumab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Histidine, histidine monohydrochloride, trehalose dihydrate, polysorbate 20.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

IV  
Għal użu fil-vini.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Thawwadx.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahžen fi frigg. Tagħmlux fil-friza. Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
L-Olanda

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

EU/1/18/1281/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

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

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

KANJINTI 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
trastuzumab

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

Il-kunjett fih 420 mg trastuzumab.  
Wara r-rikostituzzjoni 1 mL ta' konċentrat ikun fih 21 mg ta' trastuzumab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: histidine, histidine monohydrochloride, trehalose dihydrate, polysorbate 20.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kunjett wiehed

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwazzjoni.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Thawwadx.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
L-Olanda

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

EU/1/18/1281/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

KANJINTI 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
trastuzumab

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

Il-kunjett fih 420 mg trastuzumab.  
Wara r-rikostituzzjoni 1 mL ta' konċentrat ikun fih 21 mg ta' trastuzumab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Histidine, histidine monohydrochloride, trehalose dihydrate, polysorbate 20.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal gil-vini.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Thawwadx.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahžen fi frigg. Tagħmlux fil-friza. Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
L-Olanda

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

EU/1/18/1281/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

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

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### **KANJINTI 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni** **KANJINTI 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni** trastuzumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

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

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

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu KANJINTI u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata KANJINTI
3. Kif jingħata KANJINTI
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen KANJINTI
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu KANJINTI u għalxiex jintuża**

KANJINTI fih is-sustanza attiva trastuzumab, li huwa antikorp monoklonali. Antikorpi monoklonali jehlu ma' proteini jew antigeni specifici. Trastuzumab huwa ddisinjat biex jehel b'mod selettiv ma' antigen imsejjah riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali uman 2 (HER2 - *human epidermal growth factor receptor 2*). HER2 jinstab f'ammonti kbar fuq il-wiċċ ta' xi ċelluli tal-kanċer fejn jistimula t-tkabbir tagħhom. Meta KANJINTI jehel ma' HER2 dan iwaqqaf it-tkabbir ta' dawn iċ-ċelluli u jġieghlhom imutu.

It-tabib tiegħek jista' jippreskrivilek KANJINTI għat trattament ta' kanċer tas-sider u tal-istonku meta:

- Għandek kanċer bikri tas-sider, b'livelli għolja ta' proteina msejja HER2.
- Għandek kanċer metastatiku tas-sider (kanċer tas-sider li nfirex il-bogħod mit-tumur oriġinali) b'livelli għolja ta' HER2. KANJINTI jista' jiġi preskritt flimkien mal-mediċini kimoterapewtiċi paclitaxel jew docetaxel bħala trattament primarju għal kanċer metastatiku tas-sider jew jista' jiġi preskritt waħdu jekk trattament iehor ma kellux suċċess. Jintuża ukoll flimkien ma' mediċini msejja inibituri ta' aromatase f'pazjenti b'livelli għolja ta' HER2 u b'kanċer metastatiku tas-sider pożittiv għar-riċettur tal-ormon (kanċer li huwa sensittiv għall-preżenza tal-ormoni sesswali tan-nisa).
- Għandek kanċer metastatiku tal-istonku b'livelli għolja ta' HER2, fejn jiġi kombinat mal-mediċini l-oħra għall-kanċer capecitabine jew 5-fluorouracil u cisplatin.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata KANJINTI**

Sabiex titjeb it-traċċabilità ta' din il-mediċina, it-tabib jew l-ispizjar tiegħek għandhom jirreġistraw l-isem tal-kummerċ u n-numru tal-lott tal-prodott li tkun ingħatajt fil-fajl tal-pazjent tiegħek. Għandek mnejn tkun tixtieq ukoll tiehu nota ta' dawn id-dettalji f'każ li tintalab tagħti din l-informazzjoni fil-futur.

