

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett 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

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ogivri 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett wiehed fih 150 mg ta' trastuzumab, antikorp monoklonali IgG1 umanizzat magħmul permezz ta' koltura 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.

Ogivri 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett wiehed fih 420 mg ta' trastuzumab, antikorp monoklonali IgG1 umanizzat magħmul permezz ta' koltura 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' Ogivri fiha 21 mg/mL ta' trastuzumab.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett ta' 150 mg fih 115.2 mg sorbitol (E420).
Kull kunjett ta' 420 mg fih 322.6 mg sorbitol (E420).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat).

Trab lajofilizzat ta' lewn abjad sa isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tas-sider

Kanċer metastatiku tas-sider

Ogivri huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer metastatiku tas-sider (MBC – metastatic breast cancer) pożittiv għal HER2:

- bhala monoterapija għall-kura ta' dawk il-pazjenti li rċevew mill-inqas żewġ korsijiet ta' kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom. Il-kimoterapija li tkun ingħatat qabel għandha tkun inkludiet mill-inqas anthracycline u taxane ħlief jekk il-pazjenti ma jkunux adattati għal dawn it-tipi ta' kura. Pazjenti li huma pożittivi għar-riċettur tal-ormoni għandhom ikunu hađu wkoll terapija bl-ormoni li ma kinitx ta' suċċess, ħlief jekk il-pazjenti ma jkunux adattati għal dawn it-tipi ta' kura
- flimkien ma' paclitaxel għal-kura ta' dawk il-pazjenti li ma rċevewx kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom u li għalihom anthracycline mhux adattat
- flimkien ma' docetaxel għal-kura ta' dawk il-pazjenti li ma rċevewx il-kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom
- flimkien ma' inibitur ta' aromatase għall-kura ta' pazjenti wara l-menopawża b'MBC pożittiv għar-riċettur tal-ormon, li ma kinux ikkurati minn qabel b'trastuzumab.

Kanċer bikri tas-sider

Ogivri huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer bikri tas-sider (EBC – early breast cancer) pożittiv għal HER2:

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

Ogivri għandu jintuża biss f'pazjenti b'kanċer metastatiku jew EBC 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

Ogivri flimkien ma' capecitabine jew 5-fluorouracil u cisplatin huwa ndikat għall-kura ta' pazjenti adulti li għandhom adenokarċinoma metastatika pożittiva għal HER2 tal-istonku jew tal-konnessjoni gastroesofagali li ma rċevewx kura kontra l-kanċer minn qabel għall-marda metastatika tagħhom.

Ogivri 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'IHC2+ 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). Kura bi trastuzumab għandha tinbeda biss minn tabib b'esperjenza fl-għoti ta' kimoterapija ċitotossika (ara sezzjoni 4.4), u għandha tingħata biss minn professjonist fil-kura tas-saħħa.

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

Jekk rotta alternattiva tkun meħtieġa, prodotti oħra li fihom trastuzumab li joffru din l-għażla għandhom jintużaw.

Biex jiġu evitati żbalji fl-għoti tal-medicina huwa importanti li t-tikketti tal-kunjett jiġu ċekkjati biex jiġi żgurat li l-prodott medicinali li qed jiġi ppreparat u mogħti huwa Ogivri (trastuzumab) u mhux xi prodott ieħor li fih trastuzumab (eż. trastuzumab emtansine jew trastuzumab deruxtecan).

Pożoloġija

Kanċer metastatiku tas-sider

Programm ta' kull tliet ġimgħat

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

Programm ta' kull ġimgħa

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

Għoti flimkien ma' paclitaxel jew docetaxel

Fil-provi pivitali (H0648g, M77001), paclitaxel jew docetaxel ingħata l-għada tal-ewwel doża ta' trastuzumab (għad-doża, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC – Summary of Product Characteristics) għal paclitaxel jew docetaxel) u immedjatament wara d-doži ta' wara ta' trastuzumab jekk id-doża preċedenti ta' trastuzumab kienet tollerata tajjeb.

Għoti flimkien ma' inibitur ta' aromatase

Fil-prova pivitali (BO16216) trastuzumab u anastrozole ingħataw mill-ewwel ġurnata. Ma kienx hemm restrizzjonijiet fuq il-hin relattiv ta' trastuzumab u anastrozole waqt l-għoti (għad-doża, ara l-SmPC għal anastrozole jew inibituri ta' aromatase oħra).

Kanċer bikri tas-sider

Programm ta' kull tliet ġimgħat u ta' kull ġimgħa

Bħala kors ta' kull tliet ġimgħat id-doża oġhla tal-bidu rakkomandata ta' trastuzumab hija ta' 8 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Id-doża ta' manteniment rakkomandata ta' trastuzumab f'intervalli ta' kull tliet ġimgħat hija ta' 6 mg/kg ta' piż tal-ġisem, li tinbeda tliet ġimgħat wara d-doża oġhla tal-bidu. Bħala kors ta' kull ġimgħa (doża oġhla tal-bidu ta' 4 mg/kg segwit minn 2 mg/kg kull ġimgħa) 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 tliet ġimgħat

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

Kanċer tas-sider u kanċer tal-istonku

Tul tal-kura

Pazjenti b'MBC jew MGC għandhom jiġu kkurati bi trastuzumab sal-progressjoni tal-marda. Pazjenti b'EBC għandhom jiġu kkurati bi trastuzumab għal sena jew sal-okkorrenza mill-ġdid tal-marda, skont liema jseħh l-ewwel; f'EBC estensjoni tal-kura għal aktar minn sena mhux irrakkomandat (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' newtropenija waqt dan iż-żmien. Irreferi għall-SmPC ta' paclitaxel, docetaxel jew inibitur ta' aromatase għal tagħrif dwar tnaqqis fid-doża jew meta għandha tingħata aktar tard milli suppost.

Jekk il-persentaġġ tal-porzjon imbuttat 'il barra mill-ventrikolu tax-xellug (LVEF – left ventricular ejection fraction) jonqos b' ≥ 10 punti mil-linja bażi U jinżel taht 50%, il-kura għandha titwaqqaf għal ftit u għandha ssir valutazzjoni mill-ġdid ta' LVEF fi żmien madwar 3 ġimgħat. Jekk LVEF ma jkunx tjiieb jew ikun naqas aktar, jew jekk tkun żviluppat insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (CHF – congestive heart failure) sintomatika, twaqqif għal kollox ta' trastuzumab 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' trastuzumab 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 tingħata malajr kemm jista' jkun. Tistenniex saċ-ċiklu ppjanat li jmiss. Doži sussegwenti ta' manteniment għandhom jingħataw 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' trastuzumab b'aktar minn ġimgħa, għandha terġa tingħata d-doża oġhla tal-bidu ta' trastuzumab fuq medda ta' madwar 90 minuta (programm ta' kull ġimgħa: 4 mg/kg; programm ta' darba kull tliet ġimgħat: 8 mg/kg) malajr kemm jista' jkun. Doži sussegwenti ta' manteniment ta' trastuzumab (programm ta' kull ġimgħa: 2 mg/kg; programm ta' kull tliet ġimgħat: 6 mg/kg, rispettivament) għandhom jingħataw 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-kliewi jew tal-fwied. F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età u indeboliment tal-kliewi 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 jingħata

Id-doża oġhla tal-bidu ta' trastuzumab għandha tingħata bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' 90 minuta. Tagħtix bħala push jew bolus fil-vini. Infużjoni fil-vini ta' trastuzumab għandha tingħata minn professjonist fil-kura tas-saħħa ippreparat biex jimmaniġġja anafilassi u għandha tkun

disponibbli kitt b'tagħmir għall-emergenza. 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 oħra relatati mal-infużjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Interrużzjoni jew tnaqqis tar-rata tal-infużjoni tista' tgħin tikkontrolla sintomi bħal dawn. L-infużjoni tista' titkompla meta s-sintomi jonqsu.

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, 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 prekawzzjonijiet għall-użu

Traċċabbiltà

Sabiex tittejjeb it-traċċabbiltà tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

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

Bhalissa mhux disponibbli dejta minn provi kliniċi dwar kura mill-ġdid ta' pazjenti b'esponent precedenti għal trastuzumab fi sfond awżiljarju.

Disfunzjoni kardijaka

Konsiderazzjonijiet ġenerali

Pazjenti kkurati bi trastuzumab 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 bi trastuzumab waħdu 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 fil-kura ta' pazjenti b'riskju kardijaku miżjud, eż. pressjoni għolja, mard dokumentat tal-arterja koronarja, CHF, LVEF ta' <55%, xjuħija.

Kull min jista' jingħata kura bi trastuzumab, 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, elettrokardjogram (ECG – electrocardiogram), ekokardjogram, u/jew skan multigated acquisition (MUGA) jew magnetic resonance imaging. Il-monitoraġġ jista' jgħin biex ikunu identifikati pazjenti li jiżviluppaw disfunzjoni kardijaka. Valutazzjonijiet tal-qalb, kif isir fil-linja bażi, għandhom jiġu ripetuti kull 3 xhur waqt il-kura u kull 6 xhur wara waqfien tal-kura sa 24 xahar wara l-aħħar għoti ta' trastuzumab. Għandha ssir valutazzjoni b'attenzjoni tar-riskji u l-benefiċċji qabel ma jiġi deċiż jekk għandux jingħata trastuzumab.

Ibbażat fuq analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni tad-dejta kollha disponibbli trastuzumab jista' jippersisti fiċ-ċirkolazzjoni sa 7 xhur wara l-waqfien tal-kura b'Ogivri (ara sezzjoni 5.2). Pazjenti li jirċievu anthracyclines wara l-waqfien ta' trastuzumab 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' trastuzumab. Jekk jintużaw anthracyclines, il-funzjoni kardijaka tal-pazjent għandha tiġi mmonitorjata b'attenzjoni.

