

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

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ontruzant 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett wieħed fih 150 mg ta' trastuzumab, antikorp monoklonali IgG1 umanizzat magħmul permezz ta' kultura ta' suspensjoni ta' ċelluli mammiferi (ovarju ta' hamster Ċiniż) u ppurifikat permezz ta' diversi passi tal-kromatografija inkluż proċeduri speċifiċi ta' inattivazzjoni u tneħħija virali.

Ontruzant 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett wieħed fih 420 mg ta' trastuzumab, antikorp monoklonali IgG1 umanizzat magħmul permezz ta' kultura ta' suspensjoni ta' ċelluli mammiferi (ovarju ta' hamster Ċiniż) u ppurifikat permezz ta' diversi passi tal-kromatografija inkluż proċeduri speċifiċi ta' inattivazzjoni u tneħħija virali.

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab lajofilizzat ta' lewn abjad sa isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tas-sider

Kanċer metastatiku tas-sider

Ontruzant 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 hliief 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, hliief jekk il-pazjenti ma jkunux adattati għal dawn it-tipi ta' kura.

- flimkien ma' paclitaxel għall-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-ricettur tal-ormon, li ma kinux ikkurati minn qabel b'trastuzumab.

Kanċer bikri tas-sider

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

- wara kirurġija, kimoterapija (neo-awżiljarja jew awżiljarja) u radjuterapija (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' Ontruzant, għall-mard avanzat lokalmment (inkluż infjammatorju) jew tumuri b'dijametru ta' > 2 cm (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

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

Kanċer metastatiku tal-istonku

Ontruzant 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 gastro-esofagali li ma rċevewx kura kontra l-kanċer minn qabel għall-marda metastatika tagħhom.

Ontruzant għandu jintuża biss f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-istonku (MGC - metastatic gastric cancer) li t-tumuri tagħhom jagħmlu ammont eċċessiv ta' HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) kif definit b' IHC2+ (immunohistochemistry, immunoistokimika) u b'riżultat SISH (silver-enhanced *in situ* hybridization) jew FISH (fluorescence *in situ* hybridization) li jikkonferma, jew b'riżultat IHC3+. 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 b'Ontruzant 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' Ontruzant mhux maħsuba biex tingħata taħt il-gilda u għandha tingħata permezz ta' infużjoni fil-vini biss.

Biex jiġu evitati żbalji fl-għoti tal-prodott mediċinali huwa importanti li t-tikketti tal-kunjett jiġu ċċekkjati biex jiġi żgurat li l-mediċina li qed tiġi ppreparata u mogħtija hija Ontruzant (trastuzumab) u mhux trastuzumab emtansine.

Požoloġija

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' Ontruzant hija ta' 4 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Id-doża ta' manteniment ta' kull ġimgħa rakkomandata ta' Ontruzant 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 immedjatement 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' Ontruzant hija ta' 8 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Id-doża ta' manteniment rakkomandata ta' Ontruzant 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

Kemm iddum tingħata l-kura

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

Tnaqqis tad-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 tinghata 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 taħt 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' Ontruzant 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 kardjologista u għandhom jiġu segwiti.

Doži maqbuża

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

Jekk il-pazjent qabeż doża ta' Ontruzant b'aktar minn ġimgħa, għandha terġa tinghata d-doża oghla tal-bidu ta' Ontruzant 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' Ontruzant (programm ta' kull ġimgħa: 2 mg/kg; programm ta' kull tliet ġimgħat: 6 mg/kg, rispettivament) għandhom jinghataw 7 ijiem jew 21 jum wara skont il-programmi ta' darba fil-ġimgħa jew ta' darba kull tliet ġimgħat, rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali

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

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx użu rilevanti ta' Ontruzant fil-popolazzjoni pedjatrika.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Ontruzant hu għall-użu għal ġol-vini. Id-doża oghla tal-bidu ta' Ontruzant għandha tinghata bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' 90 minuta. L-ġhoti bħala push jew bolus fil-vini hi pprojbita. Ontruzant għandha tinghata minn professjonist fil-kura tas-saħħa ippreparat biex jimmaniġġja anafilassi u kitt b'taġħmir għall-emergenza għandu jkun disponibbli. 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). Interruzzjoni jew tnaqqis tar-rata tal-infużjoni tista' tgħin tikkontrolla sintomi bħal dawn. L-infużjoni tista' titkompla meta s-sintomi jonqsu.

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

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-formulazzjoni għall-ġhoti fil-vini ta' Ontruzant qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabbiltà

Sabiex titjeb it-traċċabbiltà tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem 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).

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

Disfunzjoni kardijaka

Konsiderazzjonijiet generali

Pazjenti kkurati b'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 b'trastuzumab wahdu jew flimkien ma' paclitaxel jew docetaxel, speċjalment wara kimoterapija li fiha anthracycline (doxorubicin jew epirubicin). Dawn jistgħu jkunu minn moderati sa severi u kienu assoċjati ma' mewt (ara sezzjoni 4.8). Barra dan, għandu jkun hemm attenzjoni fil-kura ta' pazjenti b'riskju kardijaku miżjud, eż. pressjoni għolja, mard dokumentat tal-arterja koronarja, CHF, LVEF ta' <55%, xjuhija.

Kull min jista' jingħata kura b'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. Monitoraġġ jista' jgħin biex jiġu identifikati pazjenti li jiżviluppaw disfunzjoni tal-qalb. 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-aħhar 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'trastuzumab (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 tħassib dwar is-saħħa 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 jiġu 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 taħt 50%, il-kura għandha titwaqqaf għal ftit u għandha ssir valutazzjoni mill-ġdid ta' LVEF sa bejn wiehed u iehor 3 ġimgħat. Jekk l-LVEF ma jkunx tjebb 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 b'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 piviali marru għall-aħjar b'kura standard għal CHF li tikkonsisti minn inibitur tal-enzima li tittrasforma lill-angiotensin (ACE – angiotensin-converting enzyme) jew imblokkatur tar-riċettur ta' angiotensin (ARB - angiotensin receptor blocker) u imblokkatur tar-riċetturi beta. Il-maġġoranza tal-pazjenti b'sintomi kardijaċi u b'evidenza ta' benefiċċju kliniku ta' kura b'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 b'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 jseħħ 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 mijokardijaku (MI - myocardial infarction), angina 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 (pazjenti bi pressjoni għolja kkontrollata minn kura medika standard kienu eliġibbli), u effużjoni perikardjali emodinamika effettiva kienu esklużi mill-provi piviali awżiljarji u neo-awżiljari dwar EBC b'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 ingħata wara kimoterapija li fiha anthracycline meta mqabbel ma' għoti flimkien ma' kors ta' docetaxel u carboplatin li ma fihx anthracycline u kienet aktar evidenti meta trastuzumab ingħata flimkien ma' taxanes milli meta ingħata wara taxanes. Irrispettivament mill-kors użat, il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kardijaċi sintomatiċi seħħew 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 ngħataw trastuzumab flimkien ma' taxane wara terapija b'anthracycline meta mqabbel ma' madwar 1% fiż-żewġ gruppi ta' paragun (anthracycline flimkien ma' cyclophosphamide segwit minn taxane u taxane, carboplatin u trastuzumab).

Fatturi ta' riskju għall-avveniment kardijaku identifikati f'erba' studji awżiljari kbar inkludew età avvanzata (> 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

medicinali kontra l-pressjoni għolja. F'pazjenti li qed jirċievu trastuzumab wara li tkun kompluta kimoterapija awżiljarja, ir-riskju ta' disfunzjoni kardijaka kienet assoċjata ma' doża kumulattiva oġhla ta' anthracycline mogħti qabel il-bidu ta' trastuzumab u indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI - body mass index) ta' >25 kg/m².

Kura neoawżiljarja-awżiljarja

F'pazjenti b'EBC eligibbli għall-kura neoawżiljarja-awżiljarja, trastuzumab għandu jintuża fl-istess waqt ma' anthracyclines biss f'pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija qabel u biss b'korsijiet b'doża baxxa ta' anthracycline jiġifieri doži 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-ħtieġa ta' kimoterapija ċitotossika addizzjonali hija determinata skont fatturi individwali.