**Tużax KANJINTI jekk:**

- inti allergiku għal trastuzumab, għall-proteini tal-ġrieden, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- għandek problemi respiratorji severi meta tkun mistrieħ minhabba il-kanċer tiegħek jew jekk għandek bżonn trattament bl-ossigenu.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

It-tabib tiegħek se jissorvelja t-terapija tiegħek b'attenzjoni.

**Testijiet tal-qalb**

Trattament b'KANJINTI waħdu jew flimkien ma' taxane jista' jkollu effett fuq il-qalb, speċjalment jekk xi darba użajt anthracycline (taxanes u anthracyclines huma żewġ tipi oħra ta' medicini użati għat-trattament tal-kanċer). L-effetti jistgħu jkunu moderati sa severi u jistgħu jikkawżaw mewt. Għalhekk, il-funzjoni tal-qalb tiegħek se tiġi ċċekkjata qabel, waqt (kull tliet xhur) u wara (minn sentejn sa hames snin) it-trattament b'KANJINTI. Jekk tiżviluppa xi sinjali ta' insuffiċjenza tal-qalb (ippumpjar inadegwat ta' demm mill-qalb), il-funzjoni tal-qalb tiegħek tista' tiġi ċċekkjata aktar ta' spiss (kull sitta sa tmien ġimgħat), għandek mnejn tirċievi trattament għall-insuffiċjenza tal-qalb jew jista' jkollok twaqqaf it-trattament b'KANJINTI.

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek tiegħek qabel tingħata KANJINTI jekk:

- kellek insuffiċjenza tal-qalb, mard tal-arterja koronarja, mard tal-valvs tal-qalb (hsejjes (*murmurs*) tal-qalb), pressjoni għolja, jekk hadt xi medicina għall-pressjoni għolja jew bħalissa qed tiehu xi medicina għall-pressjoni għolja.
- qatt hadt jew bħalissa qed tuża medicina msejha doxorubicin jew epirubicin (medicini użati għat-trattament tal-kanċer). Dawn il-medicini (jew kwalunkwe anthracycline iehor) jistgħu jikkawżaw ħsara fil-muskoli tal-qalb u jżidu r-riskju ta' problemi fil-qalb b'KANJINTI.
- tbatu minn qtugh ta' nifs, speċjalment jekk bħalissa qed tuża taxane. KANJINTI jista' jikkawża diffikultajiet biex tiehu n-nifs, speċjalment meta jingħata għall-ewwel darba. Dan jista' jkun aktar serju jekk diġà għandek nuqqas ta' nifs. Rari ħafna, pazjenti b' diffikultajiet severi bin-nifs qabel it-trattament mietu meta ngħataw trastuzumab.
- qatt hadt xi trattament iehor għall-kanċer.

Jekk tirċievi KANJINTI flimkien ma' xi medicina oħra għat-trattament tal-kanċer, bħal paclitaxel, docetaxel, inibitor ta' aromatase, capecitabine, 5-fluorouracil, jew cisplatin, għandek taqra wkoll il-fuljett ta' taġħrif għal dawn il-prodotti.

**Tfal u adolexxenti**

KANJINTI mhux rakkomandat għall-persuni b'età inqas minn 18-il sena.

**Medicini oħra u KANJINTI**

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

KANJINTI jista' jiehu sa 7 xhur biex jitneħħa mill-ġisem. Għalhekk għandek tgħid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek li hadt KANJINTI jekk tibda xi medicina ġdida fis-7 xhur wara li twaqqaf it-trattament.

**Tqala**

- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek qabel tiehu din il-medicina.
- Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'KANJINTI u għal mill-inqas 7 xhur wara li jkun spiċċa it-trattament.
- It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar ir-riskji u l-benefiċċji li tiehu KANJINTI waqt it-tqala. F'kazijiet rari, tnaqqis fl-ammont ta' fluwidu (amnijotiku) ta' madwar it-tarbija li qed jiżviluppa fil-ġuf kien osservat f'nisa tqal li qed jieħdu trastuzumab. Din il-kondizzjoni tista' tkun ta' ħsara

ghat-tarbija tiegħek li għada fil-ġuf u kienet assoċjata ma' pulmuni li ma jżviluppawx b'mod komplut li twassal għal mewt tal-fetu.