Valutazzjoni kardjoloġika formali għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li dwarhom hemm thassib dwar is-sahha kardjovaskulari wara eżami fil-linja bażi. Il-funzjoni kardijaka għandha tiġi mmonitorjata waqt il-kura (eż. kull 12-il ġimgħa) fil-pazjenti kollha. Il-monitoraġġ jista' jgħin biex ikunu identifikati pazjenti li jiżviluppaw disfunzjoni kardijaka. Pazjenti li jiżviluppaw disfunzjoni kardijaka mhux sintomatika jistgħu jibbenefikaw minn monitoraġġ aktar frekwenti (eż. kull 6–8 ġimgħat). Jekk il-pazjenti jkollhom tnaqqis kontinwu fil-funzjoni ventrikolari 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' trastuzumab.

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' ≥ 10 punti mill-linja bażi U jinżel taht 50%, il-kura għandha titwaqqaf għal ftit u għandha ssir valutazzjoni mill-ġdid ta' LVEF sa bejn wiehed u iehor 3 ġimgħat. Jekk LVEF ma jkunx tjiieb jew ikun naqas aktar, jew jekk tkun żviluppat CHF sintomatika, twaqqif għal kollox ta' trastuzumab 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 kardjoloġista u għandhom jiġu segwiti.

Jekk tiżviluppa insuffiċjenza sintomatika tal-qalb waqt terapija bi trastuzumab, għandha tiġi kkurata bi prodotti mediċinali standard għal CHF. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li żviluppaw CHF jew disfunzjoni kardijaka bla sintomi fil-provi pivalitali 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' kura bi trastuzumab komplew fuq it-terapija mingħajr aktar avvenimenti kardijaċi kliniċi.

Kanċer metastatiku tas-sider

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

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

Kanċer bikri tas-sider

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

Pazjenti b'passat mediku ta' infart mijokardjaku (MI – myocardial infarction), anġina pectoris li teħtieġ kura medika, passat mediku ta' jew CHF (NYHA Klassi II - IV) eżistenti, LVEF ta' <55%, kardjomijopatija oħra, aritmija kardijaka li teħtieġ kura medika, mard klinikament sinifikanti tal-valvs tal-qalb, pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb biżżejjed (pressjoni għolja kkontrollata minn kura medika standard eliġġibbli), u effużjoni perikardjali emodinamika effettiva kienu esklużi mill-provi pivalitali awżiljarji u neo-awżiljarji dwar EBC bi trastuzumab u għalhekk ma tistax tiġi rakkomandata kura f'dawn il-pazjenti.

Kura awżiljarja

Trastuzumab u anthracyclines m'għandhomx jingħataw fl-istess waqt flimkien f'sitwazzjoni ta' kura awżiljarja.

F'pazjenti b'EBC kienet osservata zieda fl-inċidenza ta' avvenimenti kardijaċi sintomatiċi u mhux sintomatiċi meta trastuzumab inġhata 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 inġhata flimkien ma' taxanes milli meta inġhata 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 (BCIRG006) kienet osservata zieda kontinwa fir-rata kumulattiva ta' avvenimenti kardijaċi sintomatiċi jew avvenimenti ta' LVEF sa 2.37% f'pazjenti li nġhataw 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 età avanzata (>50 sena), LVEF ta' livell baxx (<55%) fil-linja bażi, qabel jew wara l-bidu tal-kura 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 ogħla ta' anthracycline mogħti qabel il-bidu ta' trastuzumab u indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI – body mass index) ta' >25 kg/m².

Kura neoawżiljarja-awżiljarja

F'pazjenti b'EBC eliġibbli għall-kura neoawżiljarja-awżiljarja, trastuzumab għandu jintuża fl-istess waqt ma' anthracyclines biss f'pazjenti li qatt ma hadu kimoterapija qabel u biss b'korsijiet b'doża baxxa ta' anthracycline jiġifieri dożi kumulattivi massimi ta' doxorubicin 180 mg/m² jew epirubicin 360 mg/m².

Jekk il-pazjenti kienu kkurati fl-istess waqt b'kors sħiħ ta' doża baxxa ta' anthracyclines u trastuzumab f'sitwazzjoni neoawżiljarja, m'għandhiex tingħata kimoterapija ċitotossika addizzjonali wara l-kirurgija. F'sitwazzjonijiet oħra, id-deċiżjoni dwar il-htieġa 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 għall-prova MO16432.

Fil-prova piviali MO16432, trastuzumab inġhata flimkien ma' kimoterapija neoawżiljarja li kien fiha tliet ċikli ta' doxorubicin (doża kumulattiva ta' 180 mg/m²).

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

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 inkluz 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 jsehhu waqt jew fi żmien 2.5 sigħat wara l-bidu tal-ewwel infużjoni. Jekk issehħ 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 kkurati b'analġeziku/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 kkurati 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 fatali għall-infuzjoni. Għalhekk, dawn il-pazjenti m'għandhomx jiġu kkurati bi trastuzumab (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 ġimgħa 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 istruzzjonijiet biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom jekk ikun hemm dawn is-sintomi.

Avvenimenti pulmonari

Avvenimenti pulmonari severi kienu rrappurtati bl-użu ta' trastuzumab wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Dawn l-avvenimenti xi kultant kienu fatali. Barra dan kienu rrappurtati każijiet ta' mard tal-interstizju tal-pulmun inkluż infiltrati fil-pulmun, sindrome ta' distress respiratorju akut, pulmonite (*pneumonia* u *pneumonitis*), effużjoni fil-plewra, distress respiratorju, edima pulmonari akuta, u insuffiċjenza respiratorja. Fatturi ta' riskju assoċjati ma' mard tal-interstizju tal-pulmoni 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' tumur malinn avanzat u ta' mard ieħor fl-istess waqt jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' avvenimenti pulmonari. Għalhekk, dawn il-pazjenti m'għandhomx jiġu kkurati bi trastuzumab (ara sezzjoni 4.3). Għandu jkun hemm kawtela għall-pulmonite (*pneumonitis*), speċjalment f'pazjenti li qed jiġu kkurati b'taxanes fl-istess waqt.

Eċċipjenti

Kontenut ta' sorbitol

Ogivri 150 mg fih 115.2 mg sorbitol f'kull kunjett.

Ogivri 420 mg fih 322.6 mg sorbitol f'kull kunjett.

Pazjenti b'intolleranza ereditarja għal fructose (*hereditary fructose intolerance* - HFI) m'għandhomx jingħataw din il-medicina sakemm ma jkunx strettament meħtieġ.

Qabel ma jingħata dan il-prodott mediċinali għandha tittiehed storja dettaljata fir-rigward tas-sintomi ta' HFI ta' kull pazjent.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

Ma twettaq l-ebda studju 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 issuggeriet li esponiment għal paclitaxel u doxorubicin (u l-metaboliti prinċipali tagħhom 6- α 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 ġol-vini segwita minn 6 mg/kg q3w jew 2 mg/kg q1w ġol-vini, rispettivament). Madankollu, trastuzumab jista' jgħolli l-esponiment globali ta' metabolit wiehed 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 wiehed ta' trastuzumab (doża għolja tal-bidu ta' 4 mg/kg ġol-vini u 2 mg/kg ġol-vini kull ġimgħa) u docetaxel (60 mg/m² ġol-vini) f'nisa Ġappuniżi b'MBC pożittiv għal HER2, issuggeriet 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 twestaq fuq pazjenti rġiel u nisa Ġappuniżi b'kanċer avanzat tal-istonku (AGC) biex jistudja l-farmakokinetika ta' capecitabine u cisplatin meta jintużaw ma' jew minghajr trastuzumab. Ir-riżultati 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* tissuggerixxi 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 issuggeriet li trastuzumab ma kellu l-ebda impatt fuq il-PK ta' carboplatin.

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

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

Paragun tar-riżultati PK minn żewġ studji ta' fażi II (BO15935 u M77004) u studju wieħed ta' fażi III (H0648g) fejn il-pazjenti kienu kkurati bi 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 hdn u bejn l-istudji iżda ma kien hemm l-ebda effett ċar tal-għoti flimkien ta' paclitaxel fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab. Paragun ta' *data* PK dwar trastuzumab minn Studju M77004 fejn nisa b'MBC pożittiv għal HER2 kienu kkurati bi 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 jissuġġerixxi 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-għoti ta' anastrozole fl-istess waqt ma deherx li jinfluwenza l-farmakokinetika ta' trastuzumab.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu avżati biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa 7 xhur wara t-trattament bi trastuzumab (ara sezzjoni 5.2).

Tqala

Twettqu studji dwar ir-riproduzzjoni f'xadini Cynomolgus b'doži sa 25 darba aktar mid-doża ta' manteniment ta' kull ġimgħa għall-bnedmin, ta' 2 mg/kg ta' formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' trastuzumab, u ma żvelaw l-ebda evidenza ta' tnaqqis fil-fertilità jew ħsara 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. Mhuwix magħruf jekk trastuzumab jistax jeffettwa l-kapaċità riproduttiva. Peress li studji dwar ir-riproduzzjoni fuq l-animali mhux dejjem ibassru r-rispons fil-bnedmin, trastuzumab għandu jiġi evitat fit-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-omm ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, każijiet 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 rrapportati f'nisa tqal li rċewew trastuzumab. Nisa li joħorġu tqal għandhom jiġu avżati

dwar il-possibbiltà ta' ħsara lill-fetu. Jekk mara tqila tiġi kkurata bi trastuzumab, jew jekk pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tircievi trastuzumab jew fi żmien 7 xhur wara l-aħħar doża ta' trastuzumab, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-viċin minn grupp multidixiplinari.