Esperjenza ta' għoti fl-istess waqt ta' trastuzumab ma' korsijiet b'doża baxxa ta' anthracycline bħalissa hija limitata prova MO16432.

Fil-prova piviali MO16432, trastuzumab ingħata 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 f'pazjenti b'età 'l fuq minn 65 sena hija limitata.

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

Kienu rrapportati IRRs serji għall-infużjoni ta' trastuzumab inkluż qtugħ ta' nifs, pressjoni baxxa, tħarħir, 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 jsehħu 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'analgēziku/antipiretiku bħal meperidine jew paracetamol, jew b'antistaminiku bħal diphenhydramine. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom fejqa 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 minħabba komplikazzjonijiet ta' tumur malinn avanzat u ta' mard ieħor fl-istess waqt jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' reazzjoni fatali għall-infużjoni. Għalhekk, dawn il-pazjenti m'għandhomx jiġu kkurati b'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 ġimġha wara infużjoni. F'okkażjonijiet rari ħafna, pazjenti kellhom il-bidu ta' sintomi ta' reazzjoni relatata mal-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 rrapportati bl-użu ta' trastuzumab wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Dawn l-avvenimenti xi kultant kienu fatali. Barra dan kienu rrapportati każijiet ta' mard tal-interstizju tal-pulmun inkluż infiltrati fil-pulmun, sindrome ta' distress respiratorju akut,

pnewmonja, pulmonite, effużjoni fil-plewra, distress respiratorju, edima pulmonari akuta, u insuffiċjenza respiratorja. Fatturi ta' riskju assoċjati ma' mard tal-interstizu tal-pulmuni jinkludu terapija qabel jew fl-istess waqt b'terapiji anti-neoplastiċi oħra magħrufa li huma assoċjati ma dan bħal taxanes, gemcitabine, vinorelbine u terapija ta' radjazzjoni. Dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu bħala parti minn reazzjoni relatata mal-infużjoni jew jistgħu jseħħu aktar tard. Pazjenti li jkollhom qtugħ ta' nifs waqt li mistrieħa minhabba komplikazzjonijiet ta' tumor malinn avanzat u ta' mard ieħor fl-istess waqt jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' avvenimenti pulmonari. Għalhekk, dawn il-pazjenti m'għandhomx jiġu kkurati b'trastuzumab (ara sezzjoni 4.3). Għandu jkun hemm kawtela għall-pulmonite, speċjalment f'pazjenti li qed jiġu kkurati b'taxanes fl-istess waqt.

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

Dejta 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 bħala infużjoni ġol-vini segwita minn infużjoni ta' 6 mg/kg q3w (darba kull 3 ġimgħat) jew 2 mg/kg q1w (darba f'ġimgħa), rispettivament). Madankollu, trastuzumab jista' jgħolli l-esponiment globali ta' metabolit wieħed ta' doxorubicin, (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone, D7D). Il-bioattività ta' D7D u l-impatt kliniku tal-elevazzjoni ta' dan il-metabolit ma kinux ċari.

Dejta minn studju JP16003, studju bi grupp wieħed ta' trastuzumab (doża għolja tal-bidu ta' 4 mg/kg bħala infużjoni ġol-vini u infużjoni ta' 2 mg/kg kull ġimgħa) u docetaxel (60 mg/m² bħala infużjoni 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 twettaq fuq pazjenti rġiel u nisa Ġappuniżi b'kanċer avanzat tal-istonku biex jistudja l-farmakokinetika ta' capecitabine u cisplatin meta jintużaw ma' jew mingħajr trastuzumab. Ir-riżultati ta' dan is-sottostudju jissuggerixxu 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 nnifsu wera konċentrazzjonijiet oġħla u half-life itwal meta kkombinat ma' trastuzumab. Id-dejta 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.

Dejta 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 bħala infużjoni ġol-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 b'trastuzumab flimkien ma' paclitaxel u żewġ studji ta' Fażi II li fihom trastuzumab ingħata bħala monoterapija (W016229 u MO16982), f'nisa b'MBC pożittiv għal HER2 jindika li l-inqas konċentrazzjonijiet individwali u medji fis-serum ta' trastuzumab varjaw fi hdan u bejn l-istudji iżda ma kien hemm l-ebda effett ċar tal-għoti flimkien ta'

paclitaxel fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab. Paragon ta' dejta PK dwar trastuzumab minn Studju M77004 fejn nisa b'MBC pozittiv għal HER2 kienu kkurati b'trastuzumab, paclitaxel u doxorubicin fl-istess waqt ma' dejta PK dwar trastuzumab fi studji fejn trastuzumab inghata bhala monoterapija (H0649g) jew flimkien ma' anthracycline u cyclophosphamide jew paclitaxel (H0648g), ma jissuggerixxi l-ebda effett ta' doxorubicin u paclitaxel fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab.

Dejta 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 jorġu tqal

Nisa li jistgħu jorġu tqal għandhom jiġu avzati biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura b'trastuzumab u għal 7 xhur wara t-tmiem tal-kura (ara sezzjoni 5.2).

Tqala

Twettqu studji dwar ir-riproduzzjoni f'xadini Cynomolgus b'dozi sa 25 darba aktar mid-doża ta' manteniment ta' kull ġimgħa għall-bnedmin, ta' 2 mg/kg ta' formulazzjoni għall-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. Mhuwiex 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 rċevew trastuzumab. Nisa li jorġu tqal għandhom jiġu avzati dwar il-possibbiltà ta' ħsara lill-fetu. Jekk mara tqala tiġi kkurata b'trastuzumab, jew jekk pazjenta toħroġ tqala waqt li tkun qed tirċievi trastuzumab jew fi żmien 7 xhur wara l-aħħar doża ta' trastuzumab, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-viċin minn grupp multidixxiplinari.

Treddigh

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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

Lista tabulata ta' avvenimenti avversi

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-dejta disponibbli). F' kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Ippeżentati 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 b' trastuzumab fil-vini bħala monoterapija jew flimkien ma' kimoterapija fi provi kliniċi piviali (N=8386) u wara t-tqegħid fis-suq

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni	Komuni ħafna
	Nażofaringite	Komuni ħafna
	Sepsi newtrogenika	Komuni
	Ċistite	Komuni
	Herpes zoster	Komuni
	Influenza	Komuni
	Sinožite	Komuni
	Infezzjoni fil-ġilda	Komuni
	Rinite	Komuni
	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq	Komuni
	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Komuni
	Irsipla	Komuni
	Ċellulite	Komuni
	Faringite	Komuni
Sepsi	Mhux komuni	
Neoplażmi beninni, malinnii dawk mhux speċifikati (inkluż 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 ħafna
	Anemija	Komuni ħafna
	Newtrogenija	Komuni ħafna
	Tnaqqis fl-ġhadd ta' celluli bojod fid-demem/lewkopenija	Komuni ħafna
	Tromboċitopenija	Komuni ħafna
	Ipoprotrombinemija	Mhux magħruf
	Tromboċitopenija immuni	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva	Komuni