### **Treddigh**

Treddghax lit-tarbija tiegħek matul it-terapija b'KANJINTI u għal 7 xhur wara l-ahhar doża peress li KANJINTI jista' jgħaddi għat-tarbija tiegħek permezz tal-halib tas-sider tiegħek.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi medicini.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

KANJINTI jista' jkollu effett fuq il-hila tiegħek li ssuq karozza jew tuża magni. Jekk waqt it-trattament ikollok xi sintomi, bhal tertir jew deni, m'għandekx issuq jew thaddem magni qabel dawn is-sintomi jgħaddu.

## **3. Kif jinghata KANJINTI**

Qabel tibda t-trattament it-tabib tiegħek se jiddetermina l-ammont ta' HER2 fit-tumur tiegħek. Pazjenti li għandhom ammont kbir ta' HER2 biss se jiġu ttrattati b'KANJINTI. KANJINTI għandu jinghata minn tabib jew infermier biss. It-tabib tiegħek se jordnalek doża u kors ta' trattament li huwa adattat għalik. Id-doża ta' KANJINTI tiddependi mill-piż tiegħek.

Huwa importanti li tiċċekkja t-tikketti tal-prodotti biex tiżgura li qed tinghata l-formulazzjoni t-tajba kif preskritt. Il-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' KANJINTI mhix għall-użu taht il-ġilda u għandha tinghata bhala infużjoni fil-vini biss.

Il-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' KANJINTI tinghata bhala infużjoni fil-vini ("drip") direttament fil-vini tiegħek. L-ewwel doża tat-trattament tiegħek tinghata fuq medda ta' 90 minuta u waqt li qed tinghata se tiġi ssorveljat minn professjonist fil-kura tas-sahha, f'każ li jkollok xi effetti sekondarji. Jekk l-ewwel doża tkun ittollerata sew id-doži ta' wara jistgħu jinghataw fuq perjodu ta' 30 minuta (ara sezzjoni 2 taht "Twissijiet u prekawzjonijiet"). In-numru ta' infużjonijiet li tirċievi jiddependu fuq kif tirrispondi għat-trattament. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

Biex jiġu evitati zbalji fl-ghoti tal-medicina huwa importanti li t-tikketti tal-kunjett jiġu ċċekkjati biex jiġi żgurat li l-medicina li qed tiġi ppreparata u mogħtija hija KANJINTI (trastuzumab) u mhux trastuzumab emtansine.

Għall-kanċer bikri tas-sider, kanċer metastatiku tas-sider u kanċer metastatiku tal-istonku, KANJINTI jinghata kull 3 ġimghat. KANJINTI jista' jinghata wkoll darba fil-ġimgha għall-kanċer metastatiku tas-sider.

#### Jekk għandek kanċer metastatiku jew bikri tas-sider

Inti se tinghata KANJINTI fuq ciklu ta' kull tliet ġimghat jew ta' darba kull ġimgha.

- Id-doża tal-bidu rakkomandata għaċ-ċiklu ta' kull tliet ġimghat hija 8 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Dan imbagħad jitnaqqas għal doża ta' manteniment ta' 6 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull tliet ġimghat, b'bidu tliet ġimghat wara l-ewwel doża tiegħek.
- Id-doża tal-bidu rakkomandata għaċ-ċiklu ta' darba kull ġimgha hija 4 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Dan imbagħad jitnaqqas għal doża ta' manteniment ta' 2 mg/kg ta' piż tal-ġisem darba fil-ġimgha, b'bidu ġimgha wara l-ewwel doża.

#### Jekk għandek kanċer metastatiku tal-istonku

Id-doża tal-bidu rakkomandata hija 8 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Dan imbagħad jitnaqqas għal doża ta' manteniment ta' 6 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull tliet ġimghat, b'bidu tliet ġimghat wara l-ewwel doża tiegħek.

