

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Herzuma 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' kromatografija ta' affinità u ta' skambju ta' joni inkluż proċeduri speċifiċi ta' inattivazzjoni u tneħħija virali.

Herzuma 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' kromatografija ta' affinità u ta' skambju ta' joni inkluż proċeduri speċifiċi ta' inattivazzjoni u tneħħija virali.

Is-soluzzjoni rikostitwita ta' Herzuma 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

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

- bhala monoterapija għall-kura ta' daww 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 hlief 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, hlief 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 għall-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 bi trastuzumab.

Kanċer bikri tas-sider

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

Herzuma 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

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

Herzuma għandu jintuża biss f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-istonku (MGC - *metastatic gastric cancer*) li t-tumuri tagħhom jagħmlu ammont eċċessiv ta' HER2 kif definit b'IHC2+ u b'riżultat SISH jew FISH li jikkonferma, jew b'riżultat 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'Herzuma 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.

Biex jiġu evitati żbalji fl-għoti tal-medicina huwa importanti li t-tikketti tal-kunjett jiġu ċċekkjati biex jiġi żgurat li l-prodott medicinali li qed jiġi ppreparat u mogħti huwa Herzuma (trastuzumab) u mhux Kadcyła (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' Herzuma hija ta' 4 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Id-doża ta' manteniment ta' kull ġimgħa rakkomandata ta' Herzuma 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 piviali (H0648g, M77001), paclitaxel jew docetaxel inġhata l-ġhada tal-ewwel doża ta' trastuzumab (għad-doża, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC - *Summary of Product Characteristics*) għal paclitaxel jew docetaxel) u immedjatament wara d-doża ta' wara ta' trastuzumab jekk id-doża preċedenti ta' trastuzumab kienet ittollerata tajjeb.

Għoti flimkien ma' inibitur ta' aromatase

Fil-prova piviali (BO16216) trastuzumab u anastrozole inġhataw 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' Herzuma hija ta' 8 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Id-doża ta' manteniment rakkomandata ta' Herzuma 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-dożaġġ ta' kimoterapija kombinata.

Kanċer metastatiku tal-istonku

Programm ta' kull 3 ġimgħat

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

Kanċer tas-sider u kanċer tal-istonku

Tul tal-kura

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

sezzjoni 5.1).

Tnaqqis fid-doża

Ma sarx tnaqqis fid-doża ta' Herzuma 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' newtrogeni waqt dan iż-żmien. Irreferi għall-SmPC ta' paclitaxel, docetaxel jew inibitur ta' aromatase għal tagħrif dwar tnaqqis fid-doża jew meta għandha tingħata aktar tard milli suppost.

Jekk il-persentaġġ tal-porzjon imbuttat 'il barra mill-ventrikolu tax-xellug (LVEF - *left ventricular ejection fraction*) jonqos b' ≥ 10 punti mil-linja bażi U jinżel taħt 50%, il-kura għandha titwaqqaf għal f'it 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' Herzuma għandu jiġi kkunsidrat sew, sakemm il-benefiċċji għall-pazjent individwali ma jkunux meqjusa akbar mir-riskji. Dawn il-pazjenti kollha għandhom jiġu riferuti għall-valutazzjoni minn kardjoloġista u għandhom jiġu segwiti.

Doži maqbuża

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża oghla tal-bidu ta' Herzuma għandha tingħata bħala infużjoni ġol-vini fuq medda ta' 90 minuta. M'għandux jingħata bħala *push* jew *bolus* ġol-vini. Infużjoni ġol-vini ta' Herzuma għandha tingħata minn professjonist fil-kura tas-saħħa ippreparat biex jimmaniġġja anafilassi u għandha tkun disponibbli kitt b'tagħmir għall-emergenza. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal mill-inqas sitt sigħat wara l-bidu tal-ewwel infużjoni u għal sagħtejn wara l-bidu ta' infużjonijiet sussegwenti għal sintomi bħal deni u sirdat jew sintomi oħra relatati mal-infużjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). 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 jingħataw bħala infużjoni fuq medda ta' 30 minuta.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-formulazzjoni għall-ġhoti ġol-vini ta' Herzuma qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Traċċabbiltà

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

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

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

Disfunzjoni kardijaka

Konsiderazzjonijiet ġenerali

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

Kull min jista' jingħata kura b'Herzuma, 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 jiġi 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-aħħar ġhoti ta' Herzuma. Għandha ssir valutazzjoni b'attenzjoni tar-riskji u l-benefiċċji qabel ma jiġi deciz jekk għandux jingħata Herzuma.

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'Herzuma (ara sezzjoni 5.2). Pazjenti li jirċievu anthracyclines wara l-waqfien ta' Herzuma 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' Herzuma. 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 ikunu identifikati pazjenti li jiżviluppaw disfunzjoni kardijaka. Pazjenti li jiżviluppaw disfunzjoni kardijaka mhux sintomatika, jistgħu jibbenefikaw minn monitoraġġ aktar frekwenti (eż. kull 6 - 8 ġimgħat). Jekk il-pazjenti jkollhom tnaqqis kontinwu fil-funzjoni ventrikolari tax-xellug, iżda jibqgħu bla sintomi,

it-tabib għandu jikkunsidra li jwaqqaf it-terapija jekk ma jkun deher l-ebda benefiċċju kliniku bit-terapija ta' Herzuma.

Is-sigurtà tat-tkomplija jew ta' bidu mill-ġdid ta' Herzuma f'pazjenti li jkollhom disfunzjoni kardijaka ma gietx studjata b'mod prospettiv. Jekk il-persentaġġ tal-LVEF jonqos b' ≥ 10 punti mil-linja bażi U jinżel taht 50%, il-kura għandha titwaqqaf għal ftit u għandha ssir valutazzjoni mill-ġdid ta' LVEF sa bejn wiehied u iehor 3 ġimgħat. Jekk LVEF ma jkunx tjejb jew ikun naqas aktar, jew jekk tkun żviluppata CHF sintomatika, twaqqif għal kollox ta' Herzuma għandu jiġi kkunsidrat sew, sakemm ma jkunx maħsub li l-benefiċċji għall-pazjent individwali huma akbar mir-riskji. Dawn il-pazjenti kollha għandhom jiġu riferuti għall-valutazzjoni minn kardjologista u għandhom jiġu segwiti.

Jekk tiżviluppa insuffiċjenza sintomatika tal-qalb waqt terapija b'Herzuma, 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 bi trastuzumab komplew fuq it-terapija mingħajr aktar avvenimenti kardijaċi kliniċi.

Kanċer metastatiku tas-sider

Herzuma 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'Herzuma, għalkemm ir-riskju huwa inqas milli bl-użu fl-istess waqt ta' Herzuma 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' Herzuma. F'pazjenti li jirċievu kimoterapija li fiha anthracycline huwa rakkomandat aktar monitoraġġ, u dan għandu jseħh kull sena sa 5 snin wara l-aħħar għoti ta' Herzuma, 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-valvul tal-qalb, pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb biżżejjed (pressjoni għolja kkontrollata minn kura medika standard eliġġibbli), u effużjoni perikardjali emodinamika effettiva kienu esklużi mill-provi piviali awżiljarji u neo-awżiljari dwar EBC bi trastuzumab u għalhekk ma tistax tiġi rakkomandata kura f'dawn il-pazjenti.

Kura awżiljarja

Herzuma 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 seħhew fl-ewwel 18-il xahar. F'wiehied 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 eà avanzata (> 50 sena), LVEF ta' livell baxx (< 55%) fil-linja bażi, qabel jew wara l-bidu tal-kura b'paclitaxel, tnaqqis ta' LVEF b'10 - 15-il punt, u użu minn qabel jew fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja. F'pazjenti li qed jirċievu trastuzumab wara li tkun kompluta kimoterapija awżiljarja, ir-riskju ta' disfunzjoni kardijaka kienet assoċjata ma' doża kumulattiva 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 eliġibbli għall-kura neoawżiljarja-awżiljarja, Herzuma 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 Herzuma f'sitwazzjoni neoawżiljarja, m'għandhiex tingħata kimoterapija ċitotossika addizzjonali wara l-kirurgija. F'sitwazzjonijiet oħra, id-deċiżjoni dwar il-ħtieġa ta' kimoterapija ċitotossika addizzjonali hija determinata skont fatturi individwali.

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

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

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

Fil-prova piviali BO22227, trastuzumab ingħata flimkien ma' kimoterapija neoawżiljarja li kien fiha erba' ċikli ta' epirubicin (doża kumulattiva ta' 300 mg/m²); waqt segwitu medjan jaqbeż 70 xahar, l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb/insuffiċjenza kongestiva tal-qalb kienet ta' 0.3% fil-grupp ta' trastuzumab fil-vini.

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

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u sensitività eċċessiva

Kienu rrapportati IRRs serji għall-infużjoni ta' Herzuma inkluż qtugħ ta' nifs, pressjoni baxxa, tharħir, pressjoni għolja, bronkospazmu, takiarritmija supraventrikulari, saturazzjoni ta' ossiġnu mnaqqsa, anafilassi, distress respiratorju, urtikarja u anġjoedima (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'analġeżiku/antipiretiku bħal meperidine jew paracetamol, jew b'antistaminiku bħal diphenhydramine. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom fejqan tas-sintomi u wara rċevew aktar infużjonijiet ta' trastuzumab. Reazzjonijiet serji kienu 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'Herzuma (ara sezzjoni 4.3).