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
	+Reazzjoni anafilattika	Mhux maghruf
	+Xokk anafilattiku	Mhux maghruf
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fil-piż/Telf ta' piż	Komuni hafna
	Anoreksja	Komuni hafna
	Sindrome ta' lisi tat-tumur	Mhux maghruf
	Iperkalimja	Mhux maghruf
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqaq	Komuni hafna
	Ansjetà	Komuni
	Depressjoni	Komuni
	Hsiebijiet mhux tas-soltu	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	¹ Roghda	Komuni hafna
	Sturdament	Komuni hafna
	Ugħigh ta' ras	Komuni hafna
	Parasteżija	Komuni hafna
	Disgħewżja	Komuni hafna
	Newropatija periferali	Komuni
	Ipertonija	Komuni
	Nghas	Komuni
	Atassja	Komuni
	Paresi	Rari
	Edima fil-mohħ	Mhux maghruf
Disturbi fl-ghajnejn	Konguntivite	Komuni hafna
	Żieda fid-dmugh	Komuni hafna
	Għajn tinħass xotta	Komuni
	Papilloedima	Mhux maghruf
	Emorraġija fir-retina	Mhux maghruf
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Telf ta' Smigh	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	¹ Tnaqqis fil-pessjoni	Komuni hafna
	¹ Żieda fil-pessjoni	Komuni hafna
	¹ Tahbit tal-qalb irregolari	Komuni hafna
	¹ Palpitazzjoni	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
	Effużjoni fil-perikardju	Mhux komuni
	Xokk kardjoġeniku	Mhux maghruf
	Perikardite	Mhux maghruf
	Bradikardija	Mhux maghruf
	Preżenza tar-ritmu gallop	Mhux maghruf
Disturbi vaskulari	Fawra	Komuni hafna
	⁺¹ Pressjoni baxxa	Komuni
	Važodilatazzjoni	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	⁺¹ Tharħir	Komuni hafna
	+Qtugh ta' nifs	Komuni hafna
	Soghla	Komuni hafna
	Epistassi	Komuni hafna
	Rinoreja	Komuni hafna
	+Pulmonite	Komuni
	Ażżma	Komuni
	Disturb fil-pulmun	Komuni

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
	+Effużjoni fil-plewra	Komuni
	Pulmonite	Rari
	+Fibrozi pulmonari	Mhux magħruf
	+Distress respiratorju	Mhux magħruf
	+Insuffiċjenza respiratorja	Mhux magħruf
	+Infiltrati fil-pulmun	Mhux magħruf
	+Edima pulmonari akuta	Mhux magħruf
	+Sindrome ta' distress respiratorju akut	Mhux magħruf
	+Bronkospazmu	Mhux magħruf
	+Ipoġja	Mhux magħruf
	+Tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossiġnu	Mhux magħruf
	Edema fil-laringi	Mhux magħruf
	Ortopnija	Mhux magħruf
	Edima fil-pulmun	Mhux magħruf
	Marda tal-interstizzju tal-pulmun	Mhux magħruf
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni ħafna
	Rimettar	Komuni ħafna
	Tqalligh	Komuni ħafna
	¹ Nefha fix-xufftejn	Komuni ħafna
	Ugħigh addominali	Komuni ħafna
	Dispepsja	Komuni ħafna
	Stitikezza	Komuni ħafna
	Stomatite	Komuni ħafna
	Murliti	Komuni
	Halq xott	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Ħsara fiċ-ċelluli tal-fwied	Komuni
	Epatite	Komuni
	Ugħigh fil-fwied	Komuni
	Suffejra	Rari
	Insuffiċjenza tal-fwied	Mhux magħruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Eritema	Komuni ħafna
	Raxx	Komuni ħafna
	¹ Nefha fil-wiċċ	Komuni ħafna
	Alopecja	Komuni ħafna
	Disturb fid-dwiefer	Komuni ħafna
	Sindrome ta' eritrodisastezija palmari-plantari	Komuni ħafna
	Akne	Komuni
	Ġilda xotta	Komuni
	Eċċimosi	Komuni
	Għaraq eċċessiv	Komuni
	Raxx makulopapulari	Komuni
	Ħakk	Komuni
	Onikoklaži	Komuni
	Dermatite	Komuni
	Urtikarja	Mhux komuni
	Angjoedima	Mhux magħruf
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja	Komuni ħafna
	¹ Ebusija fil-muskoli	Komuni ħafna
	Mijalġja	Komuni ħafna
	Artrite	Komuni
	Ugħigh fid-dahar	Komuni
	Ugħigh fl-għadam	Komuni

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
	Spažmi fil-muskoli	Komuni
	Ugħigh fl-għonq	Komuni
	Ugħigh fl-estremitàjiet	Komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	Disturb fil-kliewi	Komuni
	Glomerulonefrite membranza	Mhux magħruf
	Glomerulonefropatija	Mhux magħruf
	Insuffiċjenza tal-kliewi	Mhux magħruf
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħħlas u wara l-ħħlas	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 ħafna
	Ugħigh fis-sider	Komuni ħafna
	Sirdat	Komuni ħafna
	Għeja	Komuni ħafna
	Sintomi li jixbħu l-influwenza	Komuni ħafna
	Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni	Komuni ħafna
	Ugħigh	Komuni ħafna
	Deni	Komuni ħafna
	Infjammazzjoni tal-mukuża	Komuni ħafna
	Edima periferali	Komuni ħafna
	Thossok ma tiflahx	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-infuzjoni. Mhux disponibbli persentaġġi speċifiċi għal dawn.

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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 wiehed ikun mindud, žieda fis-sogħla, edima pulmonari, gallop S3, jew porzjon imbuttat 'il barra mill-ventriklju imnaqqsa, ikunu osservati f'pazjenti kkurati b'trastuzumab (ara sezzjoni 4.4).

Fi 3 provi kliniċi piviali b'trastuzumab mogħti b'mod awżiljarju flimkien ma' kimoterapija, l-inċidenza ta' disfunzjoni kardijaka ta' grad 3/4 (b'mod speċifiku Insuffiċjenza Kongestiva tal-Qalb sintomatika) kienet simili f'pazjenti li ngħataw kimoterapija waħedha (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 b'trastuzumab għal sena waħda kienet ta' 0.8%, u r-rata ta' disfunzjoni hafifa tal-ventrikolu tax-xellug bis-sintomi u bla sintomi kienet ta' 4.6%.

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

Fil-provi pivali dwar metastasi b'trastuzumab fil-vini, l-inċidenza ta' disfunzjoni kardijaka varjat bejn 9% u 12% meta dan kien ikkombinat ma' paclitaxel meta mqabbla ma' 1% - 4% għal paclitaxel waħdu. Għall-monoterapja, ir-rata kienet ta' 6%-9%. L-ogħla rata ta' disfunzjoni kardijaka dehret f'pazjenti li kienu qed jirċievu trastuzumab flimkien ma' anthracycline/cyclophosphamide (27%), ukienet 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 jixbhu allergija u sensittività eċċessiva

Huwa stmat li madwar 40% tal-pazjenti kkurati b'trastuzumab ikollhom xi forma ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni. Madankollu, il-maġġoranza tar-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma ta' intensità hafifa sa moderata (sistema ta' gradazzjoni NCI-CTC) u għandhom tendenza li jseħħu aktar kmieni waqt 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, tharhir, bronkospazmu, takikardja, saturazzjoni ta' ossiġnu mnaqqsa, distress respiratorju, raxx, tqalligh, rimettar, u uġiġh 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' kimoterapja jew bhala monoterapja.

Reazzjonijiet anafilattici 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' newtopenijajista' jiżdied xi ftit meta trastuzumab jingħata flimkien ma' docetaxel wara terapja b'anthracycline.

Avvenimenti pulmonari

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

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.

Immunoġeniċità

Fl-istudju (BO2227) neoawżiljarju-awżiljarju ta' EBC, waqt segwitu medjan li jaqbeż 70 xahar, 10.1 % (30/296) tal-pazjenti kkurati b'trastuzumab fil-vini żviluppaw antikorpi kontra trastuzumab. Antikorpi newtralizzanti kontra trastuzumab kienu osservati f'kampjuni ta' wara l-linja bażi fi 2 minn 30 pazjent fil-grupp ta' trastuzumab fil-vini.