## **Jekk tinsa tiehu doża ta' KANJINTI**

Huwa importanti ghalik li żżomm l-appuntamenti kollha tiegħek biex tirċievi KANJINTI. Jekk titlef appuntament, staqsi lit-tabib tiegħek meta għandek tiskeda d-doża li jmiss tiegħek.

## **Jekk tieqaf tuża KANJINTI**

M'għandekx tieqaf tuża din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Id-doži kollha għandhom jittiehdu fil-hin it-tajjeb kull ġimgħa jew kull tliet ġimgħat (skont il-programm ta' dożaġġ tiegħek). Dan jgħin lill-medicina tiegħek taħdem bl-aħjar mod possibbli.

KANJINTI jista' jiehu sa 7 xhur biex jitneħħa mill-ġisem tiegħek. Għalhekk it-tabib tiegħek għandu mnejn jiddeċiedi li jkompli jiċċekkja l-funzjonijiet tal-qalb tiegħek, anki wara li tispicċa t-trattament.

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

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, KANJINTI jista' jikkawża effetti sekondarji għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Uħud minn dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jistgħu jwasslu għal dhul l-isptar.

Waqt infużjoni ta' KANJINTI, jistgħu jseħhu tertir, deni u sintomi oħra li jixbhu l-influenza. Dawn huma komuni hafna (jistgħu jaffettaw aktar minn persuna waħda minn kull 10). Sintomi oħra relatati mal-infużjoni huma: thossok imdardar (tqalligh), rimettar, uġigh, zieda fit-tensjoni tal-muskoli u tregħid, uġigh ta' ras, sturdament, diffikultajiet respiratorji, tharħir, pressjoni għolja jew baxxa, disturbu fir-ritmu tal-qalb (palpitazzjonijiet, ritmu mhux normali tal-qalb jew taħbit irregolari tal-qalb), nefha tal-wieċ u x-xufftejn, raxx u thossok għajjen/a. Xi wħud minn dawn is-sintomi jistgħu jkunu serji u xi pazjenti mietu (ara sezzjoni 2 taħt "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Dawn l-effetti fil-biċċa l-kbira jseħhu mal-ewwel infużjoni fil-vini ("drip" fil-vina tiegħek) u matul l-ewwel ftit sigħat wara l-bidu tal-infużjoni. Dawn ġeneralment huma temporanji. Inti se tiġi osservat minn professjonist fil-kura tas-saħħa waqt l-infużjoni u għal mill-inqas sitt sigħat wara l-bidu tal-ewwel infużjoni u għal sagħtejn wara l-bidu ta' infużjonijiet oħra. Jekk tiżviluppa xi reazzjoni, dawn se jnaqqsu jew iwaqqfu l-infużjoni u jistgħu jagħtuk trattament biex tikkontrobatti l-effetti sekondarji. L-infużjoni tista' titkompla wara li s-sintomi jitjiebu.

Kultant, is-sintomi jibdwew aktar tard minn sitt sigħat wara l-bidu tal-infużjoni. Jekk jiġri dan, kellek lit-tabib tiegħek minnufih. Kultant, is-sintomi jistgħu jitjiebu u wara jmorru għall-aġħar.

Effetti sekondarji oħra jistgħu jinħassu f'kull waqt matul it-trattament b'KANJINTI, mhux biss relatati ma' infużjoni. Problemi fil-qalb xi kultant jistgħu jseħhu waqt it-trattament u kultant wara li t-trattament jkun waqaf u jistgħu jkunu serji. Dawn jinkludu dgħufija tal-muskolu tal-qalb li jista' jwassal għall-insuffiċjenza tal-qalb, infjammazzjoni (nefha, ħmura, sensazzjoni ta' shana, u uġigh) tal-kisja ta' madwar il-qalb, u disturbu fir-ritmu tal-qalb. Dan jista' jwassal għal sintomi bħal:

- qtuġħ ta' nifs, (inkluż qtuġħ ta' nifs bil-lejl),
- sogħla,
- żamma ta' fluwidu (nefha) fir-riglejn jew fid-dirġajjn,
- palpitazzjonijiet (ritmu mhux normali tal-qalb jew taħbit irregolari tal-qalb).