Treddiġh

Studju li twettaq fuq xadini *Cynomolgus*, b'doži 25 darba aktar mid-doża ta' manteniment ta' kull ġimgħa għall-bnedmin ta' 2 mg/kg ta' formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' trastuzumab mill-jiem 120 sa 150 tat-tqala, wera li trastuzumab jitneħħa fil-halib wara l-ħlas. L-esponiment għal trastuzumab fl-utru u l-preżenza ta' trastuzumab fis-serum ta' xadini żgħar ma kinitx assoċjata ma' effetti avversi fuq it-tkabbir jew l-iżvilupp tagħhom mit-twelid sal-età ta' xahar. Mhux magħruf jekk trastuzumab jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Peress li IgG1 uman jitneħħa fil-halib tas-sider tal-bniedem, u l-potenzjal ta' ħsara għat-tarbija mhux magħruf, nisa m'għandhomx iredđu waqt terapija bi trastuzumab u sa 7 xhur wara l-aħħar doża.

Fertilità

M'hemmx dejta disponibbli dwar il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ogivri għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni (ara sezzjoni 4.8). Jistgħu jseħħu sturdament u ngħas waqt it-trattament b'Ogivri (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jkollhom sintomi relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4) għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni qabel is-sintomi jbattu.

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 (formulazzjonijiet għall-għoti fil-vini u għall-għoti taħt il-ġilda) hemm disfunzjoni kardijaka, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, tossiċità ematoloġika (b'mod partikolari newtopenija), infezzjonijiet u reazzjonijiet pulmonari avversi.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

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

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

It-termini inklużi kollha huma bbażati fuq l-oġġla persentaġġ osservat fi provi kliniċi piviali. Barra minn hekk, it-termini rrapportati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq huma inklużi fit-Tabella 1.

Tabella 1 Effetti mhux mixtieqa rrapportati bi trastuzumab fil-vini bhala monoterapija jew flimkien ma' kimoterapija fi provi klinici piviali (N=8386) u wara t-tqeghid fis-suq

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni	Komuni hafna
	Nażofaringite	Komuni hafna
	Sepsis newtrogenika	Komuni
	Ċistite	Komuni
	Influwenza	Komuni
	Sinozite	Komuni
	Infezzjoni tal-ġilda	Komuni
	Rinite	Komuni
	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju	Komuni
	Infezzjoni fl-passaġġ tal-awrina	Komuni
	Faringite	Komuni
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Progressjoni ta' neoplażma malinna	Mhux magħruf
	Progressjoni ta' neoplażma	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 tad-demem bojod/lewkopenija	Komuni hafna
	Tromboċitopenija	Komuni hafna
	Ipoprotrombinemija	Mhux magħruf
	Tromboċitopenija immuni	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva	Komuni
	⁺ Reazzjoni anafilattika	Rari
	⁺ Xokk anafilattiku	Rari
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fil-piż/Telf ta' piż	Komuni hafna
	Anoreksja	Komuni hafna
	Sindrome ta' lisi tat-tumur	Mhux magħruf
	Iperkalemija	Mhux magħruf
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqad	Komuni hafna
	Ansjetà	Komuni
	Depressjoni	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	¹ Rogħda	Komuni hafna
	Sturdament	Komuni hafna
	Uġiġh ta' ras	Komuni hafna
	Parasteżija	Komuni hafna
	Disġewżja	Komuni hafna
	Newropatija periferali	Komuni
	Iper-tonija	Komuni
	Nghas	Komuni

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi fil-ġhajnejn	Konguntivite	Komuni hafna
	Żieda fil-produzzjoni tad-dmugħ	Komuni hafna
	Ġhajj tinhass xotta	Komuni
	Papilloedima	Mhux magħruf
	Emorragija fir-retina	Mhux magħruf
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Telf ta' smiġħ	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	¹ Tnaqqis fil-pressjoni	Komuni hafna
	¹ Żieda fil-pressjoni	Komuni hafna
	¹ Taħbit tal-qalb irregolari	Komuni hafna
	¹ Tferfir tal-qalb	Komuni hafna
	Tnaqqis fil-porzjon imbuttat 'il barra*	Komuni hafna
	⁺ Insuffiċjenza tal-qalb (kongestiva)	Komuni
	⁺ ¹ Taki-arritmija supraventrikolari	Komuni
	Kardjomijopatija	Komuni
	¹ Palpitazzjoni	Komuni
	Effużjoni fil-perikardju	Mhux komuni
	Xokk kardjoġeniku	Mhux magħruf
	Preżenza tar-ritmu <i>gallop</i>	Mhux magħruf
	Disturbi vaskulari	Fwawar
⁺ ¹ Pressjoni baxxa		Komuni
Važodilatazzjoni		Komuni
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali	⁺ Qtuġħ ta' nifs	Komuni hafna
	Soghla	Komuni hafna
	Epistassi	Komuni hafna
	Rinoreja	Komuni hafna
	⁺ Pulmonite (<i>pneumonia</i>)	Komuni
	Ażżma	Komuni
	Disturbi fil-pulmun	Komuni
	⁺ Effużjoni fil-plewra	Komuni
	⁺ ¹ Tharhir	Mhux komuni
	Pulmonite (<i>pneumonitis</i>)	Mhux komuni
	⁺ 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
	⁺ Bronkospażmu	Mhux magħruf
	⁺ Ipoġja	Mhux magħruf
	⁺ Tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossigenu	Mhux magħruf
	Edima fil-laringi	Mhux magħruf
	Ortopnija	Mhux magħruf
	Edema pulmonari	Mhux magħruf

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
	Mard tal-interstizju tal-pulmun	Mhux magħruf
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni hafna
	Rimettar	Komuni hafna
	Dardir	Komuni hafna
	¹ Nefha fix-xufftejn	Komuni hafna
	Ugigh addominali	Komuni hafna
	Dispepsja	Komuni hafna
	Stitikezza	Komuni hafna
	Stomatite	Komuni hafna
	Murliti	Komuni
	Ħalq xott	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Ħsara fiċ-ċelluli tal-fwied	Komuni
	Epatite	Komuni
	Ugigh fil-fwied	Komuni
	Suffejra	Rari
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Eritema	Komuni hafna
	Raxx	Komuni hafna
	¹ Nefha fil-wiċċ	Komuni hafna
	Alopeċja	Komuni hafna
	Disturbi fid-dwiefer	Komuni hafna
	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari	Komuni hafna
	Akne	Komuni
	Ġilda xotta	Komuni
	Ekkimożi	Komuni
	Għaraq eċċessiv	Komuni
	Raxx makulopapulari	Komuni
	Ħakk	Komuni
	Onikoklażi	Komuni
	Dermatite	Komuni
	Urtikarja	Mhux komuni
	Angjoedema	Mhux magħruf
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja	Komuni hafna
	¹ Ebusija fil-muskoli	Komuni hafna
	Majalġja	Komuni hafna
	Artrite	Komuni
	Ugigh ta' dahar	Komuni
	Ugigh fl-għadam	Komuni
	Spażmi tal-muskoli	Komuni
	Ugigh fl-għonq	Komuni
Ugigh fl-estrematajiet	Komuni	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Disturb fil-kliewi	Komuni
	Glomerulonefrite membranuża	Mhux magħruf
	Glomerulonefropatija	Mhux magħruf

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
	Insuffiċjenza tal-kliewi	Mhux magħruf
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-hlas u wara l-hlas	Nuqqas ta' fluwidu amnijotiku	Mhux magħruf
	Ipoplasija tal-kliewi	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
	Ugigh fis-sider	Komuni hafna
	Sirdat	Komuni hafna
	Gheja	Komuni hafna
	Sintomi simili tal-influenza	Komuni hafna
	Reazzjoni relatata mal-infuzjoni	Komuni hafna
	Ugigh	Komuni hafna
	Deni	Komuni hafna
	Infjammazzjoni tal-mukuza	Komuni hafna
	Edema periferali	Komuni hafna
	Telqa	Komuni
	Edima	Komuni
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Tbengila	Komuni

⁺ Jindika reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati f'assoċjazzjoni ma' riżultat fatali.

¹ Jindika reazzjonijiet avversi li fil-biċċa 'l kbira huma rrapportati f'assoċjazzjoni ma' reazzjonijiet relatati mal-Infużjoni. 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 qtugħ ta' nifs, qtugħ ta' nifs waqt li wieħed ikun mindud, žieda fis-sogħla, edima pulmonari, gallop S3, jew porzjon imbuttat 'il barra mill-ventriklju imnaqqsa, ikunu osservati f'pazjenti kkurati bi trastuzumab (ara sezzjoni 4.4).

Fi 3 provi kliniċi piviali bi 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 (jigifieri 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-għoti ta' trastuzumab flimkien ma' kors ta' doża baxxa ta' anthracycline hija limitata (ara sezzjoni 4.4).

Meta trastuzumab ingħata wara t-tmjem 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' kura bi trastuzumab għal sena waħda kienet ta' 0.8%, u r-rata ta' disfunzjoni hafifa tal-ventriklju 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 kkurati bi 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 seħħew wara li ntemm trastuzumab.

Fil-provi pivali dwar metastasi bi 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 dehet 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 rċeew trastuzumab u docetaxel, meta mqabbel ma' 0% fil-pazjenti li rċeew docetaxel waħdu. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (79%) li żviluppaw disfunzjoni kardijaka f' dawn il-provi kellhom titjib wara li rċeew kura standard għal CHF.

Reazzjonijiet għall-infużjoni, reazzjonijiet li jixbħu allergija u sensitività eċċessiva

Huwa stmat li madwar 40% tal-pazjenti kkurati bi 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 il-kura, 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, tharħir, bronkospazmu, takikardija, saturazzjoni ta' ossiġnu mnaqqa, distress respiratorju, raxx, tqalligħ, rimettar, u uġiġħ 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-dejta, u jekk trastuzumab ingħatax flimkien ma' kimoterapija jew bħala monoterapija.