Kien irrappurtat ukoll titjib inizjali segwit minn deterjorament kliniku u reazzjonijiet ittardjati b'deterjorament kliniku mgħaġġel. Fatalitajiet sehħew fi żmien sigħat u sa ġimgħa wara infużjoni. F'okkażjonijiet rari ħafna, pazjenti kellhom il-bidu ta' sintomi għall-infużjoni u sintomi pulmonari

aktar minn sitt sigħat wara l-bidu tal-infużjoni ta' trastuzumab. Il-pazjenti għandhom ikunu avżati dwar il-possibbiltà ta' bidu tardjat 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 kazijiet ta' mard tal-interstizju tal-pulmun inkluż infiltrati fil-pulmun, sindrome ta' distress respiratorju akut, pnemonja, pulmonite, effużjoni fil-plewra, distress respiratorju, edima pulmonari akuta, u insuffiċjenza respiratorja. Fatturi ta' riskju assoċjati ma' mard tal-interstizju tal-pulmuni jinkludu terapija qabel jew fl-istess waqt b'terapiji anti-neoplastiċi oħra magħrufa li huma assoċjati ma' dan bħal taxanes, gemcitabine, vinorelbine u terapija ta' radjazzjoni. Dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu bħala parti minn reazzjoni relatata mal-infużjoni jew jistgħu jseħħu aktar tard. Pazjenti li jkollhom qtugħ ta' nifs waqt li mistrieħa minhabba komplikazzjonijiet ta' tumor malinn avanzat u ta' mard ieħor fl-istess waqt jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' avvenimenti pulmonari. Għalhekk, dawn il-pazjenti m'għandhomx jiġu kkurati b'Herzuma (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 formali ta' interazzjoni tal-prodott mediċinali. Ma kinux osservati interazzjonijiet klinikament sinifikanti bejn Herzuma 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 pozzittiv għal HER2 issuggeriet li esponiment għal paclitaxel u doxorubicin (u l-metaboliti prinċipali tagħhom 6- α hydroxyl-paclitaxel, POH, u doxorubicinol, DOL) ma kienx mibdul fil-preżenza ta' trastuzumab (doża għolja tal-bidu ta' 8 mg/kg jew ta' 4 mg/kg ġol-vini segwita minn 6 mg/kg q3w jew 2 mg/kg q1w ġol-vini, rispettivament).

Madankollu, trastuzumab jista' jgħolli l-esponiment globali ta' metabolit 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 bi grupp wieħed JP16003 ta' trastuzumab (doża għolja tal-bidu ta' 4 mg/kg ġol-vini u 2 mg/kg ġol-vini kull ġimgħa) u docetaxel (60 mg/m² ġol-vini) f'nisa Ġappuniżi b'MBC pozzittiv 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 innifsu wera konċentrazzjonijiet oghla 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 pozzittiv 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' paragon ta' konċentrazzjonijiet simulati ta' trastuzumab fis-serum wara monoterapija ta' trastuzumab (doża għolja tal-bidu ta' 4 mg/kg/2 mg/kg q1w ġol-vini) u konċentrazzjonijiet osservati

fis-serum f'nisa Ġappuniżi b'MBC pożittiv għal HER2 (studju JP16003) ma nstabet l-ebda evidenza ta' effett PK tal-ġhoti fl-istess waqt ta' docetaxel fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab.

Paragun tar-riżultati PK minn żewġ studji ta' Fażi II (BO15935 u M77004) u studju wieħed ta' Fażi III (H0648g) fejn il-pazjenti kienu kkurati bi trastuzumab flimkien ma' paclitaxel u żewġ studji ta' Fażi II li fihom trastuzumab ingħata bħala monoterapija (W016229 u MO16982), f'nisa b'MBC pożittiv għal HER2 jindika li l-inqas konċentrazzjonijiet individwali u medji fis-serum ta' trastuzumab varjaw fi hndan u bejn l-istudji iżda ma kien hemm l-ebda effett ċar tal-ġhoti flimkien ta' paclitaxel fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab. Paragun ta' dejta PK dwar trastuzumab minn Studju M77004 fejn nisa b'MBC pożittiv għal HER2 kienu kkurati bi trastuzumab, paclitaxel u doxorubicin fl-istess waqt ma' dejta PK dwar trastuzumab fi studji fejn trastuzumab ingħata bħala monoterapija (H0649g) jew flimkien ma' anthracycline u cyclophosphamide jew paclitaxel (Studju H0648g), ma jissuġġerixxi l-ebda effett ta' doxorubicin u paclitaxel fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab.

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu avżati biex jużaw kontraċettivi effettivi waqt il-kura b'Herzuma 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-ġhoti ġol-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. Mhux magħruf jekk trastuzumab jistax jaffettwa l-kapaċità riproduttiva. Peress li studji dwar ir-riproduzzjoni fuq l-animali mhux dejjem ibassru r-rispons fil-bnedmin, trastuzumab għandu jiġi evitat waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-omm ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, kazijiet ta' indeboliment fit-tkabbir u/jew fil-funzjoni renali tal-fetu assoċjati ma' nuqqas ta' fluwidu amnijotiku, uħud assoċjati ma' ipoplasija tal-pulmun fatali fil-fetu, kienu rrapportati f'nisa tqal li rċevew trastuzumab. Nisa li joħorġu tqal għandhom jiġu avżati dwar il-possibbiltà ta' ħsara lill-fetu. Jekk mara tqala tiġi kkurata b'Herzuma, jew jekk pazjenta toħroġ tqala waqt li tkun qed tirċievi Herzuma jew fi żmien 7 xhur wara l-aħħar doża ta' Herzuma, 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-ġhoti ġol-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'Herzuma 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

Herzuma 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 jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni qabel is-sintomi jbattu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

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

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

It-termini inkluzi kollha huma bbażati fuq l-ogħla persentaġġ osservat fi provi kliniċi piviali.

Tabella 1 Effetti mhux mixtieqa rrapportati bi trastuzumab ġol-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 newtropenika	Komuni
	Ċistite	Komuni
	Herpes zoster	Komuni
	Influwenza	Komuni
	Sinożite	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, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi Ċesti u polipi)	Progressjoni ta' neoplażma malinna	Mhux magħruf
	Progressjoni ta' neoplażma	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenija bid-deni	Komuni ħafna
	Anemija	Komuni ħafna
	Newtropenija	Komuni ħafna

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
	Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod fid-demm/lewkopenija	Komuni hafna
	Tromboċitopenija	Komuni hafna
	Ipoprotrombinemija	Mhux magħruf
	Tromboċitopenija immuni	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva	Komuni
	+Reazzjoni anafilattika	Mhux magħruf
	+Xokk anafilattiku	Mhux magħruf
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fil-piż/Telf ta' piż	Komuni hafna
	Anoressija	Komuni hafna
	Iperkalimja	Mhux magħruf
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqaq	Komuni hafna
	Ansjetà	Komuni
	Depressjoni	Komuni
	Ħsiebijiet mhux tas-soltu	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	¹ Rogħda	Komuni hafna
	Sturdament	Komuni hafna
	Ugħigh ta' ras	Komuni hafna
	Parasteżija	Komuni hafna
	Disġewżja	Komuni hafna
	Newropatija periferali	Komuni
	Ipertonija	Komuni
	Ngħas	Komuni
	Atassja	Komuni
	Parsi	Rari
	Edima fil-moħħ	Mhux magħruf
Disturbi fl-ghajnejn	Konguntivite	Komuni hafna
	Żieda fid-dmugh	Komuni hafna
	Għajn tinħass xotta	Komuni
	Papilloedima	Mhux magħruf
	Emorraġija fir-retina	Mhux magħruf
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Telf ta' Smigh	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	¹ Tnaqqis fil-pressjoni	Komuni hafna
	¹ Żieda fil-pressjoni	Komuni hafna
	¹ Taħbit tal-qalb irregolari	Komuni hafna
	¹ 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 magħruf
	Perikardite	Mhux magħruf
	Bradikardija	Mhux magħruf
	Preżenza tar-ritmu <i>gallop</i>	Mhux magħruf
Disturbi vaskulari	Fawra	Komuni hafna
	+ ¹ Pressjoni baxxa	Komuni
	Važodilatazzjoni	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	+ ¹ Tharhir	Komuni hafna
	+Qtuġħ ta' nifs	Komuni hafna
	Sogħla	Komuni hafna