It-tabib tiegħek se jissorvelja l-qalb tiegħek b'mod regolari matul u wara t-trattament iżda għandek tgħid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnotta xi wiehed mis-sintomi mnizzla fuq.

Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi mnizzla fuq meta t-trattament tiegħek b'KANJINTI ikun intemm, għandek tara lit-tabib tiegħek u tgħidli li kont ittrattat b'KANJINTI qabel.

**Effetti sekondarji komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10):

- infezzjonijiet
- dijarea
- stitikezza
- ħruq ta' stonku (dispepsja)
- dgħufija
- raxx fil-ġilda
- uġiġħ fis-sider
- uġiġħ addominali
- uġiġħ fil-ġogi
- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demem u ta' ċelluli bojod tad-demem (li jgħinu jigġieldu l-infezzjoni) xi kultant bid-deni
- uġiġħ fil-muskoli
- konguntivite
- għajnejn idemmghu
- fsada mill-immieher
- imnieher inixxi
- telf ta' xagħar
- roġħda
- fwawar
- sturdament
- disturbi fid-dwiefer
- telf ta' piż
- telf ta' aptit
- diffikultà biex torqod (insomnija)
- bidla fit-togħma
- għadd ta' plejtlits baxx
- tbengil
- nuqqas ta' sensazzjoni jew tneħħim fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn
- ħmura, nefha jew feriti f'ħalqek u/jew grizmejk
- uġiġħ, nefha, ħmura jew tneħħim tal-idejn u/jew saqajn
- qtuġħ ta' nifs
- uġiġħ ta' ras
- sogħla
- rimettar
- dardir

**Effetti sekondarji komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10):

- |  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| • reazzjonijiet allergiċi                              | • ħalq u ġilda xotti                |
| • infezzjonijiet fil-gerżuma                           | • għajnejn jinħassu xotti           |
| • infezzjonijiet fil-bużżieqa tal-awrina u fil-ġilda   | • għaraq                            |
| • ħruq ta' Sant Antnin                                 | • thossok dgħajjef u mhux f'sikktek |
| • infjammazzjoni tas-sider                             | • ansjetà                           |
| • infjammazzjoni tal-fwied                             | • depressjoni                       |
| • disturbi fil-kliewi                                  | • ħsibijiet mhux normali            |
| • żjieda fit-ton jew tensjoni tal-muskoli (ipertonija) | • azzma                             |
| • uġiġħ fid-dirghajn u/jew fir-riġlejn                 | • infezzjoni fil-pulmun             |
| • raxx bil-ħakk  | • disturbi fil-pulmun               |
| • nġħas (hedla ta' nġħas)                              | • uġiġħ ta' dahar                   |
| • murliti  | • uġiġħ fl-għonq                    |
| • ħakk   | • uġiġħ fl-għadam                   |
|  | • akne                              |
|  | • bughawwieġ fis-saqajn             |

