

ANNES 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

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Trazimera 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 inkluż proċeduri speċifiċi ta' inattivazzjoni u tneħħija virali.

Trazimera 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 tal-hamster Ċiniż) u ppurifikat permezz ta' kromatografija inkluż proċeduri speċifiċi ta' inattivazzjoni u tneħħija virali.

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

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

Trab jew kejk lajofilizzat ta' lewn abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tas-sider

Kanċer metastatiku tas-sider

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

- bhala monoterapija għall-kura ta' dawk il-pazjenti li rċevew mill-inqas żewġ korsijiet ta' kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom. Il-kimoterapija li tkun inghatat 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 għal-kura ta' dawk il-pazjenti li ma rċevewx il-kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom.
- flimkien ma' inibitur ta' aromatase għall-kura ta' pazjenti wara l-menopawża b'MBC pożittiv għar-ricettur tal-ormon, li ma kinux ikkurati minn qabel b'trastuzumab.

Kanċer bikri tas-sider

Trazimera 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' trastuzumab, għall-mard avanzat lokament (inkluż infjammatorju) jew tumuri b'dijametru ta' > 2 cm (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Trastuzumab 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

Trazimera 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.

Trazimera għandu jintuża biss f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-istonku (MGC - *metastatic gastric cancer*) li t-tumuri tagħhom jagħmlu ammont eċċessiv ta' HER2 kif definit b'IHC2+ u b'riżultat SISH jew FISH li jikkonferma, jew b'riżultat IHC 3+. Għandhom jintużaw metodi ta' analiżi preċiżi u ġġustifikati (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Huwa meħtieġ ittestjar għal HER2 qabel tinbeda t-terapija (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Kura bi Trazimera għandha tinbeda biss minn tabib b'esperjenza fl-għoti ta' kimoterapija ċitotossika (ara sezzjoni 4.4), u għandha tingħata biss minn professjonist fil-kura tas-saħħa.

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

Biex jiġu evitati żbalji fl-għoti tal-medicina huwa importanti li t-tikketti tal-kunjett jiġu cċekkjati biex jiġi żgurat li l-medicina li qed tiġi ppreparata u mogħtija hija Trazimera (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' piz tal-ġisem. Id-doża ta' manteniment rakkomandata f'intervalli ta' kull tliet ġimgħat hija ta' 6 mg/kg ta' piz tal-ġisem, li tinbeda tliet ġimgħat wara d-doża oġhla tal-bidu.

Programm ta' kull ġimgħa

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

Għoti flimkien ma' paclitaxel jew docetaxel

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

Għoti flimkien ma' inibitur ta' aromatase

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

Kanċer bikri tas-sider

Programm ta' kull tliet ġimgħat u ta' kull ġimgħa

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

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

Kanċer tas-sider u kanċer tal-istonku

Tul tal-kura

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

Tnaqqis fid-doża

Ma sarx tnaqqis fid-doża ta' trastuzumab waqt il-provi kliniċi. Il-pazjenti jistgħu jkomplu t-terapija waqt perjodi ta' majelosoppressjoni kkawżati minhabba l-kimoterapija u li tkun riversibbli, iżda għandhom jiġu monitorjati b'attenzjoni għal komplikazzjonijiet ta' newtopenija 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 $b \geq 10$ punti mil-linja bazi U jinżel taht 50%, il-kura għandha titwaqqaf għal ftit u għandha ssir valutazzjoni mill-ġdid ta' LVEF fi żmien madwar 3 ġimgħat. Jekk LVEF ma jkunx tjejb jew ikun naqas aktar, jew jekk tkun żviluppat insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (CHF - *congestive heart failure*) sintomatika, twaqqif għal kollox ta' Trazimera għandu jiġi kkunsidrat sew, sakemm il-benefiċċji għall-pazjent individwali ma jkunux meqjusa akbar mir-riskji. Dawn il-pazjenti kollha għandhom jiġu riferuti għall-valutazzjoni minn kardjologista u għandhom jiġu segwiti.

Doži maqbuża

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

Jekk il-pazjent qabeż doża ta' Trazimera b'aktar minn ġimgħa, għandha terġa tingħata d-doża oghla tal-bidu ta' Trazimera 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' Trazimera (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' Trazimera fil-popolazzjoni pedjatrika.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Trazimera huwa għal użu ġol-vini. Id-doża oghla tal-bidu għandha tingħata bhala infużjoni fil-vini fuq medda ta' 90 minuta. Tagħtix bhala *push* jew *bolus* fil-vini. Infużjoni fil-vini ta' Trazimera għandha tingħata minn professjonist fil-kura tas-saħħa ippreparat biex jimmaniġġja anafilassi u għandha tkun disponibbli kitt b'taġhmir 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). Interrużjoni jew tnaqqis tarrata tal-infużjoni tista' tghin tikkontrolla sintomi bħal dawn. L-infużjoni tista' titkompla meta ssintomi jonqsu.