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
	Epistassi	Komuni hafna
	Rinoreja	Komuni hafna
	+Pulmonite	Komuni
	Azzma	Komuni
	Disturb fil-pulmun	Komuni
	+Effużjoni fil-plewra	Komuni
	Pulmonite	Rari
	+Fibrozi pulmonari	Mhux magħruf
	+Distress respiratorju	Mhux magħruf
	+Insuffiċjenza respiratorja	Mhux magħruf
	+Infiltrati fil-pulmun	Mhux magħruf
	Edima pulmonari akuta	Mhux magħruf
	+Sindrome ta' distress respiratorju akut	Mhux magħruf
	+Bronkospazmu	Mhux magħruf
	+Ipoġġja	Mhux magħruf
	+Tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossiġnu	Mhux magħruf
	Edima fil-laringi	Mhux magħruf
	Ortopnija	Mhux magħruf
	Edima fil-pulmun	Mhux magħruf
	Marda tal-interstizzju tal-pulmun	Mhux magħruf
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni hafna
	Rimettar	Komuni hafna
	Tqalligh	Komuni hafna
	¹ Nefha fix-xufftejn	Komuni hafna
	Ugigh addominali	Komuni hafna
	Dispepsja	Komuni hafna
	Stitikezza	Komuni hafna
	Stomatite	Komuni hafna
	Murliti	Komuni
	Halq xott	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Hsara fiċ-celluli tal-fwied	Komuni
	Epatite	Komuni
	Ugigh fil-fwied	Komuni
	Suffejra	Rari
	Insuffiċjenza tal-fwied	Mhux magħruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Eritema	Komuni hafna
	Raxx	Komuni hafna
	¹ Nefha fil-wiċċ	Komuni hafna
	Alopeċja	Komuni hafna
	Disturb fid-dwiefer	Komuni hafna
	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari	Komuni hafna
	Akne	Komuni
	Ġilda xotta	Komuni
	Eċċimosi	Komuni
	Għaraq eċċessiv	Komuni
	Raxx makulopapulari	Komuni
	Hakk	Komuni
	Onikoklaži	Komuni
	Dermatite	Komuni
	Urtikarja	Mhux komuni
Angjoedima	Mhux magħruf	
Disturbi muskolu-	Artralġja	Komuni hafna

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	¹ Ebusija fil-muskoli	Komuni hafna
	Mijaġġa	Komuni hafna
	Artrite	Komuni
	Ugigh ta' dahar	Komuni
	Ugigh fl-ghadam	Komuni
	Spazmi fil-muskoli	Komuni
	Ugigh fl-ghonq	Komuni
	Ugigh fl-estremittajiet	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-ħlas u wara l-ħlas	Nuqqas ta' fluwidu amnijotiku	Mhux magħruf
	Ipoplasija tal-kliewi	Mhux magħruf
	Ipoplasija pulmonari	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Infjammazzjoni tas-sider/mastite	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja	Komuni hafna
	Ugigh fis-sider	Komuni hafna
	Sirdat	Komuni hafna
	Għeja	Komuni hafna
	Sintomi li jixbħu l-influenza	Komuni hafna
	Reazzjoni relatata mal-infużjoni	Komuni hafna
	Ugigh	Komuni hafna
	Deni	Komuni hafna
	Infjammazzjoni tal-mukuża	Komuni hafna
	Edima periferali	Komuni hafna
	Thossok ma tiflaħx	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-bieċa ¹ l kbira huma rrapportati f'assoċjazzjoni ma' reazzjonijiet relatati mal-Infużjoni. Mhux disponibbli persentaġġi speċifiċi għal dawn.

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Disfunzjoni kardijaka

Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (NYHA Klassi II - IV) hija reazzjoni avversa komuni assoċjata mal-użu ta' Herzuma u kienet assoċjata ma' riżultat fatali (ara sezzjoni 4.4). Sinjali u sintomi ta' disfunzjoni kardijaka bħal qtugħ ta' nifs, qtugħ ta' nifs waqt li wieħed ikun mindud, žieda fis-soghla, edima pulmonari, gallop S3, jew porzjon imbuttat 'il barra mill-ventriklum imnaqqa, ikunu osservati f'pazjenti kkurati bi trastuzumab (ara sezzjoni 4.4).

Fi 3 provi kliniċi piviali bi trastuzumab mogħti b'mod awżiljarju flimkien ma' kimoterapija, l-incidenta 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-oghla f'pazjenti li ngħataw trastuzumab flimkien ma' taxane (2.0%). Fl-ambjent neoawżiljarju, l-esperjenza tal-ghoti ta' trastuzumab flimkien ma' kors ta' doża baxxa ta' anthracycline hija limitata (ara sezzjoni 4.4).

Meta trastuzumab inghata wara t-tmiem ta' kimoterapija awziljarja, kienet osservata insufficjenza 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-incidenza ta' CHF severa (NYHA Klassi III u IV) fil-grupp ta' kura bi trastuzumab ghal sena wahda kienet ta' 0.8%, u r-rata ta' disfunzjoni hafifa tal-ventrikolu tax-xellug bis-sintomi u bla sintomi kienet ta' 4.6%.

Riversibilita' ta' CHF severa (definita bhala sekwenza ta' mill-inqas zewg' valuri konsekuttivi ta' LVEF ta' $\geq 50\%$ wara l-avveniment) kienet evidenti ghal 71.4% tal-pazjenti kkurati bi trastuzumab. Riversibilita' ta' disfunzjoni hafifa tal-ventrikolu tax-xellug bis-sintomi u bla sintomi intweriet ghal 79.5% tal-pazjenti. Madwar 17% tal-avvenimenti relatati ma' funzjoni hazina tal-qalb sehnew wara li ntemm trastuzumab.

Fil-provi pivitali dwar metastasi bi trastuzumab gol-vini, l-incidenza ta' disfunzjoni kardijaka varjat bejn 9% u 12% meta dan kien ikkombinat ma' paclitaxel meta mqabbla ma' 1% - 4% ghal paclitaxel wahdu. Ghall-monoterapija, ir-rata kienet ta' 6% - 9%. L-oghla rata ta' disfunzjoni kardijaka dehret f'pazjenti li kienu qed jirceivu trastuzumab flimkien ma' anthracycline/cyclophosphamide (27%), u kienet oghla b'mod sinifikanti milli ghal anthracycline/cyclophosphamide wahedhom (7% - 10%). Fi prova sussegwenti b'sorveljanza prospettiva tal-funzjoni kardijaka, l-incidenza ta' CHF sintomatika kienet ta' 2.2% f'pazjenti li rcevev trastuzumab u docetaxel, meta mqabbel ma' 0% fil-pazjenti li rcevev docetaxel wahdu. Il-bicca l-kbira tal-pazjenti (79%) li zviluppaw disfunzjoni kardijaka f'dawn il-provi kellhom titjib wara li rcevev kura standard ghal CHF.

Reazzjonijiet ghall-infuzjoni, reazzjonijiet li jixbhu allergija u sensittivita' eccessiva

Huwa stmat li madwar 40% tal-pazjenti kkurati bi trastuzumab ikollhom xi forma ta' reazzjoni relatata mal-infuzjoni. Madankollu, il-maggoranza tar-reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni huma ta' intensita' hafifa sa moderata (sistema ta' gradazzjoni NCI-CTC) u ghandhom tendenza li jsehhu aktar kmieni waqt il-kura, jigifieri waqt l-ewwel, it-tieni u t-tielet infuzjoni, u jonqsu fil-frekwenza waqt infuzjonijiet ta' wara. Ir-reazzjonijiet jinkludu, sirdat, deni, qtugh ta' nifs, pressjoni baxxa, tharhir, bronkospazmu, takikardija, saturazzjoni ta' ossignu mnaqsa, distress respiratorju, raxx, tqalligh, rimettar, u ugigh ta' ras (ara sezzjoni 4.4). Ir-rata ta' reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni ta' kull grad varjat bejn l-istudji skont l-indikazzjoni, il-metodologija tal-gbir tad-dejta, u jekk trastuzumab inghatax flimkien ma' kimoterapija jew bhala monoterapija.

Reazzjonijiet anafilattici severi li jehtiegu intervent iehor immedjat, jistghu jsehhu, generalment waqt l-ewwel jew it-tieni infuzjoni ta' trastuzumab (ara sezzjoni 4.4) u kienu assocjati ma' rizultat fatali.

Reazzjonijiet anafilattojdi kienu osservati f'kazijiet izolati.

Tossicita' ematologika

Newtrogenija bid-deni, lewkopenija, anemija, tromboцитopenija u newtrogenija sehnew b'mod komuni hafna. Il-frekwenza tal-okkorrenza ta' ipoprotrombinemija mhux maghrufa. Ir-riskju ta' newtrogenija jista' jizded xi ftit meta trastuzumab jinghata flimkien ma' docetaxel wara terapija b'anthracycline.

Avvenimenti pulmonari

Reazzjonijiet pulmonari avversi severi jsehhu f'assocjazzjoni mal-użu ta' trastuzumab u kienu assocjati ma' rizultat fatali. Dawn jinkludu, izda mhumiex limitati ghal, infiltrati pulmonari, sindrome ta' distress respiratorju akut, pnemonja, pulmonite, effuzjoni fil-plewra, distress respiratorju, edima pulmonari akuta u insufficjenza respiratorja (ara sezzjoni 4.4).

Detalji ta' mizuri ta' minimizzazzjoni tar-riskji li huma konsistenti mal-Pjan tal-Gestjoni tar-Riskju tal-UE huma pprezentati f'(sezzjoni 4.4) Twissijiet spejali u prekawzjonijiet ghall-użu.