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx esperjenza ta' doża eċċessiva fi provi kliniċi fil-bnedmin. Doži singoli ta' trastuzumab 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: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L01XC03 L01XC03

Ontruzant 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 jgħamlux ammont eċċessiv ta' HER2. Id-dominju ekstraċellulari tar-riċettur (ECD, p105 - extracellular domain, p105) jista' jmur fid-demmi u jitkejjel f'kampjuni tas-serum.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Trastuzumab jeħel b'affinità u speċifiċità għolja mas-sotto-dominju IV, regjun juxta-membranu tad-dominju ekstraċellulari ta' HER2. Twahħil 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 ta' ċelluli umani tat-tumur li jagħmlu ammont eċċessiv ta' HER2. Barra minn hekk, trastuzumab huwa medjatur qawwi ta' ċitotossiċità 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 jaqsmu ammont żejjed ta' HER2 jew għandhom amplifikazzjoni tal-gene HER2 kif determinat minn analiżi preċiż u ġġustifikat. Espressjoni żejda ta' HER2 għandha tiġi osservata permezz ta' analiżi bbażata fuq immunoistokimika (IHC - immunohistochemistry) ta' blokki fissi tat-tumur (ara sezzjoni 4.4). Amplifikazzjoni tal-gene HER2 għandha tiġi osservata permezz ta' fluorescence *in situ* hybridisation (FISH) jew chromogenic *in situ* hybridisation (CISH) ta' blokki fissi tat-tumur. Il-pazjenti huma eligibbli għall-kura b'trastuzumab 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 imniżżel 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	Ambigwu
3+	Tebgħa kompluta qawwija fil-membrana osservata f'>10% taċ-ċelluli tat-tumur.	Pożittiv

B'mod ġenerali, it-test FISH huwa kkunsidrat pożittiv jekk il-proporzjon tan-numru ta' kopji tal-gene HER2 f'kull ċellula tat-tumur u n-numru ta' kopji ta' kromosoma 17 huwa akbar minn jew ugwali għal 2, jew jekk hemm aktar minn 4 kopji tal-gene HER2 f'kull ċellula tat-tumur jekk kromosoma 17 ma 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 uffċjali 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 teknoloġija SISH hija rakkomandata biex tippermetti l-valutazzjoni parallella tal-

istoloġija u l-morfoloġija tat-tumur. Sabiex tiġi assigurata ġustifikazzjoni tal-proċeduri tal-ittejtjar u l-ġenerazzjoni ta' riżultati preċiżi u li jistgħu jiġu riprodotti, ittejtjar 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-ittejtjar 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 għallhekk kienu nkluzi 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.

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

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

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

Punteġġ	Il-dehra tat-tbajja tal-kampjun kirurġiku	Il-dehra tat-tbajja tal-kampjun tal-bijopsija	Valutazzjoni tal-espressjoni żejda ta' HER2
0	L-ebda reattività jew reattività fil-membrana f' <10% ta' ċelluli tat-tumur	L-ebda reattività jew reattività fil-membrana fl-ebda ċellula tat-tumur	Negattiv
1+	Reattività hafifa/bil-kemm osservata fil-membrana f' ≥10 % ta' ċelluli tat-tumur; iċ-ċelluli huma reattivi f'parti biss tal-membrana tagħhom	Massa ta' ċelluli tat-tumurb' reattività hafifa/bil-kemm osservata fil-membrana mingħajr ma jingħata kas tal-persentaġġ ta' ċelluli tat-tumur imtebba'	Negattiv
2+	Reattività hafifa sa moderata, kompluta, bażolaterali jew laterali fil-membrana f' ≥10 % ta' ċelluli tat-tumur	Massa ta' ċelluli tat-tumurb' reattività hafifa sa moderata, kompluta, bażolaterali jew laterali fil-membrana mingħajr ma jingħata kas tal-persentaġġ ta' ċelluli tat-tumur imtebba'	Ambigwu
3+	Reattività qawwija, kompluta, bażolaterali jew laterali fil-membrana f' ≥10% ta' ċelluli tat-tumur.	Massa ta' ċelluli tat-tumurb' 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/m² mogħti bħala infużjoni fuq medda ta' 3 sigħat) bi jew mingħajr trastuzumab. Fil-prova piviali ta' docetaxel (100 mg/m² 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 b'trastuzumab sal-progressjoni tal-marda.

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

It-test użat biex titkejjel l-espressjoni żejda ta' HER2 sabiex jiġu determinati l-pazjenti 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-gurdien 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 daww b'tebgħat 0 jew 1+ kienu esklużi. Aktar minn 70% tal-pazjenti rreġistrati wrew espressjoni żejda ta' 3+. Id-dejta tindika li effetti tajbin kienu akbar fost daww il-pazjenti b'livelli oġhla 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 ġimgħa 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' docetaxel ² N=68	Paclitaxel ² N=77	Trastuzumab u docetaxel ³ N=92	Docetaxel ³ N=94
Rata ta' Rispons (95%CI)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Tul Medjan tar-rispons (xhur)	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: sotto-sett ta' pazjenti IHC3+
2. Studju H0648g: sotto-sett ta' pazjenti IHC3+
3. Studju M77001: Sett shiħ ta' analaži (intenzjoni li tikkura), riżultati ta' 24 xahar

Kura kombinata b' 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-hin biex ikun hemm rispons u kemm idum ir-rispons ma setghetx tigi mkejla differenza bejn il-gruppi. Is-sopravivenza 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 waħdu inqalbu għall-kors li kien fih trastuzumab wara progressjoni tal-marda.

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

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

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

Parametru	Monoterapija		Terapija kombinata	
	Trastuzumab ¹ N=105	Trastuzumab ² N=72	Trastuzumab flimkien ma' docetaxel ³ N=32	Trastuzumab flimkien 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 smat 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, 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 b’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)

Kanċer bikri tas-sider huwa definit bħala karċinoma primarja, invasiva, mhix metastatika tas-sider. Fl-ambjent ta’ trattament awżiljarju, trastuzumab kien investigat f’4 provi kbar, b’aktar minn ċentru wieħed u randomised:

- Studju BO16348 kien maħsub biex iqqabbel kura b’trastuzumab kull tliet ġimgħat għal sena u sentejn ma’ osservazzjonijiet f’pazjenti b’EBC pożittiv għal HER2 wara kirurgija, kimoterapija stabbilita u radjoterapija (jekk applikabbli). Barra dan, sar paragon ta’ kura b’trastuzumab għal sentejn kontra kura b’trastuzumab għal sena. Pazjenti assenjati biex jirċievu trastuzumab, ingħataw doża oġhla tal-bidu ta’ 8 mg/kg, segwita minn 6 mg/kg kull tliet ġimgħat għal sena jew għal sentejn.
- L-istudju NSABP B-31 u NCCTG N9831 li jinkludu l-analiżi kongunta kienu maħsuba biex jinvestigaw l-utilità klinika li kura b’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 kirurgija.
- L-istudju BCIRG 006 kien maħsub biex jinvestiga l-kombinazzjoni ta’ kura b’trastuzumab flimkien ma’ docetaxel wara kimoterapija AC jew flimkien ma’ docetaxel u carboplatin f’pazjenti b’EBC pożittiv għal HER2 wara kirurgija.

Fil-prova HERA (HERceptin Adjuvant) kanċer bikri tas-sider 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 ċm.

Fl-analiżi 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 ċm u negattiv għal ER jew daqs tat-tumur ta’ > 2 ċm, irrispettivament mill-istat tal-ormoni).

Fl-istudju BCIRG 006, EBC pożittiv għal HER2 kien definit bħala pożittiv għall-glandoli limfatiċi jew pazjenti negattivi għall-glandoli b’riskju għoli bl-ebda (pN0) involviment tal-glandoli limfatiċi, u mill-inqas wieħed mill-fatturi li ġejjin: daqs tat-tumur akbar minn 2 ċm, negattivi għar-riċetturi tal-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 il-marda				
- Numru ta' pazjenti bl-avveniment	219 (12.9%)	127 (7.5%)	570 (33.6%)	471 (27.7%)
- Numru ta' pazjenti mingħajr l-avveniment	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	
Sopravivenza globali (xhur)				
- 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 wahda kontra osservazzjoni laħaq il-konfin statistiku definit minn qabel

Analizi finali (inkluz 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 wahda ta' trastuzumab kontra osservazzjoni. Wara segwitu medjan ta' 12-il xahar, il-proporzjon ta' periklu (HR - hazard ratio) għas-sopravivenza mingħajr il-marda (DFS - disease free survival) kien ta' 0.54 (CI ta' 95% 0.44, 0.67) li huwa definit bħala 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 b'trastuzumab.

Twettqet analizi finali wara segwitu medjan ta' 8 snin, li wriet li kura ta' sena wahda b'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 wahda b'trastuzumab.