Reazzjonijiet anafilattiċi severi li jeħtieġu intervent ieħor immedjat, jistgħu jseħħu, ġeneralment 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 iżolati.

Tossiċità ematoloġika

Newtopenija bid-deni, lewkopenija, anemija, tromboċitopenija u newtopenija seħħew b' mod komuni hafna. Il-frekwenza tal-okkorrenza ta' ipoprotrombinemija mhux magħrufa. Ir-riskju ta' newtopenija jista' jiżjed 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, pulmonite (*pneumonia* u *pneumonitis*), effużjoni fil-plewra, distress respiratorju, edima pulmonari akuta u insuffiċjenza respiratorja (ara sezzjoni 4.4).

Dettalji ta' miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskji li huma konsistenti mal-Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju tal-UE huma ppreżentati f' (sezzjoni 4.4) Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu.

Immunogeniċità

Fl-istudju (BO2227) neoawżiljarju-awżiljarju ta' EBC, waqt segwitu medjan li jaqbeż 70 xahar, 10.1% (30/296) tal-pazjenti kkurati bi 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-ghoti (ARRs – administration related reactions) ta' trastuzumab fil-vini.

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

Bidla minn kura għall-ohra bejn il-formulazzjoni ta' trastuzumab għall-ghoti fil-vini u trastuzumab għall-ghoti taħt il-ġilda u viċi versa.

Studju MO22982 investiga bidla bejn il-formulazzjoni ta' trastuzumab għall-ghoti fil-vini u trastuzumab għall-ghoti taħt il-ġilda bi skop primarju li tiġi evalwata l-preferenza tal-pazjenti għall-ghoti ta' trastuzumab fil-vini jew taħt il-ġilda. F'din il-prova, 2 koorti (wieħed fejn intużat il-formulazzjoni għall-ghoti taħt il-ġilda f'kunjett u iehor fejn intużat il-formulazzjoni għall-ghoti taħt il-ġilda f'sistema ta' għoti) kienu investigati permezz ta' mudell cross-over b'żewġ gruppi fejn 488 pazjent kienu randomised għal waħda minn żewġ sekwenzi differenti ta' kura bi Trastuzumab kull tliet ġimgħat ([Ċikli 1-4] fil-vini → [Ċikli 5-8] taħt il-ġilda, jew [Ċikli 1-4] taħt il-ġilda → [Ċikli 5-8] fil-vini). Il-pazjenti jew qatt ma kienu rċevew kura ta' trastuzumab fil-vini (20.3%) jew kienu esposti minn qabel għal trastuzumab fil-vini (79.7%). Għas-sekwenza fil-vini → taħt il-ġilda (koorti ta' kunjett taħt il-ġilda u formulazzjoni taħt il-ġilda f'sistema ta' għoti kombinati), ir-rati ta' avvenimenti avversi (kull grad) kienu deskritti qabel il-bidla (Ċikli 1-4) u wara l-bidla (Ċikli 5-8) bħala 53.8% vs. 56.4%, rispettivament; għas-sekwenza taħt il-ġilda → fil-vini (koorti ta' kunjett taħt il-ġilda u formulazzjoni taħt il-ġilda f'sistema ta' għoti kombinati), ir-rati ta' avvenimenti avversi (kull grad) kienu deskritti qabel u wara l-bidla bħala 65.4% vs. 48.7%, rispettivament. Rati ta' bidliet minn qabel (Ċikli 1-4) minhabba avvenimenti avversi serji, avvenimenti avversi ta' grad 3 u twaqqif tal-kura minhabba avvenimenti avversi kienu baxxi (<5%) u simili għal rati wara l-bidla (Ċikli 5-8). Ma kien irrappurtat l-ebda avveniment avvers ta' grad 4 jew 5.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx esperjenza ta' doża eċċessiva fi provi kliniċi fil-bnedmin. Doži singoli ta' trastuzumab waħdu 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 ġiet studjata fi prova klinika b'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-istonku. Doži sa dan il-livell kienu tollerati tajjeb.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Ogħvri 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* hybridization (FISH) jew chromogenic *in situ* hybridization (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 mingħajr mard iqsar meta mqabbla ma' pazjenti li t-tumuri tagħhom ma jagħmlux ammont eċċessiv ta' HER2. Id-dominju ekstraċellulari tar-riċettur (ECD, p105 – extracellular domain, p105) jista' jmur fid-demm u jitkejjel f'kampjuni tas-serum.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Trastuzumab jehel b'affinità u speċifità għolja mas-sotto-dominju IV, reġjun 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
Trastuzumab 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 eliġibbli għall-kura b'Ogivri jekk juru espressjoni żejda qawwija ta' HER2 kif deskritt b'punteġġ 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' punteġġ rakkomandata għall-valutazzjoni tad-dehra tat-tbajja (staining patterns) ta' IHC hija kif imnizzel f'Tabella 2:

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

Punteġġ	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 ħafifa sa moderata fil-membrana osservata f'>10% taċ-ċelluli tat-tumur.	Ekwivoku
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 ntużatx bħala referenza.

B'mod ġenerali, CISH huwa kkunsidrat pożittiv 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 ġġustifikat 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* hybridization 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 assicurata ġustifikazzjoni 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 pożittivi għal IHC3+ jew għal FISH, kienu definiti bħala pożittivi 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 pożittiv.

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 (staining patterns) ta' IHC hija kif imnizzel 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
1+	Reattività ħafifa/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 ħafifa/bil-kemm osservata fil-membrana mingħajr ma jingħata kas tal-persentaġġ ta' ċelluli tat-tumur imtebba'	Negattiv
2+	Reattività ħafifa sa moderata, kompluta, bażolaterali jew laterali fil-membrana f' $\geq 10\%$ taċ-ċelluli tat-tumur	Massa ta' ċelluli tat-tumur b'reattività ħafifa sa moderata, kompluta, bażolaterali jew laterali fil-membrana mingħajr ma jingħata kas tal-persentaġġ ta' ċelluli tat-tumur imtebba'	Ekwivoku
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'	Pożittiv

B'mod ġenerali, SISH jew FISH huwa kkunsidrat pożittiv 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 bħala monoterapija għall-pazjenti b'MBC li għandhom tumuri b'espressjoni żejda ta' HER2 u li ħadimx fuqhom kors wieħed jew aktar ta' kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom (trastuzumab waħdu).

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

L-effikaċja ta' trastuzumab flimkien ma' paclitaxel f'pazjenti li ma rċevewx anthracyclines awżiljarji minn qabel ma ġietx 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 eliġibbli għall-provi kliniċi piviali ta' trastuzumab bħala 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 bħala

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 oghla ta' espressjoni żejda ta' HER2 (3+).

Immunoistokimika kienet il-metodu prinċipali tat-test użat biex tiġi determinata l-pożittività ta' HER2 fil-prova piviali ta' docetaxel, bi jew mingħajr trastuzumab. Minoranza 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 pożittiva skont FISH.

Dożaġġ ta' kull ġimgha f'kanċer metastatiku tas-sider

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-istudji ta' monoterapija u ta' terapija kombinata huma miġbura fil-qosor f'Tabella 4:

Tabella 4 Riżultati tal-effikaċja mill-istudji ta' monoterapija u ta' terapija kombinata

Parametru	Monoterapija	Terapija Kombinata			
	Trastuzumab ¹ N=172	Trastuzumab ma' paclitaxel ² N=68	Paclitaxel ² N=77	Trastuzumab ma' docetaxel ³ N=92	Docetaxel ³ N=94
Rata ta' rispons (CI ta' 95%)	18% (13–25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Tul medjan tar- rispons (xhur) (CI ta' 95%)	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)
TTP medjan (xhur) (CI ta' 95%)	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)
Sopravivenza medjana (xhur) (CI ta' 95%)	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 stmat jew kien għadu ma ntlahaqx.

¹ Studju H0649g: sottosett ta' pazjenti IHC3+

² Studju H0648g: sottosett ta' pazjenti IHC3+

³ Studju M77001: Sett shih ta' analiżi (intenzjoni li tikkura), riżultati ta' 24 xahar

Kura kombinata bi Trastuzumab u anastrozole

Trastuzumab kien studjat f'kombinazzjoni ma' anastrozole għall-kura preferita ta' MBC f'pazjenti wara l- menopawża li kienu positivi għall-espressjoni żejda ta' HER2, għar-riċettur tal-ormon (jiġifieri riċettur ta' estrogen (ER – estrogen-receptor) u/jew riċettur ta' progesterone (PR – progesterone-receptor)). Is-sopravivenza mingħajr 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 għall-kura kombinata 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-ħin biex ikun hemm rispons u kemm idum ir-rispons ma setgħetx tiġi mkejla differenza bejn il-gruppi. Is-sopravivanza globali medjana kienet estiża b'4.6 xhur għall-pazjenti fil-grupp ta' kura kombinata. Id-differenza ma kinitx statistikament sinifikanti, iżda aktar minn nofs il-pazjenti fil-grupp ta' anastrozole wahdu inqalbu għall-kors li kien fih trastuzumab wara progressjoni tal-marda.

Dożaġġ ta' kull tliet ġimghat 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 Rizultati tal-effikaċja mill-istudji mhux komparattivi ta' monoterapija u ta' terapija kombinata

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

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

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

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

³ Studju BO15935

⁴ Studju MO16419

Siti ta' progressjoni

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

Kanċer bikri tas-sider (ambjent awżiljarju)

EBC huwa definit bħala karċinoma primarja, invażiva, mhix metastatika tas-sider.