Immunogeniċità

Fl-istudju (BO22227) neoawziljarju-awziljarju ta' EBC, waqt segwitu medjan li jaqbeż 70 xahar, 10.1% (30/296) tal-pazjenti kkurati bi trastuzumab ġol-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 ġol-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 rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata 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' Herzuma waħdu ta' aktar minn 10 mg/kg ma kinux mogħtija fi studji kliniċi; doża ta' manteniment ta' 10 mg/kg q3w wara doża oġġla 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

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

Trastuzumab huwa antikorp monoklonali rikombinanti umanizzat IgG1 kontra ir-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali uman 2 (HER2 - *human epidermal growth factor receptor 2*). Espressjoni żejda ta' HER2 hija osservata f'20% - 30% ta' kanċers primarji tas-sider. Studji dwar ir-rati ta' positività għal HER2 f'kanċer tal-istonku (GC - *gastric cancer*) bl-użu ta' immunoistokimika (IHC - *immunohistochemistry*) u *fluorescence in situ hybridisation* (FISH) jew *chromogenic in situ hybridisation* (CISH) urew li hemm varjazzjoni kbira fil-positività għal HER2 li tvarja minn 6.8% sa 34.0% għal IHC u 7.1% sa 42.6% għal FISH. Studji jindikaw li pazjenti b'kanċer tas-sider li t-tumuri tagħhom jagħmlu aktar HER2 għandhom sopravivenza 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, reġjun juxta-membranu tad-dominju ekstraċellulari ta' HER2. Twaħħil ta' trastuzumab ma' HER2 jinibixxi sinjali ta' HER2 indipendenti mil-ligand u jipprevjeni l-qsim proteolitiku tad-dominju ekstraċellulari tiegħu,

mekkanizmu ta' attivazzjoni ta' HER2. Bħala riżultat, trastuzumab intwera, kemm f' analiżi *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' ċitotossicità 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

Herzuma għandu jintuża biss f'pazjenti li t-tumuri tagħhom jagħmlu 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' fluorescense *in situ* hybridisation (FISH) jew chromogenic *in situ* hybridisation (CISH) ta' blokki fissi tat-tumur. Il-pazjenti huma eligibbli għall-kura b'Herzuma 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 riproducibbli, 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% ta' ċelluli tat-tumur.	Negattiv
1+	Tebgħa mitfija/bil-kemm tidher osservata f' > 10% ta' ċelluli tat-tumur. Iċ-ċelluli huma mtebba' biss f' parti tal-membrana tagħhom.	Negattiv
2+	Tebgħa kompluta hafifa sa moderata fil-membrana osservata f' > 10% ta' ċelluli tat-tumur.	Ambigwu
3+	Tebgħa kompluta qawwija fil-membrana osservata f' > 10% ta' 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% ta' ċelluli tat-tumur.

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

Għal kull metodu ieħor li jista' jintuża għall-valutazzjoni tal-espressjoni tal-proteina jew tal-gene HER2, l-analiżi għandha ssir biss minn laboratorji li jipprovdu eżekuzzjoni adegwata l-aktar moderna ta' metodi vvalidati. Huwa ċar li dawn il-metodi għandhom ikunu preċiżi u eżatti biżżejjed biex juru

espressjoni żejda ta' HER2 u jridu jkunu kapaċi jiddistingwu bejn espressjoni żejda ta' HER2 moderata (konformi ma' 2+) u qawwija (konformi ma' 3+).

Osservazzjoni ta' espressjoni żejda ta' HER2 jew amplifikazzjoni tal-gene HER2 f'kanċer tal-istonku

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

Fil-prova ToGA (BO18255), pazjenti li t-tumuri tagħhom kienu pożittivi għal IHC3+ jew għal FISH, kienu definiti bħala pożittivi għal HER2 u għalhekk kienu 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.

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

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

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

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

B' mod ġenerali, SISH jew FISH huwa kkunsidrat pozittiv jekk il-proporzjon tan-numru tal-kopji tal-ġene 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 hadimx 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 pivali 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 bi trastuzumab sal-progressjoni tal-marda.

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

It-test użat biex titkejjel l-espressjoni żejda ta' HER2 sabiex jiġu determinati l-pazjenti eliġibbli għall-provi kliniċi piviali ta' trastuzumab bħala monoterapija u ta' trastuzumab flimkien ma' paclitaxel għamel użu minn metodu immunoistokimiku ta' tbajja għal HER2 ta' materjal fiss minn tumuri tas-sider bl-użu tal-antikorpi monoklonali tal-ġurdien CB11 u 4D5. Dawn it-tessuti kienu fissi fil-formalina jew fis-sustanza fissattiva ta' Bouin. Dan l-analiżi investigattiv tal-prova klinika li twettaq f'laboratorju ċentrali għamel użu minn skala ta' 0 sa 3+. Kienu inklużi pazjenti kklassifikati bħala b'tebgħat 2+ jew 3+, waqt li 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. Minnoranza ta' pazjenti ġew ittestjati bl-użu ta' fluorescence *in situ* hybridisation (FISH). F'din il-prova, 87% tal-pazjenti li daħlu kellhom marda li kienet IHC3+, u 95% tal-pazjenti li daħlu kellhom marda li kienet IHC3+ u/jew pożittiva skont FISH.

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

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

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

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

TTP = żmien sa progressjoni; "ne" jindika li ma setax jiġi smat 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), rizultati ta' 24 xahar

Kura kombinata bi trastuzumab u anastrozole

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

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

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

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

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

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

1. Studju WO16229: doża oġhla tal-bidu ta' 8 mg/kg, segwita minn kors ta' 6 mg/kg kull 3 ġimghat
2. Studju MO16982: doża oġhla tal-bidu ta' 6 mg/kg fil-ġimgha x 3; segwita minn kors ta' 6 mg/kg kull 3 ġimghat
3. Studju BO15935
4. Studju MO16419

Siti ta' progressjoni

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

Kanċer bikri tas-sider (ambjent awżiljarju)

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 li fiha l-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali:

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

Fil-prova HERA 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 Waħda N = 1693	Osservazzjoni N = 1697***	Trastuzumab Sena Waħda N = 1702***
Sopravivenza mingħajr il-marda - Numru ta' pazjenti bl-avveniment - Numru ta' pazjenti mingħajr l-avveniment Valur p kontra osservazzjoni Proporzjoni ta' periklu kontra osservazzjoni	219 (12.9%) 1474 (87.1%)	127 (7.5%) 1566 (92.5%)	570 (33.6%) 1127 (66.4%)	471 (27.7%) 1231 (72.3%)
Sopravivenza mingħajr ma terġa toħroġ il-marda - Numru ta' pazjenti bl-avveniment - Numru ta' pazjenti mingħajr l-avveniment Valur p kontra osservazzjoni Proporzjoni ta' periklu kontra osservazzjoni	208 (12.3%) 1485 (87.7%)	113 (6.7%) 1580 (93.3%)	506 (29.8%) 1191 (70.2%)	399 (23.4%) 1303 (76.6%)
Sopravivenza mingħajr metastasi - Numru ta' pazjenti bl-avveniment - Numru ta' pazjenti mingħajr l-avveniment Valur p kontra osservazzjoni Proporzjoni ta' periklu kontra osservazzjoni	184 (10.9%) 1508 (89.1%)	99 (5.8%) 1594 (94.6%)	488 (28.8%) 1209 (71.2%)	399 (23.4%) 1303 (76.6%)
Sopravivenza globali (mewt) - Numru ta' pazjenti bl-avveniment - Numru ta' pazjenti mingħajr l-avveniment Valur p kontra osservazzjoni Proporzjoni ta' periklu kontra osservazzjoni	40 (2.4%) 1653 (97.6%)	31 (1.8%) 1662 (98.2%)	350 (20.6%) 1347 (79.4%)	278 (16.3%) 1424 (83.7%)

*Riżultat finali ko-primarju ta' DFS ta' sena waħda kontra osservazzjoni laħaq il-konfin statistiku definit minn qabel

**Analiżi finali (inkluz crossover ta' 52% tal-pazjenti mill-grupp ta' osservazzjoni għal trastuzumab)

***Hemm diskrepanza fid-daqs tal-kampjun globali minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti li kienu li fiha l-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali wara d-data *cut-off* għall-analizi ta' segwitu medjan ta' 12-il xahar

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-analizi interim tal-effikaċja qasmu l-konfin statistiku speċifikat minn qabel tal-protokoll għat-tqabbil ta' sena waħda ta' trastuzumab kontra osservazzjoni. Wara segwitu medjan ta' 12-il xahar, il-proporzjon ta' periklu (HR - *hazard ratio*) għas-sopravivenza mingħajr il-marda (DFS - *disease free survival*) kien ta' 0.54 (CI ta' 95% 0.44, 0.67) li huwa definit 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 bi trastuzumab.

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

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

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

Doxorubicin u cyclophosphamide inġhataw flimkien kif ġej:

- doxorubicin *push* ġol-vini, b'doża ta' 60 mg/m², mogħti kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli.
- cyclophosphamide ġol-vini, b'doża ta' 600 mg/m² fuq medda ta' 30 minuta, mogħti kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli.

Paclitaxel, flimkien ma' trastuzumab, inġhat kif ġej:

- paclitaxel ġol-vini - 80 mg/m² bħala infużjoni kontinwa ġol-vini, mogħti kull ġimgħa għal 12-il ġimgħa.