F'din l-analizi finali, estensjoni tal-kura b'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, b'doża ta' 60 mg/m², mogħti kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli.
- cyclophosphamide fil-vini, b'doża ta' 600 mg/m² fuq medda ta' 30 minuta, mogħti kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli.

Paclitaxel, flimkien ma' trastuzumab, ingħata kif ġej:

- paclitaxel fil-vini – 80 mg/m² bħala infużjoni kontinwa fil-vini, mogħti kull ġimgħa għal 12-il ġimgħa.
- jew
- paclitaxel fil-vini 175 mg/m² bħala infużjoni kontinwa fil-vini, mogħti kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli (l-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu).

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-analizi kongunta tal-provi NSABP B-31 u NCCTG 9831 fil-hin tal-analizi definittiva ta' DFS* huma miġbura fil-qosor f'Tabella 7. It-tul medjan ta' segwitu kien ta' 1.8 snin għall-pazjenti fil-grupp ta' AC→P u ta' sentejn għall-pazjenti fil-grupp ta' AC→PH.

Tabella 7: Sommarju ta' riżultati tal-effikaċja mill-analizi kongunta tal-provi NSABP B-31 u NCCTG N9831 fil-hin tal-analizi 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 il-marda Numru ta' pazjenti bl-avveniment (%)	261 (15.5)	133 (8.0)	0.48 (0.39, 0.59) p<0.0001
Metastasi Numru ta' pazjenti bl-avveniment	193 (11.5)	96 (5.7)	0.47 (0.37, 0.60) p<0.0001
Mewt (avveniment OS): Numru ta' pazjenti bl-avveniment	92 (5.5)	62 (3.7)	0.67 (0.48, 0.92) p=0.014**

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

* F'tul ta' 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 qabiżx 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-perjodu li sar aġġornament tas-sigurtà wara tul ta' żmien medjan ta' segwitu ta 3.5-3.8 sena analiżi tad-DFS terġa' tikkonferma d-daqs tal-benefiċċju kif muri fl-analiżi definittiva tad-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 seħħew 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 bħala 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 taħt:

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

Parametru	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	Valur p kontraAC→P	Proporzjon ta' periklu kontra AC→P(CI ta' 95%)
Mewt (avveniment ta' OS): Numru ta' pazjenti bl- avveniment (%)	418 (20.6%)	289 (14.2%)	<0.0001	0.64 (0.550.74)

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

Analiżi ta' DFS twettqet ukoll fl-analiżi finali ta' OS mill-analiżi kongunta tal-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831. Ir-riżultati aġġornati tal-analiżi ta' DFS (HR stratifikat = 0.61; CI ta' 95% [0.54, 0.69]) urew benefiċċju ta' DFS simili meta mqabbla mal-analiżi 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 inġhata flimkien ma' docetaxel, wara kimoterapija b'AC (AC→DH) jew flimkien ma' docetaxel u carboplatin (DCarbH).

Docetaxel inġhata kif ġej:

- docetaxel fil-vini – 100 mg/m² bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' siegħa, mogħti kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli (f'ġurnata 2 tal-ewwel ċiklu ta' docetaxel, wara dan fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu sussegwenti)

jew

- docetaxel fil-vina - 75 mg/m² bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' siegħa, mogħti kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli (f'ġurnata 2 tal-ewwel ċiklu, wara dan fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu sussegwenti)

li kien segwit minn:

- carboplatin – b'AUC mmirata=6 mg/mL/min mogħti permezz ta' infużjoni fil-vini fuq medda ta' 30-60 minuta ripetut kull 3 ġimgħat għal total ta' sitt ċikli

Trastuzumab inġhata kull ġimgħa flimkien ma' kimoterapija u wara dan kull 3 ġimgħat għal total ta' 52 ġimgħa.

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

Tabella 9 Sommarju tal-Analizi tal-Effikaċja ta' BCIRG 006 AC→D kontra AC→DH

Parametru	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Proporzjon ta' periklu kontra AC→D(CI ta' 95%) valur p
Sopravivenza mingħajr il-marda 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 ta' OS): Numru ta' pazjenti bl-avveniment	80	49	0.58 (0.40, 0.83) p=0.0024

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

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

Parametru	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Proporzjon ta' periklu kontra AC→D(CI ta' 95%)
Sopravivenza mingħajr marda Numru ta' pazjenti bl-avveniment	195	145	0.67 (0.54, 0.83) p=0.0003
Metastasi Numru ta' pazjenti bl-avveniment	144	103	0.65 (0.50, 0.84) p=0.0008
Mewt (avveniment ta' 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 ta' 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); proporzjoni ta' periklu 0.97, 95% CI [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 BCIRG 006 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)
Analiżi tal-effikaċja primarja Proporzjonijiet ta' periklu 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
Analiżi tal-effikaċja ta' segwitu fit-tul** Proporzjonijiet ta' periklu 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
Analiżi esploratorja post-hoc b'DFS u avvenimenti sintomatiċi kardijaċi Segwitu fit-tul** proporzjonijiet ta' periklu (CI ta' 95 %)	0.67 (0.60, 0.75)	0.77 (0.66, 0.90)	0.77 (0.66, 0.90)

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

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

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

Kanċer bikri tas-sider (ambjent neoawżiljarju-awżiljarju)

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

F'ambjent ta' trattament neoawżiljarju-awżiljarju, l-istudju MO16432, prova randomized b'aktar minn ċentru wiehed, kienet 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 ġimgħat) ingħata flimkien ma' 10 ċikli ta' kimoterapija neoawżiljarja

kif ġej:

- Doxorubicin 60 mg/m² u paclitaxel 150 mg/m², mogħtija darba kull 3 ġimgħat għal 3 ċikli, li kien segwit minn
 - Paclitaxel 175 mg/m² mogħti darba kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli,

li kien segwit minn:

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

li 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			Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95 %)
Numru ta' pazjenti bl-avveniment	46	59	0.65 (0.44, 0.96) p=0.0275
Rispons patoloġiku kompluttotali* (CI ta' 95 %)	40% (31.0, 49.6)	20.7% (13.7, 29.2)	p=0.0014
Sopravivenza totali			Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95 %)
Numru ta' pazjenti bl-avveniment	22	33	0.59 (0.35, 1.02) p=0.0555

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

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

Kanċer metastatiku tal-istonku

Trastuzumab kien investigat fi prova 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 ġimghat għal 6 ċikli (fil-għaxija tal-ewwel ġurnata sa fil-għodu 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 ġimghat għal 6 ċikli (granet 1 sa 5 ta' kull ċiklu)

It-tnejn ingħataw ma':

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

Ir-riżultati ta' l-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 (95% CI)	valur p
Sopravivenza globali, xhurmedjana	11.1	13.8	0.74 (0.60-0.91)	0.0046
Sopravivenza mingħajrprogressjoni 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' periklu

Il-pazjenti li ddaħhlu fil-prova kellhom adenokarcinoma tal-istonku jew tal-passaġġ gastro-esofagali pozittiva għal HER2, li ma setgħetx tiġi operata, avanzata lokalment jew rikorrenti u/jew metastatika li ma kinitx ikkurata qabel jew li ma rrispondietx għal terapija li tikkura ġew irregistrati fil-prova. 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 mienu: 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 pozittivi tal-kura huma limitati biex jolqtu tumuri b'livelli oġhla tal-proteina HER2 (IHC2+/FISH+ jew IHC3+). Is-sopravivenza globali medjana għall-grupp b'espressjoni għolja ta' HER2 kienet ta' 11.8 xhur kontra 16-il xhur, HR 0.65 (CI ta' 95% 0.51-0.83) u is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta' 5.5 xhur kontra 7.6 xhur, HR 0.64 (CI ta' 95% 0.51-0.79) għal FP kontra FP + H, rispettivament. Għas-sopravivenza globali, HR kien ta' 0.75 (CI ta' 95% 0.51-1.11) fil-grupp ta' IHC2+/FISH+ u HR kien ta' 0.58 (CI ta' 95% 0.41-0.81) fil-grupp ta' IHC3+/FISH+.