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabbiltà

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

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

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

Disfunzjoni kardijaka

Konsiderazzjonijiet generali

Pazjenti kkurati bi Trazimera huma friskju 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%, xjuhija.

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

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

Valutazzjoni kardjoloġika formali għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li dwarhom hemm thassib dwar is-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 jżviluppaw disfunzjoni kardijaka. Pazjenti li jżviluppaw disfunzjoni kardijaka mhux sintomatika, jistgħu jibbenefikaw minn monitoraġġ aktar frekwenti (eż. kull 6 - 8 ġimgħat). Jekk il-pazjenti jkollhom tnaqqis kontinwu fil-funzjoni ventrikolari tax-xellug, iżda jibqgħu bla sintomi, it-tabib għandu jikkunsidra li jwaqqaf it-terapija jekk ma jkun deher l-ebda benefiċċju kliniku bit-terapija ta' trastuzumab.

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

Jekk tiżviluppa insuffiċjenza sintomatika tal-qalb waqt terapija bi Trazimera, 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

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

Pazjenti b'MBC li qabel kienu rċevew anthracyclines ukoll huma friskju ta' disfunzjoni kardijaka b'kura bi Trazimera, għalkemm ir-riskju huwa inqas milli bl-użu fl-istess waqt ta' Trazimera 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' Trazimera. F'pazjenti li jirċievu kimoterapija li fiha anthracycline huwa rakkomandat aktar monitoraġġ, u dan għandu jsehh kull sena sa 5 snin wara l-aħħar għoti ta' Trazimera, 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

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

F'pazjenti b'EBC kienet osservata żieda fl-inciċenza 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-korsużat, il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kardijaċi sintomatiċi sehhew fl-ewwel 18-il xahar. F'wieħed mit-3 studji piviali mwettqa fejn kien disponibbli segwitu medjan ta' 5.5 snin (BCIRG006) kienet osservata żieda kontinwa fir-rata kumulattiva ta' avvenimenti kardijaċi sintomatiċi jew avvenimenti ta' LVEF sa 2.37% f'pazjenti li ngħataw trastuzumab flimkien ma' taxane wara terapija b'anthracycline meta mqabbel ma madwar 1% fiż-żewġ gruppi ta' paragun (anthracycline flimkien ma' cyclophosphamide segwit minn taxane u taxane, carboplatin u trastuzumab).

Fatturi ta' riskju għall-avveniment kardijaku identifikati f'erba' studji awżiljari kbar inkludew età 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 oghla 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, Trazimera 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 Trazimera 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.

Il-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 li jaqbeż 70 xahar, l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb/insuffiċjenza kongestiva tal-qalb kienet ta' 0.3% fil-grupp ta' trastuzumab fil-vini.

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

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

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

Kien irrappurtat ukoll titjib inizjali segwit minn deterjorament kliniku u reazzjonijiet ittardjati b'deterjorament kliniku mgħaġġel. Fatalitajiet seħhew fi żmien sigħat u sa ġimgha 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-possibiltà ta' bidu ttardjat bħal dan u għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom jekk ikun hemm dawn is-sintomi.

Avvenimenti pulmonari

Avvenimenti pulmonari severi kienu rrapportati bl-użu ta' trastuzumab wara t-tqeghid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Dawn l-avvenimenti xi kultant kienu fatali. Barra dan kienu rrapportati każijiet ta' mard tal-interstizju tal-pulmun inkluż infiltrati fil-pulmun, sindrome ta' distress respiratorju akut, pnemonja, pulmonite, effużjoni fil-plewra, distress respiratorju, edima pulmonari akuta, u insuffiċjenza respiratorja. Fatturi ta' riskju assoċjati ma' mard tal-interstizju tal-pulmuni jinkludu

terapija qabel jew fl-istess waqt b'terapiji anti-neoplastiċi ohra magħrufa li huma assoċjati ma dan bħal taxanes, gemcitabine, vinorelbine u terapija ta' radjazzjoni. Dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu bħala parti minn reazzjoni relatata mal-infuzjoni jew jistgħu jsehhu aktar tard. Pazjenti li jkollhom qtugh ta' nifs waqt li mistrieħa minħabba komplikazzjonijiet ta' tumur malinn avanzat u ta' mard ieħor fl-istess waqt jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' avvenimenti pulmonari. Għalhekk, dawn il-pazjenti m'għandhomx jiġu kkurati bi trastuzumab (ara sezzjoni 4.3). Għandu jkun hemm kawtela għall-pulmonite, speċjalment f'pazjenti li qed jiġu kkurati b'taxanes fl-istess waqt.

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

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

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

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

Dejta minn studju JP16003, studju bi grupp wiehed ta' trastuzumab (doża għolja tal-bidu ta' 4 mg/kg ġol-vini u 2 mg/kg ġol-vini kull ġimgħa) u docetaxel (60 mg/m² ġol-vini) f'nisa Ġappuniżi b'MBC pożittiv għal HER2, issuggeriet li l-ġhoti 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 pożittiv għal HER2 li ma jistax jiġi operat issuggeriet li trastuzumab ma kellu l-ebda impatt fuq il-PK ta' carboplatin.