**Effetti sekondarji mhux komuni** (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100):

- telf ta' smigh
- raxx bil-ponot
- infezzjoni fid-demm

**Effetti sekondarji rari** (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000):

- dgħufija
- suffejra
- infjammazzjoni jew cikatriċi fil-pulmun

**Effetti sekondarji ohra li kienu rrappurtati** (frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli):

- tagħqid tad-demm mhux normali jew imnaqqas
- reazzjonijiet anafilattiċi
- livelli għolja ta' pottassju
- nefha fil-moħħ
- nefha jew fsada fin-naħa ta' wara tal-għajnejn
- xokk
- nefha tal-kisja tal-qalb
- rata tal-qalb baxxa
- ritmu tal-qalb mhux normali
- distress respiratorju
- insuffiċjenza respiratorja
- akkumulazzjoni akuta ta' fluwidu fil-pulmun
- tidjiq akut tal-passaġġi tan-nifs
- livelli baxxi hafna ta' ossiġnu fid-demm
- diffikultà biex tieħu nifs meta mindud
- ħsara/insuffiċjenza tal-fwied
- nefha fil-wieċ, xufftejn u grizmejn
- insuffiċjenza tal-kliewi
- livelli baxxi hafna ta' fluwidu madwar it-tarbija fil-ġuf
- il-pulmuni tat-tarbija ma jizviluppawx fil-ġuf
- il-kliewi tat-tarbija jizviluppaw b'mod mhux normali fil-ġuf

Xi effetti sekondarji li jkollok jistghu jkunu minhabba l-kanċer li għandek. Jekk tirċievi KANJINTI flimkien ma' kimoterapja, xi whud minn dawn jistghu jkunu wkoll minhabba l-kimoterapja.

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen KANJINTI**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa ta' barra u fuq it-tikketta tal-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħhar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahzen fi friġġ ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Tagħmlux fil-friża. Ahzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Soluzzjonijiet għall-infuzjoni għandhom jintużaw immedjatament wara d-dilwazzjoni. Tużax KANJINTI jekk tinnota xi frak jew bidla fil-kulur qabel l-ġhoti.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif ghandek tarmi mediċini li m'ghadekx tuża. Dawn il-miżuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih KANJINTI

- Is-sustanza attiva hi trastuzumab. Kull kunjett fih:
  - 150 mg trastuzumab li għandu jiġi mdewweb f' 7.2 mL ta' ilma għall-injezzjoni, Jew
  - 420 mg trastuzumab li għandu jiġi mdewweb f' 20 mL ta' ilma għall-injezzjoni
- Is-soluzzjoni li tirriżulta fiha madwar 21 mg/mL trastuzumab.
- Is-sustanza(i) l-oħra huma histidine, histidine monohydrochloride, trehalose dihydrate, polysorbate 20.

### Kif jidher KANJINTI u l-kontenut tal-pakkett

KANJINTI huwa trab għal konċentrat għall-soluzzjoni għall-infużjoni fil-vini, li huwa disponibbli f' kunjett tal-ħġieġ b'tapp tal-lastku li fih 150 mg jew 420 mg ta' trastuzumab. It-trab huwa f' għamla ta' boċċa ta' lewn abjad sa isfar ċar. Kull kaxxa fiha kunjett wiehed bi trab.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
L-Olanda

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
L-Olanda

### Manifattur

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Il-Belġju

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

#### België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

#### Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +370 5 219 7474

#### България

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

#### Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

#### Česká republika

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

#### Magyarország

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Malta**

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**



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

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

## It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professjonisti fil-qasam mediku jew tal-kura tas-sahha biss

Dejjem zomm din il-mediċina fil-pakkett originali magħluq f' temperatura ta' 2°C – 8°C fil-frigġ. Kunjett ta' KANJINTI rikostitwit b' ilma għall-injezzjonijiet (mhux fornut) huwa stabbli għal 48 siegħa f' temperatura ta' 2°C – 8°C wara r-rikostituzzjoni u m'għandhux jitpoġġa fil-friza.

### KANJINTI 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Għandha tintuża teknika asettika adattata. Kull kunjett ta' 150 mg ta' KANJINTI huwa rikostitwit b' 7.2 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet sterili (mhux fornut). L-użu ta' solventi ohra għar-rikostituzzjoni għandu jiġi evitat. Dan jagħti soluzzjoni ta' 7.4 mL għall-użu ta' doża waħda, li fih madwar 21 mg/mL ta' trastuzumab. Volum ta' 4% aktar jiżgura li d-doża fuq it-tikketta ta' 150 mg tkun tista' tittiehed minn kull kunjett.