Jew

- paclitaxel ġol-vini - 175 mg/m² bħala infużjoni kontinwa ġol-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 N9831 fil-hin tal-analizi definittiva ta' DFS* huma miġbura fil-qosor f'Tabella 7. It-tul medjan ta' segwitu kien ta' 1.8 snin għall-pazjenti fil-grupp ta' AC→P u ta' sentejn għall-pazjenti fil-grupp ta' AC→PH.

Tabella 7: Sommarju ta' rizultati tal-effikaċġa mill-analiżi kongunta tal-provi NSABP B-31 u NCCTG N9831 fil-hin tal-analiżi definittiva ta' DFS*

Parametru	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Proporzjon ta' periklu kontra AC→P (CI ta' 95%) valur p
Sopravivenza mingħajr marda Numru ta' pazjenti bl-avveniment (%) Metastasi	261 (15.5)	133 (8.0)	0.48 (0.39, 0.59) p < 0.0001
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 qabix il-limitu statistiku speċifikat minn qabel għall-paragun ta' AC→PH kontra AC→P

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

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

L-analiżi finali ppjanata minn qabel ta' OS mill-analiżi kongunta tal-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831 kienet imwettqa meta sehhew 707 imwiet (segwitu medjan ta' 8.3 snin fil-grupp ta' AC→PH). Kura b'AC→PH irriżultat f'titjib statistikament sinifikanti f'OS meta mqabbel ma' AC→P (HR stratifikat = 0.64; CI ta' 95% [0.55, 0.74]; valur p log-rank < 0.0001). Wara 8 snin, ir-rata ta' sopravivenza kienet stmata 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-rizultati finali ta' OS mill-analiżi kongunta tal-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831 huma miġbura fil-qosor f'Tabella 8 taht:

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

Parametru	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	Valur p kontra AC→P	Proporzjon ta' periklu kontra AC→P (CI ta' 95%)
Mewt (avveniment ta' OS): Numru ta' pazjenti bl-avveniment (%)	418 (20.6%)	289 (14.2%)	< 0.0001	0.64 (0.55, 0.74)

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

Analiżi ta' DFS twettqet ukoll fl-analiżi finali ta' OS mill-analiżi kongunta tal-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831. Ir-rizultati 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 ingħata flimkien ma' docetaxel, wara kimoterapija b'AC (AC→DH) jew flimkien ma' docetaxel u carboplatin (DCarbH).

Docetaxel ingħata kif ġej:

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

jew

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

li kien segwit minn:

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

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

Ir-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 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 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%) valur p
Sopravivenza mingħajr marda Numru ta' pazjenti bl-avveniment	195	145	0.67 (0.54, 0.83) p = 0.0003
Metastasi Numru ta' pazjenti bl-avveniment	144	103	0.65 (0.50, 0.84) p = 0.0008
Mewt (avveniment OS) Numru ta' pazjenti bl-avveniment	80	56	0.66 (0.47, 0.93) p = 0.0182

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

Fl-istudju BCIRG 006 għall-punt finali primarju, DFS, il-proporzjon ta' periklu jittraduċi f'benefiċċju

assolut, f' termini ta' stimi ta' rata ta' sopravivenza mingħajr il-marda ta' 3 snin ta' 5.8 punti perċentwali (86.7% kontra 80.9%) favur il-grupp AC→DH (trastuzumab) u 4.6 punti perċentwali (85.5% kontra 80.9%) favur il-grupp DCarbH (trastuzumab) meta mqabbel ma' AC→D.

Fl-istudju BCIRG 006, 213/1075 pazjent fil-grupp DCarbH (TCH), 221/1074 pazjent fil-grupp AC→DH (AC→TH), u 217/1073 fil-grupp AC→D (AC→T) kellhom stat ta' ħila Karnofsky ta' ≤ 90 (80 jew ≤ 90). Ma kien innutat l-ebda benefiċċju ta' sopravivenza mingħajr il-marda (DFS - *disease-free survival*) f' dan is-sottogrupp ta' pazjenti (proporzjon ta' periklu = 1.16, CI ta' 95% [0.73, 1.83] għal DCarbH (TCH) kontra AC→D (AC→T); proporzjon ta' periklu = 0.97, CI ta' 95% [0.60, 1.55] għal AC→DH (AC→TH) kontra AC→D).

Barra dan saret analiżi esploratorja post-hoc fuq is-settijiet ta' dejta mill-analiżi kongunta (JA - *joint analysis*) tal-istudji NSABP B-31/NCCTG N9831* u BCIRG006 li jikkombinaw avvenimenti ta' DFS u avvenimenti sintomatiċi tal-qalb li huma miġbura fil-qosor f' Tabella 11:

Tabella 11 Riżultati tal-analiżi esploratorja post-hoc mill-analiżi kongunta tal-istudji kliniċi NSABP B-31/NCCTG N9831* u BCIRG006 li jikkombinaw avvenimenti ta' DFS u avvenimenti sintomatiċi tal-qalb

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

A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatin; H: trastuzumab

CI = intervall ta' kunfidenza

* Fil-ħin 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

Kancer bikri tas-sider (ambjent neoawżiljarju-awżiljarju)

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

F'ambjent ta' trattament neoawżiljarju-awżiljarju, l-istudju MO16432, prova li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali 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+ intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu kimoterapija neoawżiljarja 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 waħdu (n=116)	
Sopravivenza mingħajr avveniment			Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)
Numru ta' pazjenti b'avveniment	46	59	0.65 (0.44, 0.96) p = 0.0275
Rispons patoloġiku komplut totali* (CI ta' 95%)	40% (31.0, 49.6)	20.7% (13.7, 29.2)	p = 0.0014
Sopravivenza globali			Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)
Numru ta' pazjenti b'avveniment	22	33	0.59 (0.35, 1.02) p = 0.0555

* definit 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 li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, ta' fażi III, ToGA (BO18255) flimkien ma' kimoterapija mqabbel ma' kimoterapija waħedha.

Kimoterapija ingħatat kif ġej:

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

It-tnejn ingħataw ma':

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

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

Tabella 13 Riżultati tal-effikaċja minn BO18225

Parametru	FP N = 290	FP +H N = 294	HR (95% CI)	Valur p
Sopravivenza globali, xhur medjana	11.1	13.8	0.74 (0.60 - 0.91)	0.0046
Sopravivenza mingħajr progressjoni, xhur medjana	5.5	6.7	0.71 (0.59 - 0.85)	0.0002
Żmien sal-progressjoni tal-marda, xhur medjana	5.6	7.1	0.70 (0.58 - 0.85)	0.0003
Rata ta' rispons globali,%	34.5%	47.3%	1.70 ^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' probabbiltà

Il-pazjenti li ddaħhlu fil-prova kellhom adenokarcinoma tal-istonku jew tal-passaġġ gastro-esofagali pozzittiva 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. 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 ntgħażlu b'mod każwali mietu: 182 pazjent (62.8%) fil-grupp ta' kontroll u 167 pazjent (56.8%) fil-grupp ta' kura. Il-maġġoranza tal-imwiet kienu kkawżati minn avvenimenti relatati mal-kanċer li kellu l-pazjent.

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

F'analisi esploratorja tas-sottogrupp li saret fil-prova TOGA (BO18255), ma kien hemm l-ebda benefiċċju apparenti fuq is-sopravivenza globali biż-żieda ta' trastuzumab f'pazjenti b'marda ECOG PS 2 fil-linja bazi [HR 0.96 (CI ta' 95% 0.51 - 1.79)], li ma tistax titkejjel [HR 1.78 (CI ta' 95% 0.87 - 3.66)] u 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 bi 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' analiżi ta' mudell tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni bl-użu ta' dejta miġbura minn 1,582 individwu, fosthom pazjenti b'MBC, EBC, AGC jew tipi oħra ta' tumuri pożittivi għal HER2, u voluntiera f'saħħithom, fi 18-il prova ta' Fażi I, II u III li kienu qed jirċievu trastuzumab ġol-vini. Mudell ta' żewġ kompartimenti b'eliminazzjoni parallela lineari u mhux lineari mill-kompartiment ċentrali ddeskriva l-profil tal-konċentrazzjoni-ħin ta' trastuzumab. Minħabba eliminazzjoni mhux lineari, it-tneħħija totali żdiedet b'konċentrazzjoni aktar baxxa. Għalhekk wieħed ma jistax jasal għall-valur kostanti tal-*half-life* ta' trastuzumab. $t_{1/2}$ tonqos b'konċentrazzjonijiet aktar baxxi fi ħdan intervall ta' dożaġġ (ara Tabella 16). Pazjenti b'MBC u EBC kellhom parametri PK (eż. tneħħija [CL – *clearance*], volum tal-kompartiment ċentrali [V_c - *central compartment volume*]) u esponimenti fi stat fiss 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} - *maximum elimination rate*) u ta' 8.92 $\mu\text{g/mL}$ għall-kostanti ta' Michaelis-Menten (K_m - *Michaelis-Menten constant*) għall-pazjenti b'MBC, EBC, u AGC. Il-volum tal-kompartiment ċentrali kien ta' 2.62 L għall-pazjenti b'MBC u EBC u ta' 3.63 L għall-pazjenti b'AGC. Fil-mudell finali tal-PK tal-popolazzjoni, minbarra t-tip tat-tumur primarju, il-piż tal-ġisem, aspartate aminotransferase fis-serum u albumina kienu identifikati bhala kovarjabbli statistikament sinifikanti li jaffettwaw l-esponiment għal trastuzumab. Madankollu, id-daqs tal-effett ta' dawn il-kovarjabbli fuq l-esponiment għal trastuzumab jissuġġerixxi li dawn il-kovarjabbli x'aktarx ma jkollhomx effett kliniku sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' trastuzumab.