F'analisi esploratorja tas-sottogrupperi 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 avanzata lokalment [HR 1.20 (CI ta' 95 % 0.29-4.97)].

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' trastuzumab kienet evalwata f'analisi ta' mudell tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni bl-użu ta' dejta miġbura minn 1,582 individwu, fosthom pazjenti b'MBC, EBC, AGC (advanced gastric cancer, kanċer gastriku avanzat) jew tipi oħra ta' tumuri pozittivi għal HER2, u voluntiera f'saħħithom, fi 18-il prova ta' Fażi I, II u III li kienu qed jirċievu trastuzumab permezz ta' infużjoni ġol-vini. 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 wiehed ma jistax jasal għall-valur kostanti tal-half-life ta' trastuzumab. $t_{1/2}$ tonqos b'konċentrazzjonijiet aktar baxxi fi ħdan intervall ta' dożaġġ (ara Tabella 16). Pazjenti b'MBC u EBC kellhom parametri PK (eż. tneħħija (CL - clearance), volum tal-kompartiment ċentrali (V_c - central compartment volume)) u esponimenti fi stat fess imbassra 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}) u ta' 8.92 $\mu\text{g/mL}$ għall-kostanti ta' Michaelis-Menten (K_m) 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-gisem, aspartate aminotransferase fis-serum u albumina kienu identifikati bħala kovarjabbli statistikament sinifikanti li jaffettwaw l-esponiment għal trastuzumab. Madankollu, id-daqs tal-effett ta' dawn il-kovarjabbli fuq l-esponiment għal trastuzumab 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' infużjoni ġol-vini ta' trastuzumab f'pazjenti b'MBC, EBC u AGC

Kors	Tip ta' tumor primarju	N	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-21\text{jum}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{jum/mL}$)
8mg/kg + 6mg/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)
4mg/kg + 2mg/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 fl-istat fiss (medjan b'5 - 95 percentiles) għal korsijiet ta' dożaġġ ta' infużjoni ġol-vini ta' trastuzumab f'pazjenti b'MBC, EBC u AGC

Kors	Tip ta' tumor primarju	N	$C_{min,ss}^*$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}^{**}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{ss, 0-21\text{jum}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{jum/mL}$)	Żmien sa stat fiss*** (ġimgha)
8mg/kg + 6mg/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
4mg/kg + 2mg/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-parametri PK tal-popolazzjoni fl-istat fiss għal korsijiet ta' dożaġġ ta' infużjoni ġol-vini ta' trastuzumab 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 $C_{max,ss}$ to $C_{min,ss}$ (jum)
8mg/kg + 6mg/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
4mg/kg + 2mg/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 jilhqu konċentrazzjonijiet li huma $<1 \mu\text{g/mL}$ (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 issuggeriet li pazjenti b'livell ogħla ta' shed HER2-ECD kellhom tneħhija mhux lineari aktar malajr (K_{maktar} baxxa) ($P < 0.001$). Kien hemm korrelazzjoni bejn shed antigen u l-livelli SGOT/AST; parti mill-impatt ta' shed antigen fuq it-tneħhija jista' jkun spjegat minn livelli ta' SGOT/AST.

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6. Lista ta' eċċipjenti

L-histidine hydrochloride monohydrate
L-histidine
 α, α -trehalose dihydrate
polysorbate 20

6.2 Inkompatibiltajiet

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

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħa: 4 snin.

Rikostituzzjoni u dilwizzjoni asettika:

Wara r-rikostituzzjoni asettika b' ilma għall-injezzjoni sterili, l-istabbiltà kimika u fiżika tas-soluzzjoni rikostitwita għet murija għal 7 jum f' temperatura ta' 2°C-8°C.

Wara dilwizzjoni asettika f' boroż tal-polyvinylchloride, polyethylene jew polypropylene li fihom soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride, l-istabbiltà kimika u fiżika ta' Ontruzant għet murija għal perjodu sa 30 jum f' temperatura ta' 2°C-8°C, u 24 siegħa f' temperaturi li ma jaqbūx 30°C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni rikostitwita u s-soluzzjoni għall-infuzjoni ta' Ontruzant għandhom jintużaw immedjatament. Jekk ma tiġix użata immedjatament, iż-żmien u l-kondizzjonijiet ta' hażna qabel l-użu u ta' kemm iddum tajba għall-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah, u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f' temperatura ta' 2°C sa 8°C, sakemm ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ma jkunux twettqu taht kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahžen fi frigg (2°C-8°C).

Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-friża.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna tal-prodott mediċinali miftuħ, ara sezzjoni 6.3 u 6.6.

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

Ontruzant 150 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

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

Kull kartuna jkun fiha kunjett wiehed.

Ontruzant 420 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Kunjett ta' 40 mL magħmul minn ħgieg ċar tip I b' tapp tal-gomma butyl laminat b' kisja ta' fluoro-resin li fih 420 mg ta' trastuzumab.

Kull kartuna jkun fiha kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Ontruzant IV huwa pprovdut f' kunjetti sterili, mingħajr preservattivi, mhux piroġeniċi, li jintużaw darba biss.

Għandha tintuża teknika asettika adattata għall-proċeduri ta' rikostituzzjoni u dilwizzjoni. Għandu jkun hemm attenzjoni biex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjonijiet ippreparati. Billi l-prodott mediċinali ma fih l-ebda preservattiv kontra l-mikrobi jew sustanzi batterjostatiċi, għandha tiġi osservata teknika asettika.

Preparazzjoni, immaniġġjar u hażna asettiċi:

Waqt li tkun qed tiġi ppreparata l-infuzjoni għandu jiġi żgurat immaniġġjar asettiku. Il-preparazzjoni għandha:

- titwettaq taht kondizzjonijiet asettiċi minn haddiema mħarrġa skont ir-regoli ta' Prattika tajba b' mod speċjali fir-rigward tal-preparazzjoni asettika tal-prodotti parenterali.

- tiġi ppreparata f'kabinett ta' fluss laminari jew armarju tas-sigurtà bijoloġika bl-użu tal-prekawzjonijiet standard għall-immaniġġjar sikur ta' sustanzi għall-użu fil-vini.
- tkun segwita minn hażna adegwata tas-soluzzjoni ppreparata għal infużjoni fil-vini biex jiġi żgurat li l-kondizzjonijiet asettivi jinżammu.

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

Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-friża.

Ontruzant 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

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

Dan jagħti 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.

Ontruzant 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

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

Dan jagħti 21 mL ta' soluzzjoni għall-użu ta' darba, li fiha madwar 21 mg/mL ta' trastuzumab, b'pH ta' madwar 6.0. Volum ta' 5% aktar jiżgura li d-doża mmarkata ta' 420 mg tkun tista' tittella' minn kull kunjett.

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

Struzzjonijiet għar-rikostituzzjoni asettika:

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

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

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

Instruzzjonijiet għad-dilwizzjoni asettika tas-soluzzjoni rikostitwita

Ikkalkula l-volum ta' soluzzjoni meħtieġ:

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

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

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

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

Il-ammont xieraq ta' soluzzjoni għandu jittella' mill-kunjett u jiżdied ma' borża tal-infuzjoni li fiha 250 mL ta' soluzzjoni ta' 0.9% Sodium chloride. Tużax ma' soluzzjonijiet li fihom il-glukosju (ara sezzjoni 6.2). Il-borża għandha tinqaleb bil-mod rasha 'l isfel sabiex tithallat is-soluzzjoni filwaqt li tiġi evitata r-ragħwa.

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

Ma ġew osservati l-ebda inkompatibilitajiet bejn Ontruzant u boroż tal-polyvinylchloride, tal-polyethylene jew tal-polypropylene.