### KANJINTI 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Għandha tintuża teknika asettika adattata. Kull kunjett ta' 420 mg ta' KANJINTI huwa rikostitwit b' 20 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet sterili (mhux fornut). L-użu ta' solventi ohra għar-rikostituzzjoni għandu jiġi evitat. Dan jagħti soluzzjoni ta' 21 mL għall-użu ta' doża waħda, li fih madwar 21 mg/mL ta' trastuzumab. Volum ta' 5% aktar jiżgura li d-doża fuq it-tikketta ta' 420 mg tkun tista' tittiehed minn kull kunjett.

Kunjett ta' KANJINTI		Volum ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet		Konċentrazzjoni finali
Kunjett ta' 150 mg	+	7.2 mL	=	21 mg/mL
Kunjett ta' 420 mg	+	20 mL	=	21 mg/mL

### Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni:

KANJINTI għandu jiġi mmaniġġat b' attenzjoni waqt ir-rikostituzzjoni. Ragħwa eċċessiva waqt ir-rikostituzzjoni jew tahwid tas-soluzzjoni rikostitwita jistgħu jikkawżaw problemi bl-ammont ta' KANJINTI li jista' jittella' mill-kunjett.

- 1) Permezz ta' siringa sterili, injetta bil-mod il-volum xieraq (kif innutat hawn fuq) ta' ilma għall-injezzjonijiet sterili fil-kunjett li fih KANJINTI lajofilizzat, billi timmira l-fluss għal fuq it-trab lajofilizzat.
- 2) Dawwar il-kunjett bil-mod sabiex tgħin fir-rikostituzzjoni. THAWWADX.

Mhix xi haġa rari li tiffurma f'it ragħwa wara r-rikostituzzjoni tal-prodott. Halli l-kunjett joqgħod waħdu għal madwar 5 minuti. KANJINTI rikostitwit jirriżulta f' soluzzjoni trasparenti, bla kulur sa isfar ċar u għandu jkun mingħajr frak viżibbli.

Ikkalkula l-volum ta' soluzzjoni meħtieġa:

- ibbażat fuq id-doża oġhla tal-bidu ta' 4 mg trastuzumab/kg ta' piż tal-gisem, jew fuq id-doża ta' wara ta' kull ġimgħa ta' 2 mg trastuzumab/kg ta' piż tal-gisem:

$$\text{Volum (mL)} = \frac{\text{Piż tal-gisem (kg)} \times \text{doża (4 mg/kg għad-doża oġhla tal-bidu jew 2 mg/kg għad-doża ta' manteniment)}}{21 \text{ (mg/mL, konċentrazzjoni ta' soluzzjoni rikostitwita)}}$$

- ibbażat fuq id-doża oġhla tal-bidu ta' 8 mg trastuzumab/kg ta' piż tal-gisem, jew fuq id-doża ta' wara ta' kull 3 ġimgħat ta' 6 mg trastuzumab/kg ta' piż tal-gisem:

$$\text{Volum (mL)} = \frac{\text{Piż tal-gisem (kg)} \times \text{doża (8 mg/kg għad-doża oġhla tal-bidu jew 6 mg/kg għad-doża ta' manteniment)}}{21 \text{ (mg/mL, konċentrazzjoni ta' soluzzjoni rikostitwita)}}$$

L-ammont xieraq ta' soluzzjoni għandu jittella' mill-kunjett u jiżdied ma' borża tal-infuzjoni magħmula minn polyvinylchloride, polyethylene jew polypropylene li jkun fiha 250 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride. Tuzax ma' soluzzjonijiet li fihom il-glucose. Il-borża għandha tinqaleb bil-mod rasha 'l isfel sabiex tithallat is-soluzzjoni filwaqt li tiġi evitata r-ragħwa. Soluzzjonijiet parenterali għandhom jiġu spezzjonati għal frak viżibbli u tibdil fil-kulur qabel ma jingħataw lill-pazjent. Meta l-infuzjoni tiġi ppreparata għandha tingħata immedjatament. Jekk tiġi dilwita b'mod asettiku, tista' tinħażen għal 24 siegħa (taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C).