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

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

Kors	Tip ta' tumur primarju	N	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-21jum} ($\mu\text{g}\cdot\text{jum/mL}$)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	28.7 (2.9 – 46.3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	EBC	390	30.9 (18.7 – 45.5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	AGC	274	23.1 (6.1 – 50.3)	132 (84.2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC	805	37.4 (8.7 – 58.9)	76.5 (49.4 - 114)	1073 (597 - 1584)
	EBC	390	38.9 (25.3 – 58.8)	76.0 (54.7 - 104)	1074 (783 - 1502)

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

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

*C_{min,ss} - C_{min} fi stat fiss

**C_{max,ss} = C_{max} fi stat fiss

*** żmien sakemm jintlahaq 90% ta' stat fiss

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

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

Perjodu biex Trastuzumab jiġi eliminat kompletament

Il-perjodu biex Trastuzumab jiġi eliminat kompletament kien evalwat wara għoti q1w jew q3w ġol-vini bl-użu tal-mudell PK tal-popolazzjoni. Ir-riżultati ta' dawn is-simulazzjonijiet jindikaw li mill-inqas 95% tal-pazjenti se jilhqqu konċentrazzjonijiet li huma < 1 µg/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 tnehhija mhux lineari aktar malajr (K_m aktar baxxa) (p < 0.001). Kien hemm korrelazzjoni bejn shed antigen u l-livelli SGOT/AST; parti mill-impatt ta' shed antigen fuq it-tnehhija 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-tnehhija 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. Herzuma 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' Herzuma, jew sabiex jiġu determinati l-effetti tiegħu fuq il-fertilità fl-irġiel.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi dilwit b'soluzzjonijiet ta' glucose għaliex dawn jistgħu jikkawżaw aggregazzjoni tal-proteina.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

150 mg Kunjett mhux miftuħ

5 snin.

420 mg Kunjett mhux miftuħ

5 snin.

Wara r-rikostituzzjoni

Wara r-rikostituzzjoni b'ilma għall-injezzjoni sterili s-soluzzjoni rikostitwita hija fiżikament u kimikament stabbli għal 7 ijiem f'temperatura ta' 2°C - 8°C. Kwalunkwe soluzzjoni rikostitwita li tibqa' għandha tintrema.

Wara d-dilwizzjoni

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

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C - 8°C).

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

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

Herzuma 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett ta' 20 mL magħmul minn ħġieġ ċar tip I b'tapp tal-gomma butyl miksi bi fluroTec li fih 150 mg ta' trastuzumab.

Kull kartuna fiha kunnett wieħed.

Herzuma 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett ta' 50 mL magħmul minn ħġieġ ċar tip I b'tapp tal-gomma butyl li fih 420 mg ta' trastuzumab.

Kull kartuna fiha kunnett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-friża.

Herzuma 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Għandha tintuża teknika asettika adattata. Kull kunnett ta' Herzuma 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 kunnett.

Herzuma 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Għandha tintuża teknika asettika adattata. Kull kunnett ta' Herzuma huwa rikostitwit b'20 mL ta' ilma għall-injezzjoni sterili (mhux ipprovdut). L-użu ta' soluzzjonijiet oħra għar-rikostituzzjoni għandu jiġi evitat. Is-soluzzjoni rikostitwita fiha madwar 21 mg / ml ta' trastuzumab u tagħti 20 ml (420 mg trastuzumab) soluzzjoni għal użu ta' doża waħda, f'pH ta' madwar 6.0. Volum ta' 4% aktar jiżgura li d-doża mmarkata ta' 420 mg tkun tista' tittella' minn kull kunnett.

Struzzjonijiet għar-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

- 1) Permezz ta' siringa sterili, injetta bil-mod il-volum xieraq (kif innutat hawn fuq) ta' ilma għall-injezzjoni sterili fil-kunnett li fih it-trab lajofilizzat ta' Herzuma, billi timmira l-fluss ġot-trab lajofilizzat.
- 2) Dawwar il-kunnett bil-mod biex tgħin fir-rikostituzzjoni. **THAWWADX!**

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

Ikkalkula l-volum ta' soluzzjoni meħtieġ:

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

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

- ibbażat fuq id-doża oġhla 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 ġimgħat:

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

Il-ammont xieraq ta' soluzzjoni għandu jittella' mill-kunjett u jiżdied ma' borża tal-infużjoni li fiha 250 mL ta' soluzzjoni ta' 0.9% Sodium chloride. Tużax ma' soluzzjonijiet li fihom il-glucose (ara sezzjoni 6.2). Il-borża għandha tinqaleb bil-mod ta' taht fuq sabiex tithallat is-soluzzjoni filwaqt li jiġi evitat li tiffurma r-ragħwa. Meta l-infużjoni tiġi ppreparata għandha tingħata immedjatament. Jekk dilwita b'mod asettiku, tista' tinħażen għal 24 siegħa (taħżinx f'temperatura oġhla minn 30°C).

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

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

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

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

EU/1/17/1257/001
EU/1/17/1257/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Frar, 2018
Data tal-aħhar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
REPUBBLIKA TAL-KOREA

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Biotec Services International Limited
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend
CF31 3RT
IR-RENJU UNIT

Units 2100, 2110, 2120 and 2130
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate,
Bridgend, CF31 3TY,
IR-RENJU UNIT

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
IRLANDA

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).

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-gestjoni 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 IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Herzuma 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, L-histidine, polysorbate 20, α,α -trehalose dihydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-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

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg (2°C - 8°C).

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

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

EU/1/17/1257/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Herzuma 150 mg

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 IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Herzuma 150 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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Herzuma 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, L-histidine, polysorbate 20, α,α -trehalose dehydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini 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

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg (2°C - 8°C).

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

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

EU/1/17/1257/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Herzuma 420 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Herzuma 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

Herzuma 150 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 lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Herzuma u għalxiex jintuża

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

It-tabib tiegħek jista' jippreskrivilek Herzuma għall-kura ta' kanċer tas-sider u tal-istonku meta:

- inti jkollok kanċer bikri tas-sider, b'livelli għolja ta' proteina msejja HER2.
- inti jkollok kanċer metastatiku tas-sider (kanċer tas-sider li nfirex il-bogħod mit-tumur oriġinali) b'livelli għolja ta' HER2. Herzuma 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 sensittiv għall-preżenza tal-ormoni sesswali tan-nisa).
- inti jkollok kanċer metastatiku tal-istonku b'livelli għolja ta' HER2, fejn jiġi kombinat mal-mediċini l-oħra għall-kanċer capecitabine jew 5-fluorouracil u cisplatin.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Herzuma

Tużax Herzuma jekk:

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

għandek bżonn kura bl-ossigħnu.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

Testijiet tal-qalb

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

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Herzuma jekk:

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

Jekk tirċievi Herzuma 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

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

Mediċini oħra u Herzuma

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

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

Tqala

- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura b'Herzuma u għal mill-inqas 7 xhur wara li tkun spiċċat il-kura.
- It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar ir-riskji u l-benefiċċji li tiehu Herzuma waqt it-tqala.

F'kazijiet rari, tnaqqis fl-ammont ta' fluwidu (amnijotiku) ta' madwar it-tarbija li qed jiżviluppa fil-ġuf kien osservat f'nisa tqal li qed jieħdu Herzuma. Din il-kondizzjoni tista' tkun ta' ħsara għat-tarbija tiegħek li għada fil-ġuf u kienet assoċjata ma' pulmuni li ma jiżviluppawx b'mod komplut li twassal għal mewt tal-fetu.

Treddigh

Treddgħax lit-tarbija tiegħek matul it-terapija b'Herzuma u għal 7 xhur wara l-aħħar doża ta' Herzuma peress li Herzuma jista' jgħaddi għat-tarbija tiegħek permezz tal-ħalib tas-sider tiegħek.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Herzuma jista' jkollu effett fuq il-ħila 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 Herzuma

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'Herzuma. Herzuma għandu jingħata minn tabib jew infermier biss. It-tabib tiegħek se jordnalek doża u kors ta' kura li huwa adattat **għalik**. Id-doża ta' Herzuma tiddependi mill-piż tiegħek.

Herzuma jingħata bħala infużjoni ġol-vini (“drip”) direttament ġol-vini tiegħek. 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. Jekk l-ewwel doża tkun ittollerata sew id-doži ta' wara jistgħu jingħataw fuq perjodu ta' 30 minuta (ara sezzjoni 2 taħt “Twissijiet u prekawzjonijiet”). In-numru ta' infużjonijiet li tircievi jiddependu fuq kif tirispondi għall-kura. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

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

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

Jekk tieqaf tuża Herzuma

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

Herzuma 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-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji għalkemm ma jidhrux

f'kulhadd. Uhud minn dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jistgħu jwasslu għal dħul l-isptar.