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

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

EU/1/17/1241/001
EU/1/17/1241/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Novembru 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

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

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, DK-3400
Id-Danimarka

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

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, DK-3400
Id-Danimarka

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

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

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

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

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-
AWTORIZ FIS-SUQ**

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

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

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU
MINGHAJR PERIKLU 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 pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal

informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (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

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti:
L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, α,α -trehalose dihydrate, polysorbate 20.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
L-Olanda

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

EU/1/17/1241/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ontruzant 150 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
trastuzumab
Użu għal ġol-vini biss

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti:
L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, α,α -trehalose dihydrate, polysorbate 20.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
L-Olanda

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

EU/1/17/1241/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ontruzant 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
trastuzumab
Użu għal ġol-vini biss

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

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

Ontruzant 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Ontruzant 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 jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Ontruzant u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ontruzant
3. Kif għandek tuża Ontruzant
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ontruzant
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Ontruzant u għalxiex jintuża

Ontruzant fih is-sustanza attiva trastuzumab, li huwa antikorp monoklonali. Antikorpi monoklonali jehlu ma' proteini jew antigeni speċifiċi. Trastuzumab huwa ddisinjat biex jehel b'mod selettiv ma' antigen 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 Ontruzant jehel ma' HER2 dan iwaqqaf it-tkabbir ta' dawn iċ-ċelluli u jġieghlhom imutu.

It-tabib tiegħek jista' jippreskrivilek Ontruzant għall-kura ta' kanċer tas-sider meta:

- Għandek kanċer bikri tas-sider, b'livelli għolja ta' proteina msejjaħ HER2.
- Għandek kanċer metastatiku tas-sider (kanċer tas-sider li nfirex il-bogħod mit-tumur oriġinali) b'livelli għolja ta' HER2. Ontruzant 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 għoljin ta' HER2, meta jkun flimkien mal-mediċini l-oħra kontra l-kanċer capecitabine jew 5-fluorouracil u cisplatin.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ontruzant

Tużax Ontruzant jekk:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

Testijiet tal-qalb

Kura b'Ontruzant wahdu jew flimkien ma' taxane tista' taffettwa l-qalb, speċjalment jekk qatt 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 il-mewt. Għalhekk, il-funzjoni tal-qalb tieghek se tiġi ċċekkjata qabel, waqt (kull tliet xhur) u wara (minn sentejn sa ħames snin) il-kura b'Ontruzant. Jekk tiżviluppa xi sinjali ta' insuffiċjenza tal-qalb (jiġifieri ippumpjar mhux adegwat tad-dem m ill-qalb), il-funzjoni tal-qalb tieghek tista' tiġi ċċekkjata aktar ta' spiss (kull sitta sa tmien ġimgħat), u għandek mnejn tirċievi kura għall-insuffiċjenza tal-qalb jew jista' jkollok twaqqaf il-kura b'Ontruzant.

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek tieghek qabel tingħata Ontruzant jekk:

- kellek insuffiċjenza tal-qalb, mard tal-arterja koronarja, mard tal-valvs tal-qalb (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 msejħa 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'Ontruzant.
- tbatu minn qtugħ ta' nifs, speċjalment jekk bħalissa qed tuża taxane. Ontruzant 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 ħafna, pazjenti b' diffikultajiet severi bin-nifs qabel il-kura mietu meta ngħataw Ontruzant.
- qatt ħadt xi kura oħra għall-kanċer.

Jekk tirċievi trastuzumab 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

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

Mediċini oħra u Ontruzant

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

Ontruzant jista' jieħu sa 7 xhur biex jitneħħa mill-ġisem. Għalhekk għandek tgħid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek li ħadt Ontruzant jekk tibda xi mediċini godda fis-7 xhur wara li twaqqaf il-kura.

Tqala

- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, għandek tgħid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek qabel tieħu din il-mediċina.
- Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura b'Ontruzant u għal mill-inqas 7 xhur wara li tispicċa l-kura.
- It-tabib tieghek se jagħtik parir dwar ir-riskji u l-benefiċċji li tieħu trastuzumab 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 kienu qed jieħdu Ontruzant. Din il-kondizzjoni tista' tkun ta' ħsara għat-tarbija tieghek li għada fil-ġuf u kienet assoċjata ma' pulmuni li ma jiżviluppawx b'mod komplut li jwassal għal mewt tal-fetu.

Treddigh

M'għandekx tredda' lit-tarbija tiegħek matul it-terapija b'Ontruzant u għal 7 xhur wara l-aħħar doża ta' Ontruzant peress li Ontruzant jista' jgħaddi għat-tarbija tiegħek permezz tal-halib tas-sider tiegħek.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ontruzant jista' jkollu effett fuq il-hila tiegħek li ssuq karozza jew thaddem magni. Jekk waqt il-kura, ikollok xi sintomi, bħal tertir jew deni, m'għandekx issuq jew thaddem magni qabel dawn is-sintomi jgħaddu.

3. Kif għandek tuża Ontruzant

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

Ontruzant jingħata bħala infużjoni ġo vina (infużjoni ġol-vini, “dripp”). Din il-formulazzjoni ġol-vini mhijiex għal użu taħt il-ġilda u għandha tingħata bħala infużjoni ġol-vini biss.

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

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 Ontruzant (trastuzumab) u mhux trastuzumab emtansine.

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

Jekk tieqaf tuża Ontruzant

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

Ontruzant jista' jieħu 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

Bħal kull medicina oħra, Ontruzant jista' jikkawża 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' Ontruzant, jistgħu jseħħu tertir, deni u sintomi oħra li jixbħu l-influenza. Dawn huma komuni hafna (jistgħu jaffettaw aktar minn persuna waħda minn kull 10). Sintomi oħra relatati mal-infużjoni huma: thossok imdardar (tqalligħ), rimettar, uġigħ, žieda fit-tensjoni tal-muskoli u

treghid, uġiġh ta' ras, sturdament, diffikultajiet respiratorji, tharhir, pressjoni għolja jew baxxa, disturbi fir-ritmu tal-qalb (palpitazzjonijiet, ritmu mhux normali tal-qalb jew taħbit irregolari tal-qalb), nefha tal-wiċċ u x-xufftejn, raxx u thossok għajjen/a. Xi whud 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 ġeneralment huma temporanji. Inti se tiġi osservat minn professjonist fil-kura tas-saħħa waqt l-infużjoni u għal mill-inqas sitt sigħat wara l-bidu tal-ewwel infużjoni u għal sagħtejn wara l-bidu ta' infużjonijiet oħra. Jekk tiżviluppa xi reazzjoni, dawn se jnaqqsu jew iwaqqfu l-infużjoni u jistgħu jagħtuk 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, kellek lit-tabib tiegħek minnufih. Kultant, is-sintomi jistgħu jitjiebu u wara jmorru għall-aġġar.

Effetti sekondarji serji

Effetti sekondarji oħra jistgħu jinħassu f'kull waqt matul il-kura b'trastuzumab, mhux biss relatati ma' infużjoni. **Kellek lil tabib jew infermier minnufih, jekk tinnota xi wiehed 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 insuffiċjenza tal-qalb, infjammazzjoni tal-kisja ta' madwar il-qalb u disturbu fir-ritmu tal-qalb. Dan jista' jwassal għal sintomi bħal qtugħ ta' nifs (inkluż qtugħ ta' nifs billejl), sogħla, żamma ta' fluwidu (nefha) fir-riglejn jew fid-dirgħajn, palpitazzjonijiet (ritmu mhux normali tal-qalb jew taħbit irregolari tal-qalb) (ara 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 wiehed mis-sintomi mniżżla 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-demm, u livelli baxxi ta' calcium fid-demm). Is-sintomi jistgħu jinkludu problemi fil-kliewi (dgħufija, qtugħ ta' nifs, għeja 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-halq, fl-idejn jew fis-saqajn.

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

Il-lista li ġejja ta' effetti sekondarji tista' sseħħ fi kwalunkwe ħin bil-kura b'Ontruzant, u mhumiex relatati biss ma' infużjoni.