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

- Studju BO16348 kien maħsub biex iqqabbel kura bi trastuzumab kull tliet ġimgħat għal sena u sentejn ma' osservazzjonijiet f' pazjenti b' EBC pożittiv għal HER2 wara kirurġija, kimoterapija stabbilita u radjoterapija (jekk applikabbli). Barra dan, sar paragun ta' kura bi trastuzumab għal sentejn kontra kura bi 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-analiżi kongunta kienu maħsuba biex jinvestigaw l-utilità klinika li kura bi trastuzumab tingħata 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 pożittiv għal HER2 wara kirurġija.
- L-istudju BCIRG 006 kien maħsub biex jinvestiga l-kombinazzjoni ta' kura bi trastuzumab flimkien ma' docetaxel wara kimoterapija AC jew flimkien ma' docetaxel u carboplatin f' pazjenti b' EBC pożittiv għal HER2 wara kirurġija.

Fil-prova HERA, EBC kien limitat għall-adenokarċinoma, 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 cm.

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 bħala 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 cm u negattiv għal ER jew daqs tat-tumur ta' >2 cm, irrispettivament mill-istat tal-ormoni).

Fl-istudju BCIRG 006, EBC pożittiv għal HER2 kien definit bħala pożittiv għall-glandoli limfatiċi jew pazjenti negattivi għall-glandoli b'riskju għoli bl-ebda (pN0) involviment tal-glandoli limfatiċi, u mill-inqas wiehed mill-fatturi li ġejjin: daqs tat-tumur akbar minn 2 cm, negattivi għar-riċetturi tal-estrogen 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=1693	Trastuzumab Sena Wahda N=1693	Osservazzjoni N=1697***	Trastuzumab Sena Wahda N=1702***
Sopravivenza mingħajr mard				
– Numru ta' pazjenti bl-avveniment	219 (12.9%)	127 (7.5%)	570 (33.6%)	471 (27.7%)
– Numru ta' pazjenti mingħajr l-avveniment	1474 (87.1%)	1566 (92.5%)	1127 (66.4%)	1231 (72.3%)
Valur p kontra Osservazzjoni	<0.0001		<0.0001	
Proporzjon ta' Periklu kontra Osservazzjoni	0.54		0.76	
Sopravivenza mingħajr ma terġa toħroġ 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	1485 (87.7%)	1580 (93.3%)	1191 (70.2%)	1303 (76.6%)
Valur p kontra Osservazzjoni	<0.0001		<0.0001	
Proporzjon 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	1508 (89.1%)	1594 (94.6%)	1209 (71.2%)	1303 (76.6%)
Valur p kontra Osservazzjoni	<0.0001		<0.0001	
Proporzjon ta' Periklu kontra Osservazzjoni	0.50		0.76	

Parametru	Segwitu medjan 12-il xahar*		Segwitu medjan 8 snin**	
	Osservazzjoni N=1693	Trastuzumab Sena Wahda N=1693	Osservazzjoni N=1697***	Trastuzumab Sena Wahda N=1702***
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	1653 (97.6%)	1662 (98.2%)	1347 (79.4%)	1424 (83.7%)
Valur p kontra Osservazzjoni		0.24		0.0005
Proporzjon ta' Periklu kontra Osservazzjoni		0.75		0.76

* Riżultat finali ko-primarju ta' DFS ta' sena waħda kontra osservazzjoni laħaq 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 minħabba n-numru żgħir 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 waħda 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 ikkurat bi trastuzumab.

Twettqet analizi finali wara segwitu medjan ta' 8 snin, li wriet li kura ta' sena waħda bi trastuzumab hija assoċjata 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 kura ta' sena waħda bi trastuzumab.

F' din l-analizi finali, estensjoni tal-kura bi trastuzumab għal perjodu ta' sentejn ma wrietx benefiċċju addizzjonali fuq kura ta' sena waħda [DFS HR fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati (ITT – intent to treat) ta' sentejn kontra sena waħda=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' kura ta' sentejn (8.1% kontra 4.6% fil-grupp ta' kura ta' sena waħda). Aktar pazjenti kellhom mill-inqas avveniment avvers wieħed ta' grad 3 jew 4 fil-grupp ta' kura ta' sentejn (20.4%) meta mqabbel mal-grupp ta' kura 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 (*intravenous push*), b'doża ta' 60 mg/ m², mogħti kull 3 ġimghat għal 4 ċikli.
- cyclophosphamide fil-vini, b'doża ta' 600 mg/ m² fuq medda ta' 30 minuta, mogħti kull 3 ġimghat għal 4 ċikli

Paclitaxel, flimkien ma' trastuzumab, ingħata kif ġej:

- paclitaxel fil-vini – 80 mg/m² bhala infużjoni kontinwa fil-vini, mogħti kull ġimgha għal 12-il ġimgha.

jew

- paclitaxel fil-vini – 175 mg/m² bhala infużjoni kontinwa fil-vini, mogħti kull 3 ġimghat għal 4 ċikli (l-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu).

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-analiżi kongunta tal-provi NSABP B-31 u NCCTG N9831 fil-ħin tal-analiżi 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 tar-riżultati tal-effikaċja mill-analiżi kongunta tal-provi NSABP B-31 u NCCTG N9831 fil-ħin tal-analiżi definittiva ta' DFS*:

Parametru	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Proporzjon ta' Periklu kontra AC→P (CI ta' 95%) valur p
Sopravivenza mingħajr mard 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' żmien 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 qabizx 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-ħin ta' aġġornament dwar is-sigurtà wara segwitu medjan ta' 3.5-3.8 snin, analiżi ta' DFS tikkonferma mill-ġdid id-daqs tal-benefiċċju li deher fl-analiżi 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-analiżi finali ppjanata minn qabel ta' OS mill-analiżi kongunta tal-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831 kienet imwettqa meta sehhew 707 imwiet (segwitu medjan ta' 8.3 snin fil-grupp ta' AC→PH). Kura b'AC→PH irriżultat 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 b'ħala 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-riżultati finali ta' OS mill-analiżi 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=2032)	AC→PH (N=2031)	Valur p kontra AC→P	Proporzjon ta' Periklu kontra AC→P (CI ta' 95%)
Mewt (avveniment 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 bħala 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/m² bħala 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-vini – 75 mg/m² bħala 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 ġie 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 BCIRG 006 AC→D kontra AC→DH

Parametru	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Proporzjon ta' Periklu kontra AC→D (CI ta' 95%) valur p
Sopravivenza mingħajr mard Numru ta' pazjenti bl-avveniment	195	134	0.61 (0.49, 0.77) p < 0.0001
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 BCIRG 006 AC→D kontra DCarbH

Parametru	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Proporzjon ta' Periklu kontra AC→D (CI ta' 95%) valur p
Sopravivenza mingħajr mard 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 jittrađuċi 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, 213/1075 pazjent fil-grupp DCarbH (TCH), 221/1074 pazjent fil-grupp AC→DH (AC→TH), u 217/1073 fil-grupp AC→D (AC→T) kellhom stat ta' ħila 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 analizi esploratorja post-hoc fuq is-settijiet ta' dejta mill-analizi kongunta (JA – joint analysis) tal-istudji kliniċi NSABP B-31/NCCTG N9831* u BCIRG006 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 BCIRG006 li jikkombinaw avvenimenti ta' DFS u avvenimenti sintomatiċi tal-qalb

	AC→PH (kontra AC→P) (NSABP B-31 u NCCTG N9831)*	AC→DH (kontra AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (kontra AC→D) (BCIRG 006)
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 wieħed, kienet maħsuba 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' kura 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/m² u paclitaxel 150 mg/m², mogħtija darba kull 3 ġimghat għal 3 ċikli,

li kien segwit minn

- Paclitaxel 175 mg/m² 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,

kien segwit wara l-kirurgija minn

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

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 Numru ta' pazjenti bl-avveniment	46	59	Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) 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 totali Numru ta' pazjenti b'avveniment	22	33	Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) 0.59 (0.35, 1.02) p = 0.0555

* definit bħala nuqqas ta' kwalunkwe kanċer invażiv kemm fis-sider kif ukoll fil-glandoli ta' taħt l-abt

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

Kanċer metastatiku tal-istonku

Trastuzumab kien investigat fi prova waħda randomised, open-label, ta' fażi III, ToGA (BO18255) flimkien ma' kimoterapija mqabbel ma' kimoterapija waħedha.

Kimoterapija ingħatat kif ġej:

- capecitabine – 1000 mg/m² orali darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli (filgħaxija tal-ewwel ġurnata sa filgħodu ta' ġurnata 15 ta' kull ċiklu)
- jew
- 5-fluorouracil fil-vini – 800 mg/m²/jum bħala infużjoni kontinwa fil-vini fuq 5 ijiem, mogħtija kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli (granet 1 sa 5 ta' kull ċiklu)

It-tnejn ingħataw ma':

- cisplatin – 80 mg/m² kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu.

Ir-riżultati tal-effikaċja minn studju BO18225 huma miġbura fil-qosor f' Tabella 13:

Tabella 13 Riżultati tal-effikaċja minn BO18225

Parametru	FP N=290	FP + H N=294	HR (CI ta' 95%)	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 ^a (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' probabbiltajiet

Il-pazjenti li ddaħhlu fil-prova kellhom adenokarcinoma tal-istonku jew tal-passaġġ gastro-esofagali pożittiva għal HER2, li ma setgħetx tiġi operata, avvanzata lokalment jew rikorrenti u/jew metastatika li ma kinitx ikkurata qabel jew li ma rrispondietx għal terapija li tikkura. 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-analiżi total ta' 349 pazjent li kienu randomized mietu: 182 pazjent (62.8%) fil-grupp ta' kontroll u 167 pazjent (56.8%) fil-grupp ta' kura. Il-maġġoranza tal-imwiet kienu kkawżati minn avvenimenti relatati mal-kanċer li kellu l-pazjent.