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

Dawn l-effetti fil-bieċa l-kbira jseħħu mal-ewwel infużjoni ġol-vini ("dripp" fil-vina tiegħek) u matul l-ewwel fiit sigħat wara l-bidu tal-infużjoni. Dawn ġeneralment huma temporanji. Inti se tiġi osservat minn professjonist fil-kura tas-saħħa waqf l-infużjoni u għal mill-inqas sitt sigħat wara l-bidu tal-ewwel infużjoni u għal saġħtejn 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 jibdw aktar tard minn sitt sigħat wara l-bidu tal-infużjoni. Jekk jiġri dan, kellem lit-tabib tiegħek minnufih. Kultant, is-sintomi jistgħu jitjiebu u wara jmorru għall-aġħar.

Effetti sekondarji oħra jistgħu jinħassu f'kull waqf matul il-kura b'Herzuma, mhux biss relatati ma' infużjoni. Problemi fil-qalb xi kultant jistgħu jseħħu waqf il-kura u kultant wara li l-kura tkun waqqfet u jistgħu jkunu serji. Dawn jinkludu dgħufija tal-muskolu tal-qalb li jista' jwassal għall-insuffiċjenza tal-qalb, infjammazzjoni (nefħa, ħmura, sensazzjoni ta' shana, u uġigh) tal-kisja ta' madwar il-qalb, u disturbu fir-ritmu tal-qalb. Dan jista' jwassal għal sintomi bħal:

- qtugh ta' nifs, (inkluz qtugh ta' nifs bil-lejl),
- sogħla,
- zamma ta' fluwidu (nefħa) fir-rigħlejn jew fid-dirġħajn,
- palpitazzjonijiet (ritmu mhux normali tal-qalb jew tħbit irregolari tal-qalb).

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

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

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- infezzjonijiet
- dijarea
- stitikezza
- ħruq ta' stonku (dispepsja)
- dgħufija
- raxx fil-ġilda
- uġigh fis-sider
- uġigh addominali
- uġigh fil-ġogi
- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmu u ta' ċelluli bojod tad-demmu (li jgħinu jiġġieldu l-infezzjoni) xi kultant bid-deni
- uġigh fil-muskoli
- konguntivite
- għajnejn idemmġħu
- fsada mill-immieħer
- immieħer inixxi
- telf ta' xagħar

- roghda
- fwawar
- sturdament
- disturbi fid-dwiefer
- telf ta' piz
- telf ta' aptit
- diffikultà biex torqod (insomnija)
- bidla fit-togħma
- għadd ta' plejlits baxx
- tbenġil
- nuqqas ta' sensazzjoni jew tnevmim fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn
- ħmura, nefha jew feriti f'ħalqek u/jew grizmejk
- uġiġħ, nefha, ħmura jew tnevmim tal-idejn u/jew saqajn
- qtugħ ta' nifs
- uġiġħ ta' ras
- sogħla
- rimettar
- dardir

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

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

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

- telf ta' smiġħ
- raxx bil-ponot
- infezzjoni fid-demmm

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1000):

- dgħufija
- suffejra
- infjammazzjoni jew ċikatriċi fil-pulmun

Effetti sekondarji ohra li kienu rrappurtati bl-użu ta' Herzuma (frekwenza ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- tagħqid tad-demmm mhux normali jew imnaqqas
- reazzjonijiet anafilattiċi

- livelli għolja ta' potassium
- nefha fil-moħħ
- nefha jew fsada fin-naħa ta' wara tal-għajnejn
- xokk
- nefha tal-kisja tal-qalb
- rata tal-qalb baxxa
- ritmu tal-qalb mhux normali
- distress respiratorju
- insuffiċjenza respiratorja
- akkumulazzjoni akuta ta' fluwidu fil-pulmun
- tidjiq akut tal-passaġġi tan-nifs
- livelli baxxi ħafna ta' ossiġnu fid-demm
- diffikultà biex tieħu nifs meta mindud
- ħsara/insuffiċjenza tal-fwied
- nefha fil-wiċċ, xufftejn u griżmejn
- insuffiċjenza tal-kliewi
- livelli baxxi ħafna 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 Herzuma flimkien ma' kimoterapija, xi wħud minn dawn jistgħu jkunu wkoll minħabba l-kimoterapija.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali 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 Herzuma

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.

Aħzen fi frigg (2°C - 8°C).

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Herzuma

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

Kif jidher Herzuma u l-kontenut tal-pakkett

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

Il-Manifattur

Biotec Services International Ltd.

Biotec House

Central Park

Western Avenue

Bridgend Industrial Estate

Bridgend, CF31 3RT

Ir-Renju Unit

Millmount Healthcare Ltd.

Block 7

City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath K32 YD60

Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA

Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė

Tel.: +370 5 231 4658

България

EGIS Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 2 987 6040

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA

Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.

Tel: + 420 227 129 111

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.

Tel.: + 36 1 803 5555

Danmark

Orion Pharma A/S

Tlf: + 45 86 14 00 00

Malta

Medical Logistics Ltd.

Tel: +356 2755 9990

Deutschland

Nederland

Mundipharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 506029 000

Eesti
Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΕ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

France
Laboratoires Biogaran
Tél.: +33 (0) 800 970 109

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 31 82 88 1

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība
Latvijā
Tāl.: +371 67613859

Mundipharma Pharmaceuticals B.V
Tel: + 31 33 450 8270

Norge
Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
EGIS Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 417 9200

Portugal
PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România
Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
EGIS SLOVAKIA spol. s r.o
Tel: +421 2 3240 9422

Suomi/Finland
Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige
Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom
NAPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 (0) 1223 424444

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

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

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

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

Dejjem zomm din il-mediċina fil-pakkett oriġinali magħluq f'temperatura ta' 2°C - 8°C fil-frigġ. Kunjett ta' Herzuma rikostitwit b' ilma għall-injezzjonijiet (mhux fornut) huwa stabbli għal 7 ijiem f'temperatura ta' 2°C - 8°C wara r-rikostituzzjoni u m'għandhux jitpoġġa fil-friza.

Għandha tintuża teknika asettika adattata. Kull kunjett ta' Herzuma huwa rikostitwit b'7.2 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet (mhux fornut). L-użu ta' solventi 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.

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

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni:

- 1) Permezz ta' siringa sterili, injetta bil-mod 7.2 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet fil-kunjett li fih Herzuma 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. Herzuma rikostitwit jirriżulta f'soluzzjoni trasparenti, bla kulur sa isfar ċar u għandu jkun mingħajr frak viżibbli.

Ikkalkula l-volum ta' soluzzjoni meħtieġa:

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

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

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

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

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Herzuma 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 lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Herzuma u għalxiex jintuża

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

It-tabib tiegħek jista' jippreskrivilek Herzuma għall-kura ta' kanċer tas-sider u tal-istonku meta:

- inti jkollok kanċer bikri tas-sider, b'livelli għolja ta' proteina msejja HER2.
- inti jkollok kanċer metastatiku tas-sider (kanċer tas-sider li nfirex il-bogħod mit-tumur oriġinali) b'livelli għolja ta' HER2. Herzuma 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 sensittiv għall-preżenza tal-ormoni sesswali tan-nisa).
- inti jkollok kanċer metastatiku tal-istonku b'livelli għolja ta' HER2, fejn jiġi kombinat mal-mediċini l-oħra għall-kanċer capecitabine jew 5-fluorouracil u cisplatin.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Herzuma

Tużax Herzuma jekk:

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

għandek bżonn kura bl-ossigħnu.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

Testijiet tal-qalb

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

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Herzuma jekk:

- kellek insuffiċjenza tal-qalb, mard tal-arterja koronarja, mard tal-valvs tal-qalb (ħsejjes (*murmurs*) tal-qalb), pressjoni għolja, jekk ħadt xi mediċina għall-pressjoni għolja jew bħalissa qed tiehu 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 bi trastuzumab.
- tbat minn qtugħ ta' nifs, speċjalment jekk bħalissa qed tuża taxane. Trastuzumab jista' jikkawża diffikultajiet biex tiehu n-nifs, speċjalment meta jingħata għall-ewwel darba. Dan jista' jkun aktar serju jekk diġà għandek nuqqas ta' nifs. Rari ħafna, pazjenti b'diffikultajiet severi bin-nifs qabel il-kura mietu meta ngħataw trastuzumab.
- qatt ħadt xi kura oħra għall-kanċer.

Jekk tirċievi Herzuma 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

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

Mediċini oħra u Herzuma

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

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

Tqala

- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura b'Herzuma u għal mill-inqas 7 xhur wara li tkun spiċċat il-kura.
- It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar ir-riskji u l-benefiċċji li tiehu Herzuma waqt it-tqala.

F'kazijiet rari, tnaqqis fl-ammont ta' fluwidu (amnijotiku) ta' madwar it-tarbija li qed jiżviluppa fil-ġuf kien osservat f'nisa tqal li qed jieħdu Herzuma. Din il-kondizzjoni tista' tkun ta' ħsara għat-tarbija tiegħek li għada fil-ġuf u kienet assoċjata ma' pulmuni li ma jiżviluppawx b'mod komplut li twassal għal mewt tal-fetu.