Effetti sekondarji komuni hafna ta' Ontruzant (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- infezzjonijiet
- dijarea
- stitikezza
- dispepsja (hruq ta' stonku)
- għeja
- raxx fil-ġilda
- uġiġh fis-sider
- uġiġh addominali
- uġiġh fil-ġogi
- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm u ta' ċelluli bojod tad-demm (li jgħinu jiġġieldu l-infezzjoni) xi kultant bid-deni

- uġiġh fil-muskoli
- konguntivite
- għajnejn idemmghu
- fsada mill-immieher
- imnieher inixxi
- telf ta' xagħar
- roġħda
- fwawar
- sturdament
- disturbi fid-dwiefer
- telf ta' piż
- telf ta' aptit
- insomnija (diffikultà biex torqod)
- bidla fit-togħma
- għadd ta' plejtlits baxx
- tbenġil
- nuqqas ta' sensazzjoni jew tnevmim fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn
- ħmura, nefha jew feriti f'halqek u/jew grizmejk
- uġiġh, nefha, ħmura jew tnevmim tal-idejn u/jew saqajn
- qtuġh ta' nifs;
- uġiġh ta' ras
- sogħla
- rimettar
- dardir

Effetti sekondarji komuni ta' Ontruzant (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

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

Effetti sekondarji mhux komuni ta' Ontruzant (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- raxx bil-ponot
- raxx bil-ponot
- infezzjoni fid-demmm

Effetti sekondarji rari ta' Ontruzant (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1000):

- dgħufija fil-muskoli
- suffejra (kukur isfar tal-ġilda jew tal-għajnejn)
- infjammazzjoni jew ċikatriċi fil-pulmun

Effetti sekondarji ohra li kienu rrapportati bl-użu ta' Ontruzant (frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli):

- tagħqid tad-demem mhux normali jew imnaqqas
- reazzjonijiet anafilattiċi (reazzjoni allergika serja)
- livelli għolja ta' pottassju
- nefha fil-mohħ
- nefha jew fsada fin-naħa ta' wara tal-għajnejn
- xokk
- nefha tal-kisja tal-qalb
- rata tal-qalb baxxa
- ritmu tal-qalb mhux normali
- distress respiratorju
- insuffiċjenza respiratorja
- akkumulazzjoni akuta ta' fluwidu fil-pulmun
- tidjiq akut tal-passaġġi tan-nifs
- livelli baxxi hafna ta' ossiġnu fid-demem
- diffikultà biex tieħu nifs meta mindud
- ħsara/insuffiċjenza tal-fwied
- nefha fil-wieċ, xufftejn u grizmejn
- insuffiċjenza tal-kliewi

Waqit it-tqala:

- livelli baxxi hafna ta' fluwidu madwar it-tarbija fil-ġuf
- il-pulmuni tat-tarbija ma jiżviluppawx fil-ġuf
- il-kliewi tat-tarbija jiżviluppaw b'mod mhux normali fil-ġuf

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarjidirettament 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-medicina.

5. Kif taħzen Ontruzant

Ontruzant għandu jinżahen minn professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-isptar jew klinika.

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa ta' barra u fuq it-tikketta tal-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Il-kunjett mhux miftuħ għandu jiġi maħżun fi frigg (2°C – 8°C).
- Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-friża.
- Soluzzjonijiet għall-infużjoni għandhom jintużaw immedjatament wara d-dilwazzjoni. Jekk ma jintużawx immedjatament, iż-żmien u l-kondizzjonijiet ta' hażna qabel l-użu u ta' kemm idumu tajbin għall-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużahom, u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C – 8°C.
- Tużax Ontruzant jekk tinnota xi frak jew bidla fil-kulur qabel l-għoti.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ontruzant

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

Kif jidher Ontruzant u l-kontenut tal-pakkett

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

Manifattur

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, DK-3400
Id-Danimarka

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel.: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/EEA fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam tas-sahha.

Ontruzant IV huwa pprovdut f'kunjetti sterili, mingħajr preservattivi, mhux piroġeniċi, li jintużaw darba biss.

Dejjem zomm din il-medicina fil-pakkett originali maghluq f'temperatura ta' 2°C – 8 °C fil-frigġ.

Għandha tintuża teknika asettika adattata għall-proċeduri ta' rikostituzzjoni u dilwizzjoni. Għandu jkun hemm attenzjoni biex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjonijiet ippreparati. Billi l-prodott medicinali ma fih l-ebda preservattiv kontra l-mikrobi jew sustanzi batterjostatiċi, għandha tiġi osservata teknika asettika.

Kunjett ta' Ontruzant rikostitwit b'mod asettiku b' ilma sterili għall-injezzjonijiet (mhux fornut) huwa kimikament u fiżikament stabbli għal 7 jum f'temperatura ta' 2°C – 8 °C wara r-rikostituzzjoni u m'għandhux jitpoġġa fil-friza

Wara dilwizzjoni asettika f'boroż tal-polyvinylchloride, polyethylene jew polypropylene li fihom soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride, l-istabbiltà kimika u fiżika ta' Ontruzant giet murija għal perjodu sa 30 jum f'temperatura ta' 2°C – 8 °C, u 24 siegħa f'temperaturi li ma jaqbūx 30°C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni rikostitwita u s-soluzzjoni għall-infużjoni ta' Ontruzant għandhom jintużaw immedjatament. Jekk ma jiġux użati immedjatament, iż-żmien u l-kondizzjonijiet ta' hażna qabel l-użu u ta' kemm idumu tajbin għall-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużahom, u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C – 8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ma jkunux twettqu taħt kondizzjonijiet asettiki kkontrollati u validati.

Preparazzjoni, immaniġġjar u hażna asettiki:

Waqt li tkun qed tiġi ppreparata l-infużjoni għandu jiġi żgurat immaniġġjar asettiku. Il-preparazzjoni għandha:

- titwettag taħt kondizzjonijiet asettiki minn haddiema mharrġa skont ir-regoli ta' Prattika tajba b'mod speċjali fir-rigward tal-preparazzjoni asettika tal-prodotti parenterali.
- tiġi ppreparata f'kabinett ta' fluss laminari jew armarju tas-sigurtà bijoloġika bl-użu tal-prekawzjonijiet standard għall-immaniġġjar sikur ta' sustanzi għall-użu fil-vini.
- tkun segwita minn hażna adegwata tas-soluzzjoni ppreparata għal infużjoni fil-vini biex jiġi żgurat li l-kondizzjonijiet asettiki jinżammu.

Ontruzant 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett ta' 150 mg ta' Ontruzant huwa rikostitwit b'7.2 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet (mhux fornut). 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 fuq it-tikketta ta' 150 mg tkun tista' tittiehed minn kull kunjett.

Ontruzant 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett ta' 420 mg ta' Ontruzant huwa rikostitwit b'20 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet (mhux fornut). L-użu ta' soluzzjonijiet oħra għar-rikostituzzjoni għandu jiġi evitat. Dan jagħti 21 mL ta' soluzzjoni għal doża waħda biss, li fih madwar 21 mg/mL ta' trastuzumab. Volum ta' 5 % aktar jiżgura li d-doża fuq it-tikketta ta' 420 mg tkun tista' tittiehed minn kull kunjett.

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

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni asettika:

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

- 1) Permezz ta' siringa sterili, injetta bil-mod il-volum xieraq (kif innutat hawn fuq) ta' ilma għall-injezzjonijiet fil-kunjett li fih Ontruzant 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. Halli l-kunjett joqgħod waħdu għal madwar 5 minuti. Ontruzant rikostitwit jirriżulta f'soluzzjoni trasparenti, bla kulur sa isfar ċar u għandu jkun mingħajr frak viżibbli.

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni asettika tas-soluzzjoni rikostitwita

Ikkalkula l-volum ta' soluzzjoni meħtieġa:

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

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

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

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

L-ammont xieraq ta' soluzzjoni għandu jittella' mill-kunjett u jiżdied ma' borża tal-infużjoni magħmula minn polyvinylchloride, polyethylene jew polypropylene li fiha 250 mL ta' 0.9 % sodium chloride. Tużax ma' soluzzjonijiet li fihom il-glukożju. Il-borża għandha tinqaleb bil-mod rasha 'l isfel sabiex tiffallat is-soluzzjoni filwaqt li tiġi evitata r-ragħwa. Soluzzjonijiet parenterali għandhom jiġu spezzjonati għal frak viżibbli u tibdil fil-kulur qabel ma jingħataw lill-pazjent.