Analiżi post-hoc ta' sottogrupperi tindika li effetti pożittivi tal-kura 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 s-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' analiżi 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 bażi [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 rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih trastuzumab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-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' analiżi 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 pożittivi għal HER2, u voluntiera f' saħħithom, fi 18-il prova ta' Fażi I, II u III li kienu qed jirċievu trastuzumab IV. Mudell ta' żewġ kompartimenti b'eliminazzjoni parallela lineari u mhux lineari mill-kompartiment ċentrali ddeskriva l-profil tal-konċentrazzjoni-ħin ta' trastuzumab. Minhabba eliminazzjoni mhux lineari, it-tneħħija totali żdiedet b'konċentrazzjoni aktar baxxa. Għalhekk wieħed 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 imbassa mill-popolazzjoni (C_{min} , C_{max} u AUC) simili. It-tneħħija 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 mcg/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 bhala kovarjabbli statistikament sinifikanti li jaffettwaw l-esponiment għal trastuzumab. Madankollu, id-daqs tal-effett ta' dawn il-kovarjabbli fuq l-esponiment għal trastuzumab jissuggerixxi li dawn il-kovarjabbli x'aktarx ma jkollhomx effett kliniku sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' trastuzumab.

Il-valuri mbassra tal-esponiment PK tal-popolazzjoni (medjan b'5 – 95 Percentiles) u valuri tal-parametru PK f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti (C_{max} u C_{min}) għall-pazjenti b'MBC, EBC u AGC ikkurati 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} (mcg/mL)	C_{max} (mcg/mL)	AUC _{0-21jum} (mcg.jum/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	28.7 (2.9-46.3)	182 (134-280)	1376 (728-1998)
	EBC	390	30.9 (18.7-45.5)	176 (127-227)	1390 (1039-1895)
	AGC	274	23.1 (6.1-50.3)	132 (84.2-225)	1109 (588-1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC	805	37.4 (8.7-58.9)	76.5 (49.4-114)	1073 (597-1584)
	EBC	390	38.9 (25.3-58.8)	76.0 (54.7-104)	1074 (783-1502)

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	$C_{min, ss}$ * (mcg/mL)	$C_{max, ss}$ ** (mcg/mL)	AUC _{ss, 0-21 jum} (mcg.jum/mL)	Żmien sa stat fiss*** (ġimgha)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	44.2 (1.8-85.4)	179 (123-266)	1736 (618-2756)	12
	EBC	390	53.8 (28.7-85.8)	184 (134-247)	1927 (1332-2771)	15
	AGC	274	32.9 (6.1-88.9)	131 (72.5-251)	1338 (557-2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC	805	63.1 (11.7-107)	107 (54.2-164)	1710 (581-2715)	12
	EBC	390	72.6 (46-109)	115 (82.6-160)	1893 (1309-2734)	14

* $C_{min, ss} = C_{min}$ fi stat fiss

** $C_{max, ss} = C_{max}$ 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 $C_{max, ss}$ sa $C_{min, ss}$ (L/jum)	Firxa ta' $t_{1/2}$ minn $C_{max, ss}$ sa $C_{min, ss}$ (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 jilhqqu konċentrazzjonijiet li huma <1 mcg/mL (madwar 3% ta' $C_{min,ss}$ imbassra tal-popolazzjoni, jew eliminazzjoni kompluta ta' madwar 97%) wara 7 xhur.

Shed HER2-ECD fiċ-ċirkolazzjoni

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

Livelli fil-linja bażi ta' shed HER2-ECD osservati f' pazjenti b' MGC kienu komparabbli ma' dawk f' pazjenti b' MBC u EBC u ma kien osservat l-ebda impatt evidenti fuq it-tneħħija 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' doži 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-ahħar tal-ġestazzjoni/trasferiment mill-plaċenta. Trastuzumab mhux ġenotossiku.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-histidine hydrochloride
L-histidine
Sorbitol (E420)
Macrogol 3350
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibiltajiet

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

Tiddilwixix b' soluzzjonijiet tal-glukosju għaliex dawn jistgħu jikkawżaw aggregazzjoni tal-proteina.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

Wara r-rikostituzzjoni b' ilma għall-injezzjoni sterili s-soluzzjoni rikostitwita hija fiżikament u kimikament stabbli għal 10 ġurnata f' temperatura ta' 2°C-8°C. Kwalunkwe soluzzjoni rikostitwita li tibqa' għandha tintrema.

Soluzzjonijiet ta' Oġivri għall-infuzjoni fil-vini huma fiżikament u kimikament stabbli sa 90 ġurnata f' temperaturi bejn 2°C – 8°C u 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 mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni rikostitwita u s-soluzzjoni għall-infuzjoni ta' Oġivri għandhom jintużaw immedjatament. Il-prodott mhuwiex intenzjonat li jinħażen wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni sakemm dawn ma jkunux twettqu taħt kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjonijiet 6.3 u 6.6.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Oġivri 150 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Kunjett ta' 15 mL magħmul minn ħġieġ ċar tip I b'tapp tal-gomma butyl laminat b'kisja ta' fluoro-resin li fih 150 mg ta' trastuzumab.

Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

Oġivri 420 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Kunjett ta' 50 mL tal-ħġieġ ċar tip I b'tapp tal-gomma butyl laminat b'kisja ta' fluoro-resin li fih 420 mg ta' trastuzumab.

Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-friza.

Oġivri 150 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Għandha tintuża teknika aseptika adattata. Kull kunjett ta' 150 mg ta' Oġivri 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 7.4 mL ta' soluzzjoni għall-użu ta' darba, li fiha madwar 21 mg/mL ta' trastuzumab, b'pH ta' madwar 6.0. Volum ta' 4% aktar jiżgura li d-doża mmarkata ta' 150 mg tkun tista' tittella' minn kull kunjett.

Ogivri 420 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Kull kunjett ta' 420 mg ta' Ogivri huwa rikostitwit b'20 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet sterili (mhux ipprovdut). L-użu ta' soluzzjonijiet oħra għar-rikostituzzjoni għandu jiġi evitat. Dan jagħti 21 mL ta' soluzzjoni għall-użu ta' darba, li fiha madwar 21 mg/mL ta' trastuzumab, b'pH ta' madwar 6.0. Volum ta' 4.8% aktar jiżgura li d-doża mmarkata ta' 420 mg tkun tista' tittella' minn kull kunjett.

Kunjett ta' Ogivri		Volum ta' ilma għall-injezzjonijiet sterili		Koncentrazzjoni 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 adattat (kif imnizzel hawn fuq) ta' ilma għall-injezzjonijiet sterili fil-kunjett li fih it-trab lajofilizzat ta' Ogivri, billi timmira l-fluss got-trab lajofilizzat.
- 2) Dawwar il-kunjett bil-mod biex tgħin fir-rikostituzzjoni. THAWWADX!

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

Ikkalkula l-volum ta' soluzzjoni meħtieġ:

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

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

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

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

L-ammont xieraq ta' soluzzjoni għandu jittella' mill-kunjett bl-użu ta' labra u siringa sterili u jizdied ma' borża tal-infuzjoni li fiha 250 mL soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Tużax ma' soluzzjonijiet li fihom il-glukożju (ara sezzjoni 6.2). Il-borża għandha tinqaleb bil-mod ta' taħt fuq sabiex tithallat is-soluzzjoni filwaqt li jiġi evitat li tiffirma r-ragħwa. Ladarba l-infuzjoni tiġi ppreparata, din għandha tingħata immedjatament. Jekk dilwita b' mod asettiku, tista' tinhażen sa 90 ġurnata f' temperaturi bejn 2°C – 8°C u 24 siegħa f' temperaturi li ma jaqbx 30°C.

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

Ogivri huwa għal użu ta' darba waħda biss, għax il-prodott ma fihx preservattivi.

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

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/18/1341/001
EU/1/18/1341/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 ta' Diċembru 2018

10. DATA TA' REVIZJONI 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) ATTIVAI 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 BIJOLOGIKA(ĊI) ATTIVAI U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

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

Biocon Biologics Limited
Block No. B1, B2, B3, Q13 of Q1 and W20 &
Unit S18, 1st Floor, Block B4
Special Economic Zone Plot Nos. 2, 3, 4 & 5
Phase-IV-Bommasandra-Jigani Link Road-Bommasandra Post
Bengaluru - 560 099
L-INDJA

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

McDermott Laboratories Limited T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court
Northern Cross
Malahide Road
Dublin 17
L-Irlanda

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Il-Ġermanja

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

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

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

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ**

- Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa 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 ppreżentat:

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

Ogivri 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

L-histidine hydrochloride, L-histidine, sorbitol (E420), macrogol 3350, hydrochloric acid u sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg.

10. PREKAWZJONIJIET 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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/18/1341/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ogivri 150 mg trab għal koncentrat
trastuzumab
Użu għal ġol-vini biss

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ogivri 420 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
trastuzumab

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

L-histidine hydrochloride, L-histidine, sorbitol (E420), macrogol 3350, hydrochloric acid u sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu għal ġol-vini biss wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

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

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg.

10. PREKAWZJONIJIET 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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/18/1341/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ogivri 420 mg trab għal koncentrat
trastuzumab
Għal użu għal ġol-vini biss

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Ogivri 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Ogivri 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 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, lill-ispizjar jew lill-infermier 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 Ogivri u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Ogivri
3. Kif jingħata Ogivri
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Ogivri
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Ogivri u għalxiex jintuża

Ogivri fih is-sustanza attiva trastuzumab, li huwa antikorp monoklonali. Antikorpi monoklonali jeħlu ma' proteini jew antiġeni speċifiċi. Trastuzumab huwa ddisinjat biex jeħel b'mod selettiv ma' antiġen imsejjaħ 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 Ogivri jeħel ma' HER2 dan iwaqqaf it-tkabbir ta' dawn iċ-ċelluli u jġiegħelhom imutu.