Treddigh

Treddgħax lit-tarbija tiegħek matul it-terapija b'Herzuma u għal 7 xhur wara l-aħħar doża ta' Herzuma peress li Herzuma jista' jgħaddi għat-tarbija tiegħek permezz tal-ħalib tas-sider tiegħek.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Herzuma jista' jkollu effett fuq il-ħila 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 Herzuma

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'Herzuma. Herzuma għandu jingħata minn tabib jew infermier biss. It-tabib tiegħek se jordnalek doża u kors ta' kura li huwa adattat **għalik**. Id-doża ta' Herzuma tiddependi mill-piż tiegħek.

Herzuma jingħata bħala infużjoni ġol-vini ("drip") direttament ġol-vini tiegħek. 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. Jekk l-ewwel doża tkun ittollerata sew id-doži ta' wara jistgħu jingħataw fuq perjodu ta' 30 minuta (ara sezzjoni 2 taħt "Twissijiet u prekawzjonijiet"). In-numru ta' infużjonijiet li tircievi jiddependu fuq kif tirrispondi għall-kura. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

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

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

Jekk tieqaf tuża Herzuma

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

Herzuma 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-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji għalkemm ma jidhrux

f'kulhadd. Uhud minn dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jistgħu jwasslu għal dħul l-isptar.

Waqf infużjoni ta' Herzuma, jistgħu jseħħu tertir, deni u sintomi oħra li jixbħu l-influwenza. Dawn huma komuni ħafna (jistgħu jaffettaw aktar minn persuna waħda minn kull 10). Sintomi oħra relatati mal-infużjoni huma: tħossok imdardar (tqalligh), rimettar, uġigh, zieda fit-tensjoni tal-muskoli u tregħid, uġigh ta' ras, sturdament, diffikultajiet respiratorji, tħarħir, pressjoni għolja jew baxxa, disturbu fir-ritmu tal-qalb (palpitazzjonijiet, ritmu mhux normali tal-qalb jew tħbit irregolari tal-qalb), nefħa tal-wieċ u x-xufftejn, raxx u tħossok għajjen/a. Xi wħud minn dawn is-sintomi jistgħu jkunu serji u xi pazjenti mietu (ara sezzjoni 2 taħt "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Dawn l-effetti fil-bieċa l-kbira jseħħu mal-ewwel infużjoni ġol-vini ("dripp" fil-vina tiegħek) u matul l-ewwel fiit sigħat wara l-bidu tal-infużjoni. Dawn ġeneralment huma temporanji. Inti se tiġi osservat minn professjonist fil-kura tas-saħħa waqf l-infużjoni u għal mill-inqas sitt sigħat wara l-bidu tal-ewwel infużjoni u għal saġhtejn 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 jibdw aktar tard minn sitt sigħat wara l-bidu tal-infużjoni. Jekk jiġri dan, kellem lit-tabib tiegħek minnufih. Kultant, is-sintomi jistgħu jitjiebu u wara jmorru għall-aġħar.

Effetti sekondarji oħra jistgħu jinħassu f'kull waqf matul il-kura b'Herzuma, mhux biss relatati ma' infużjoni. Problemi fil-qalb xi kultant jistgħu jseħħu waqf il-kura u kultant wara li l-kura tkun waqqfet u jistgħu jkunu serji. Dawn jinkludu dgħufija tal-muskolu tal-qalb li jista' jwassal għall-insuffiċjenza tal-qalb, infjammazzjoni (nefħa, ħmura, sensazzjoni ta' shana, u uġigh) tal-kisja ta' madwar il-qalb, u disturbu fir-ritmu tal-qalb. Dan jista' jwassal għal sintomi bħal:

- qtugh ta' nifs, (inkluz qtugh ta' nifs bil-lejl),
- sogħla,
- zamma ta' fluwidu (nefħa) fir-riglejn jew fid-dirġħajn,
- palpitazzjonijiet (ritmu mhux normali tal-qalb jew tħbit irregolari tal-qalb).

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

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

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- infezzjonijiet
- dijarea
- stitikezza
- ħruq ta' stonku (dispepsja)
- dgħufija
- raxx fil-ġilda
- uġigh fis-sider
- uġigh addominali
- uġigh fil-ġogi
- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmi u ta' ċelluli bojod tad-demmi (li jgħinu jiġġieldu l-infezzjoni) xi kultant bid-deni
- uġigh fil-muskoli
- konguntivite
- għajnejn idemmġħu
- fsada mill-immieħer
- immieħer inixxi
- telf ta' xagħar

- roghda
- fwawar
- sturdament
- disturbi fid-dwiefer
- telf ta' piz
- telf ta' aptit
- diffikultà biex torqod (insomnija)
- 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'ħalqek u/jew grizmejk
- uġiġħ, nefha, ħmura jew tnevmim tal-idejn u/jew saqajn
- qtugħ ta' nifs
- uġiġħ ta' ras
- sogħla
- rimettar
- dardir

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

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

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

- telf ta' smiġħ
- raxx bil-ponot
- infezzjoni fid-demmm

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1000):

- dgħufija
- suffejra
- infjammazzjoni jew ċikatriċi fil-pulmun

Effetti sekondarji ohra li kienu rrappurtati bl-użu ta' Herzuma (frekwenza ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- tagħqid tad-demmm mhux normali jew imnaqqas
- reazzjonijiet anafilattiċi

- livelli għolja ta' potassium
- nefha fil-moħħ
- nefha jew fsada fin-naħa ta' wara tal-għajnejn
- xokk
- nefha tal-kisja tal-qalb
- rata tal-qalb baxxa
- ritmu tal-qalb mhux normali
- distress respiratorju
- insuffiċjenza respiratorja
- akkumulazzjoni akuta ta' fluwidu fil-pulmun
- tidjiq akut tal-passaġġi tan-nifs
- livelli baxxi ħafna ta' ossiġnu fid-demm
- diffikultà biex tieħu nifs meta mindud
- ħsara/insuffiċjenza tal-fwied
- nefha fil-wiċċ, xufftejn u griżmejn
- insuffiċjenza tal-kliewi
- livelli baxxi ħafna 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 Herzuma flimkien ma' kimoterapija, xi wħud minn dawn jistgħu jkunu wkoll minħabba l-kimoterapija.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali 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 Herzuma

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.

Aħzen fi frigg (2°C - 8°C).

Soluzzjonijiet għall-infuzjoni għandhom jintużaw immedjatament wara d-dilwazzjoni. Tużax Herzuma jekk tinnotta xi frak jew bidla fil-kulur qabel l-ġoti.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Herzuma

- Is-sustanza attiva hi trastuzumab. Kull kunjett fih 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-sustanzi mhux attivi l-oħra huma L-histidine hydrochloride, L-histidine, α,α -trehalose dihydrate, polysorbate 20.

Kif jidher Herzuma u l-kontenut tal-pakkett

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

II-Manifattur

Biotec Services International Ltd.

Biotec House

Central Park

Western Avenue

Bridgend Industrial Estate

Bridgend, CF31 3RT

Ir-Renju Unit

Millmount Healthcare Ltd.

Block 7

City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath K32 YD60

Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA

Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė

Tel.: +370 5 231 4658

България

EGIS Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 2 987 6040

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA

Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.

Tel: + 420 227 129 111

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.

Tel.: + 36 1 803 5555

Danmark

Orion Pharma A/S

Tlf: + 45 86 14 00 00

Malta

Medical Logistics Ltd.

Tel: +356 2755 9990

Deutschland

Nederland

Mundipharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 506029 000

Eesti
Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΕ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

France
Laboratoires Biogaran
Tél.: +33 (0) 800 970 109

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 31 82 88 1

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība
Latvijā
Tāl.: +371 67613859

Mundipharma Pharmaceuticals B.V
Tel: + 31 33 450 8270

Norge
Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
EGIS Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 417 9200

Portugal
PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România
Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
EGIS SLOVAKIA spol. s r.o
Tel: +421 2 3240 9422

Suomi/Finland
Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige
Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom
NAPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 (0) 1223 424444

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

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

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

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

Dejjem zomm din il-mediċina fil-pakkett oriġinali magħluq f'temperatura ta' 2°C - 8°C fil-frigġ. Kunjett ta' Herzuma rikostitwit b' ilma għall-injezzjonijiet (mhux fornut) huwa stabbli għal 7 ijiem f'temperatura ta' 2°C - 8°C wara r-rikostituzzjoni u m'għandhux jitpoġġa fil-friza.

Għandha tintuża teknika asettika adattata. Kull kunjett ta' Herzuma huwa rikostitwit b' 20 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet (mhux fornut). L-użu ta' solventi oħra għar-rikostituzzjoni għandu jiġi evitat. Is-soluzzjoni rikostitwita fiha madwar 21 mg / ml ta' trastuzumab u taġti 20 ml (420 mg trastuzumab) soluzzjoni għal użu ta' doża waħda. Volum ta' 4% aktar jiżgura li d-doża fuq it-tikketta ta' 420 mg tkun tista' tittiehed minn kull kunjett.

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

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni:

- 1) Permezz ta' siringa sterili, injetta bil-mod 20 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet fil-kunjett li fih Herzuma 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. Herzuma rikostitwit jirriżulta f' soluzzjoni trasparenti, bla kulur sa isfar ċar u għandu jkun mingħajr frak viżibbli.

Ikkalkula l-volum ta' soluzzjoni meħtieġa:

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

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

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

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

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