It-tabib tiegħek jista' jippreskrivilek Ogivri għall-kura 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 originali) b'livelli għolja ta' HER2. Ogivri jista' jiġi preskritt flimkien mal-mediċini kimoterapewtiċi paclitaxel jew docetaxel bħala kura primarja għal kanċer metastatiku tas-sider jew jista' jiġi preskritt waħdu jekk kura oħra ma kellhiex suċċess. Jintuża ukoll flimkien ma' mediċini msejjaħ inibituri ta' aromatase f'pazjenti b'livelli għolja ta' HER2 u b'kanċer metastatiku tas-sider pożittiv għar-riċettur tal-ormon (kanċer li huwa sensitiv 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 Ogivri

Tużax Ogivri:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

Testijiet tal-qalb

Kura b'Ogivri waħdu jew flimkien ma' taxane jista' jkollha effett fuq il-qalb, speċjalment jekk xi darba użajt anthracycline (taxanes u anthracyclines huma żewġ tipi oħra ta' mediċini użati għall-kura 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) il-kura b'Ogivri. 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 kura għall-insuffiċjenza tal-qalb jew jista' jkollok twaqqaf il-kura b'Ogivri.

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

- kellek insuffiċjenza tal-qalb, mard tal-arterja koronarja, mard tal-valvs tal-qalb (ħsejjes (murmurs) tal-qalb), pressjoni għolja, jekk ħadt xi mediċina għall-pressjoni għolja jew bħalissa qed tieħu xi mediċina għall-pressjoni għolja.
- qatt ħadt jew bħalissa qed tuża mediċina msejha doxorubicin jew epirubicin (mediċini użati għall-kura tal-kanċer). Dawn il-mediċini (jew kwalunkwe anthracycline ieħor) jistgħu jikkawżaw ħsara fil-muskoli tal-qalb u jżidu r-riskju ta' problemi fil-qalb b'Ogivri.
- tbatu minn qtugh ta' nifs, speċjalment jekk bħalissa qed tuża taxane. Ogivri jista' jikkawża diffikultajiet biex tieħu n-nifs, speċjalment meta jingħata għall-ewwel darba. Dan jista' jkun aktar serju jekk diġà għandek nuqqas ta' nifs. Rari hafna, pazjenti b'diffikultajiet severi bin-nifs qabel il-kura mietu meta ngħataw Ogivri.
- qatt ħadt xi kura oħra għall-kanċer.

Jekk tirċievi Ogivri flimkien ma' xi mediċina oħra għall-kura tal-kanċer, bħal paclitaxel, docetaxel, inibitur ta' aromatase, capecitabine, 5-fluorouracil, jew cisplatin, għandek taqra wkoll il-fuljett ta' tagħrif għal dawn il-prodotti.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Ogivri

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

Ogivri jista' jieħu sa 7 xhur biex jitneħħa mill-ġisem. Għalhekk, għandek tgħid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek li ħadt Ogivri jekk tibda xi mediċina ġdida fis-7 xhur wara li twaqqaf il-kura.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredde, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Tqala

- Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura b'Ogivri u għal mill-inqas 7 xhur wara li tkun spiċċat il-kura.
- It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar ir-riskji u l-benefiċċji li tieħu Ogivri waqt it-tqala. F'każijiet 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 għat-tarbija tiegħek li għada fil-ġuf u kienet assoċjata ma' pulmuni li ma jiżviluppawx b'mod komplut li twassal għal mewt tal-fetu.

Treddigh

Treddax lit-tarbija tieghek matul it-terapija b'Ogivri u għal 7 xhur wara l-aħħar doża ta' Ogivri peress li din il-medicina tista' tghaddi għat-tarbija tieghek permezz tal-halib tas-sider tieghek. Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu xi medicini.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ogivri jista' jkollu effett fuq il-hila tieghek li ssuq karozza jew thaddem magni. Jekk waqt il-kura jkolluk xi sintomi, bħal sturdament, ngħas, tertir jew deni, m'għandekx issuq jew thaddem magni qabel dawn is-sintomi jgħaddu.

Ogivri fih sorbitol (E420) u sodium

Ogivri 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Din il-medicina fiha 115.2 mg sorbitol f'kull kunjett.

Ogivri 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Din il-medicina fiha 322.6 mg sorbitol f'kull kunjett.

Sorbitol hu sors ta' fructose. Jekk int ikollok intolleranza ereditarja għall-fruttożju (*hereditary fructose intolerance* - HFI), disturb ġenetiku rari, int m'għandekx tiehu din il-medicina. Pazjenti b'HFI ma jistgħux ikissru fructose, li tista' tikkawża effetti sekondarji serji. Għandek tgħid lit-tabib tieghek qabel ma tirċievi din il-medicina jekk int għandek HFI jew jekk ma tistax tiehu ikel jew xorb helu għax thossok marida, tirremetti jew tikseb effetti spjaċevoli bħal nefha, bughawwieg fl-istonku jew dijarea.

Ogivri fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif jingħata Ogivri

Qabel tibda l-kura it-tabib tieghek se jiddetermina l-ammont ta' HER2 fit-tumur tieghek. Pazjenti li għandhom ammont kbir ta' HER2 biss se jiġu kkurati b'Ogivri. Ogivri għandu jingħata minn tabib jew infermier biss. It-tabib tieghek se jordnalek doża u kors ta' kura li huwa adattat għalik. Id-doża ta' Ogivri tiddependi mill-piż tieghek.

L-ewwel doża tal-kura tieghek tingħata fuq medda ta' 90 minuta u waqt li qed tingħata se tiġi ssorveljat minn professjonist fil-kura tas-saħħa, f'każ li jkolluk xi effetti sekondarji. Jekk l-ewwel doża tkun ittollerata sew id-doži ta' wara jistgħu jingħataw fuq perjodu ta' 30 minuta (ara sezzjoni 2 taht "Twissijiet u prekawzjonijiet"). In-numru ta' infużjonijiet li tirċievi jiddependu fuq kif tirrispondi għall-kura. It-tabib tieghek se jiddiskuti dan mieghek.

Ogivri jingħata bħala infużjoni ġewwa vina (infużjoni fil-vini, drip). Din il-formulazzjoni għall-għoti fil-vini mhix għall-użu taht il-ġilda u għandha tingħata bħala infużjoni fil-vini biss.

Għall-kanċer bikri tas-sider, kanċer metastatiku tas-sider u kanċer metastatiku tal-istonku, Ogivri jingħata kull 3 ġimgħat. Ogivri jista' jingħata wkoll darba fil-ġimgħa għall-kanċer metastatiku tas-sider.

Biex jiġu evitati żbalji fl-għoti tal-medicina huwa importanti li t-tikketti tal-kunjett jiġu ċċekkjati biex jiġi żgurat li l-medicina li qed tiġi ppreparata u mogħtija hija Ogivri (trastuzumab) u mhux xi prodott ieħor li fih trastuzumab (eż. trastuzumab emtansine jew trastuzumab deruxtecan).

Jekk tieqaf tuża Ogivri

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

Ogivri 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 l-kura.

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, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Uħud minn dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jistgħu jwasslu għal dħul l-isptar.

Waqt infużjoni ta' Ogivri, jistgħu jseħħu tertir, deni u sintomi oħra li jixbħu l-influenza. Dawn huma komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni). Sintomi oħra relatati mal-infużjoni huma: thossok imdardar (tqalligh), rimettar, uġigh, zieda fit-tensjoni tal-muskoli u tregħid, uġigh ta' ras, sturdament, diffikultajiet respiratorji, pressjoni għolja jew baxxa, disturbi fir-ritmu tal-qalb (palpitazzjonijiet, ritmu mhux normali tal-qalb jew taħbit irregolari tal-qalb), nefha tal-wicċ 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 jseħħu mal-ewwel infużjoni fil-vini ("dripp" fil-vina tiegħek) u matul l-ewwel ftit sigħat wara l-bidu tal-infużjoni. Dawn generalment 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 kura biex tikkontrobatti l-effetti sekondarji. L-infużjoni tista' titkompla wara li s-sintomi jitjiebu.

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

Effetti sekondarji serji

Effetti sekondarji oħra jistgħu jinħassu f'kull waqt matul il-kura b'Ogivri, mhux biss relatati ma' infużjoni. **Kellem lil tabib jew infermier minnufih, jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:**

- Problemi fil-qalb xi kultant jistgħu jseħħu waqt it-trattament u kultant wara li t-trattament ikun waqaf u jistgħu jkunu serji. Dawn jinkludu dgħufija tal-muskolu tal-qalb li tista' twassal għal insufficjenza tal-qalb, infjammazzjoni tal-kisja ta' madwar il-qalb u disturbi fir-ritmu tal-qalb. Dan jista' jwassal għal sintomi bħal qtugħ ta' nifs (inkluż qtugħ ta' nifs billejl), sogħla, żamma ta' fluwidu (nefha) fir-rigħlejn jew fid-dirgħajn, palpazzjonijiet (ritmu mhux normali tal-qalb jew taħbit irregolari tal-qalb) (ara sezzjoni 2. Testijiet tal-qalb).

It-tabib tiegħek se jissorvelja l-qalb tiegħek b'mod regolari matul u wara l-kura iżda għandek tgħid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi mnizzla fuq.

- Sindrome ta' lisi tat-tumur (sett ta' komplikazzjonijiet metabolici li jseħħu wara trattament kontra l-kanċer ikkaratterizzati minn livelli għolja ta' potassium u phosphate fid-dem, u livelli baxxi ta' calcium fid-dem). Is-sintomi jistgħu jinkludu problemi fil-kliewi (dgħufija, qtugħ ta' nifs, gheja u konfużjoni), problemi fil-qalb (ritmu mhux normali tal-qalb jew taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel jew aktar bil-mod), aċċessjonijiet, rimettar jew dijarea u tneħħim fil-ħalq, fl-idejn jew fis-saqajn.

Jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi mnizzla fuq meta l-kura tiegħek b'Ogivri tkun intemmet, għandek tara lit-tabib tiegħek u tgħidli li kont ikkurat b'Ogivri qabel.

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

- infezzjonijiet
- dijarea
- stitikezza
- ħruq ta' stonku (dispepsja)
- għeja
- raxx tal-ġilda
- uġiġħ fis-sider
- uġiġħ addominali (tal-istonku)
- uġiġħ fil-ġogi
- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demem u ta' ċelluli bojod tad-demem (li jgħinu jiġġieldu l-infezzjoni) xi kultant bid-deni
- uġiġħ fil-muskoli
- konguntivite (rilaxx b'ħakk fl-għajnejn u qxur fil-kappell tal-għajn)
- għajnejn idemmghu
- tinfarag
- imnieher inixxi
- telf ta' xagħar
- roġħda
- fwawar
- sturdament
- disturbi fid-dwiefer
- telf ta' piż
- telf ta' aptit
- diffikultà biex torqod (insomnija)
- tibdil fit-togħma
- għadd ta' plejtlits baxx
- tbengil
- nuqqas ta' sensazzjoni jew tnefnim fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn, li xi drabi jistgħu jimxu għall-kumpliment tad-driegħ jew tar-rigēl
- ħmura, nefha jew feriti f'ħalqek u/jew griżmejk
- uġiġħ, nefha, ħmura jew tnefnim tal-idejn u/jew saqajn
- qtugħ ta' nifs
- uġiġħ ta' ras
- sogħla
- rimettar
- dardir (thossok mqalla)

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
- thossok dgħajjed u mhux f'sikktek
- infjammazzjoni tas-sider
- ansjetà
- infjammazzjoni tal-fwied
- depressjoni
- disturbi fil-kliewi
- zieda fit-ton jew tensjoni tal-muskoli (ipertonija)
- azzma
- infezzjoni fil-pulmun
- uġiġħ fid-dirgħajn u/jew fir-rigēljn
- disturbi fil-pulmun
- raxx bil-ħakk

- uġiġh fid-dahar
- nġhas (hedla)
- uġiġh fl-ġhonq
- murliti (nefha fil-vini/arterji tad-demmm madwar il-passaġġ anali)
- uġiġh fl-ġhadam
- ħakk
- akne
- buġħawwieġ fis-saqajn

Effetti sekondarji mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100

- telf ta' smiġh
- raxx bil-ponot
- tħarħar
- infjammazzjoni jew ċikatriċi fil-pulmun

Effetti sekondarji rari: jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000

- suffejra (tisfir tal-ġilda u l-abjad tal-ġħajnejn)
- reazzjonijiet anafilattiċi (reazzjoni allergika serja f'daqqa b'sintomi bħal raxx, ħakk fil-ġilda, diffikultà biex tieħu nifs jew tħossok sturdut jew li se jħossok ħazin)

Effetti sekondarji li l-frekwenza tagħhom mhix magħrufa: frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli

- tagħqid tad-demmm mhux normali jew imnaqqas
- livelli ġħolja ta' pottassju
- nefha jew fsada fin-naħa ta' wara tal-ġħajnejn
- xokk (tnaqqis perikoluż fil-pressjoni tad-demmm li jikkawża sintomi bħal nifs rapidu u diffiċli, ġilda kiesħa u twaħħal, polz rapidu u dġħajjef, sturdament, dġħufija u ħass ħazin)
- ritmu tal-qalb mhux normali
- distress respiratorju
- insuffiċjenza respiratorja
- akkumulazzjoni akuta ta' fluwidu fil-pulmun
- tidjiq akut tal-passaġġi tan-nifs
- livelli baxxi ħafna ta' ossiġnu fid-demmm
- diffikultà biex tieħu nifs meta mindud
- ħsara fil-fwied
- nefha fil-wiċċ, xufftejn u grizmejn
- insuffiċjenza tal-kliewi
- livelli baxxi ħafna ta' fluwidu madwar it-tarbija fil-ġuf
- il-pulmuni ma jiżviluppawx fil-ġuf
- il-kliewi jiżviluppaw b'mod mhux normali fil-ġuf

Xi effetti sekondarji li jkollok jistgħu jkunu minħabba l-kanċer tas-sider li ġħandek. Jekk tirċievi Ogivri flimkien ma' kimoterapija, xi wħud minn dawn jistgħu jkunu wkoll minħabba l-kimoterapija.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Ogivri

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

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

Ahżen fi friġġ (2°C – 8°C).

Soluzzjonijiet għall-infużjoni għandhom jintużaw immedjatement wara d-dilwazzjoni. Tużax Oġivri jekk tinnota xi frak jew bidla fil-kulur qabel l-ġhotti.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Oġivri

- Is-sustanza attiva hi trastuzumab. Kull kunjett fih jew;
 - 150 mg trastuzumab li għandu jiġi mdewweb f'7.2 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet, jew
 - 420 mg trastuzumab li għandu jiġi mdewweb f'20 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet.
- Is-soluzzjoni li tirriżulta fiha madwar 21 mg/mL trastuzumab.
- Is-sustanza(i) mhux attiva(i) l-oħra huma L-histidine hydrochloride, L-histidine, sorbitol (E420 (ara sezzjoni 2 "Oġivri fih sorbitol (E420) u sodium")), macrogol 3350, hydrochloric acid u sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH).

Kif jidher Oġivri u l-kontenut tal-pakkett

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

Manifattur

McDermott Laboratories Limited T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court
Northern Cross
Malahide Road
Dublin 17
L-Irlanda

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

Mylan EPD bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viartis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 9891 777

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: +34 900 102 712

France

Mylan Medical SAS
Tel: +33 1 56 64 10 70

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia SRL
Tel: + 39 02 612 46921

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan Healthcare B.V.
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viartis d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viartis OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.

Τηλ: + 357 2220 7723

Sverige

Viatriis AB

Tel: +46 (0) 8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

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

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħha biss

Biex jiġu evitati żbalji fl-għoti tal-medicina huwa importanti li t-tikketti tal-kunjett jiġu ċekkjati biex jiġi żgurat li l-medicina li qed tiġi ppreparata u mogħtija hija Ogivri (trastuzumab) u mhux xi prodott ieħor li fih trastuzumab (eż. trastuzumab emtansine jew trastuzumab deruxtecane).

Dejjem zomm din il-medicina fil-pakkett originali magħluq f' temperatura ta' 2°C – 8°C fil-frigġ. Kunjett ta' Ogivri rikostitwit b' ilma għall-injezzjonijiet (mhux fornut) huwa stabbli għal 10 ġurnata f' temperatura ta' 2°C – 8°C wara r-rikostituzzjoni u m'għandhux jiġi ffrizjat.

Ogivri għandu jiġi mmaniġġjat b' attenzjoni waqt ir-rikostituzzjoni. Ragħwa eċċessiva waqt ir-rikostituzzjoni jew taħwid ta' Ogivri rikostitwit jistgħu jikkawżaw problemi bl-ammont ta' Ogivri li jista' jittella' mill-kunjett.

Ogivri 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Għandha tintuża teknika asettika adattata. Kull kunjett ta' 150 mg ta' Ogivri huwa rikostitwit b' 7.2 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet sterili (mhux ipprovdut). L-użu ta' soluzzjonijiet oħra għar-rikostituzzjoni għandu jiġi evitat. Dan jagħti 7.4 mL ta' soluzzjoni għal doża waħda biss, li fih madwar 21 mg/mL ta' trastuzumab. Volum ta' 4% aktar jiżgura li d-doża mmarkata ta' 150 mg tkun tista' tittella' minn kull kunjett.

Ogivri 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Għandha tintuża teknika asettika adattata. Kull kunjett ta' 420 mg ta' Ogivri huwa rikostitwit b' 20 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet sterili (mhux ipprovdut). L-użu ta' soluzzjonijiet oħra għar-rikostituzzjoni għandu jiġi evitat. Dan jagħti 21 mL ta' soluzzjoni għall-użu ta' darba, li fiha madwar 21 mg/mL ta' trastuzumab. Volum ta' 4.8% aktar jiżgura li d-doża mmarkata ta' 420 mg tkun tista' tittella' minn kull kunjett.

Kunjett ta' Ogivri		Volum ta' ilma għall-injezzjonijiet sterili		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 adattat (kif imnizżel hawn fuq) ta' ilma għall-injezzjonijiet fil-kunjett li fih Ogivri 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 tiffirma ftit ragħwa wara r-rikostituzzjoni tal-prodott. Ħalli l-kunjett joqgħod waħdu għal madwar 5 minuti. Ogivri 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 oghla tal-bidu ta' 4 mg trastuzumab/kg ta' piż tal-ġisem, jew fuq id-doża ta' wara ta' kull ġimgħa ta' 2 mg trastuzumab/kg ta' piż tal-ġisem:

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

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

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

L-ammont xieraq ta' soluzzjoni għandu jittella' mill-kunjett bl-użu ta' labra u siringa sterili u jiżdied ma' borża tal-infużjoni magħmula minn polyvinylchloride, polyethylene jew polypropylene li jkun fiha 250 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Tużax ma' soluzzjonijiet li fihom il-glukożju. Il-borża għandha tinqaleb bil-mod ta' taħt fuq sabiex tithallat is-soluzzjoni filwaqt li jiġi evitat li tiffirma r-ragħwa. Soluzzjonijiet parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal fraq u tibdil fil-kulur qabel ma jingħataw lill-pazjent. Ladarba l-infużjoni tiġi ppreparata, din għandha tingħata immedjatament. Jekk dilwita b'mod asettiku, tista' tinħażen sa 90 ġurnata f'temperaturi bejn 2°C – 8°C u 24 siegħa f'temperaturi li ma jaqbūx 30°C.