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

Permezz ta' 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.

Paragon tar-riżultati PK minn żewġ studji ta' Fażi II (BO15935 u M77004) u studju wiehed 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 hdan u bejn l-istudji iżda ma kien hemm l-ebda effett ċar tal-ġhoti flimkien ta' paclitaxel fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab. Paragon 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 jissuggerixxi l-ebda effett ta' doxorubicin u paclitaxel fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab.

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistghu johorgu tqal

Nisa li jistghu johorgu tqal ghandhom jigu avzati biex juzaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura bi Trazimera u ghal 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 gimgha għall-bnedmin, ta' 2 mg/kg ta' formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' trastuzumab, u ma żvelaw l-ebda evidenza ta' tnaqqis fil-fertilità jew hsara lill-fetu. Kien osservat li trastuzumab għadda mill-placenta fil-perjodu bikri (20-50 jum ta' tqala) u dak tard (120-150 jum ta' tqala) tal-iżvilupp tal-fetu. Mhuwiex magħruf jekk trastuzumab jistax jeffettwa l-kapaċità riproduttiva. Peress li studji dwar ir-riproduzzjoni fuq l-animali mhux dejjem ibassru r-rispons fil-bnedmin, trastuzumab għandu jiġi evitat fit-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-omm ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

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

Treddigh

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

Trazimera 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) ghandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni qabel is-sintomi jbattu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fost l-aktar reazzjonijiet avversi serji u/jew komuni rrapportati sal-lum waqt l-użu ta' trastuzumab (formulazzjonijiet għall-ghoti fil-vini u għall-ghoti taħt il-ġilda) hemm disfunzjoni kardijaka,

reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni, tossicità ematologika (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 hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Ippreżentati f'Tabella 1 hemm ir-reazzjonijiet avversi li kienu irrappurtati f'assoċjazzjoni mal-użu ta' trastuzumab fil-vini wahdu jew flimkien ma' kimoterapija fi provi kliniċi 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 Rappurtati bi trastuzumab fil-Vini bhala 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 hafna
	Nażofaringite	Komuni hafna
	Sepsi newtopenika	Komuni
	Ċistite	Komuni
	Herpes zoster	Komuni
	Influwenza	Komuni
	Sinožite	Komuni
	Infezzjoni fil-ġilda	Komuni
	Rinite	Komuni
	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq	Komuni
	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Komuni
	Irsipla	Komuni
	Ċellulite	Komuni
	Faringite	Komuni
	Sepsi	Mhux komuni
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluz ċesti u polipi)	Progressjoni ta' neoplażma malinna	Mhux magħruf
	Progressjoni ta' neoplażma	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtopenija bid-deni	Komuni hafna
	Anemija	Komuni hafna
	Newtopenija	Komuni hafna
	Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod fid-demem/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-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fil-piż/Telf ta' piż	Komuni hafna
	Anoressija	Komuni hafna
	Iperkalimja	Mhux magħruf
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqad	Komuni hafna
	Ansjetà	Komuni
	Depressjoni	Komuni
	Ħsiebijiet mhux tas-soltu	Komuni

Klassi tas-sistemi U tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi fis-sistema nervuża	¹ Roghda	Komuni hafna
	Sturdament	Komuni hafna
	Ugigh ta' ras	Komuni hafna
	Parastezija	Komuni hafna
	Disġewzja	Komuni hafna
	Newropatija periferali	Komuni
	Ipertoniya	Komuni
	Nghas	Komuni
	Atassja	Komuni
	Parsi	Rari
	Edima fil-mohh	Mhux maghruf
Disturbi fl-ġhajnejn	Konguntivite	Komuni hafna
	Żieda fid-dmugh	Komuni hafna
	Ġhajn tinhas xotta	Komuni
	Papilloedima	Mhux maghruf
	Emorraġija fir-retina	Mhux maghruf
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Telf ta' Smigh	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	¹ Tnaqqis fil-pressjoni	Komuni hafna
	¹ Żieda fil-pressjoni	Komuni hafna
	¹ Tahbit tal-qalb irregolari	Komuni hafna
	¹ Palpitazzjoni	Komuni hafna
	¹ Tferfir tal-qalb	Komuni hafna
	Tnaqqis fil-porzjon imbuttat 'il barra*	Komuni hafna
	⁺ Insuffiċjenza tal-qalb (kongestiva)	Komuni
	⁺ Taki-arritmija supraventrikolari	Komuni
	Kardj omij opatij a	Komuni
	Effużjoni fil-perikardju	Mhux komuni
	Xokk kardjoġeniku	Mhux maghruf
	Perikardite	Mhux maghruf
	Bradikardija	Mhux maghruf
	Preżenza tar-ritmu <i>gallop</i>	Mhux maghruf
	Disturbi vaskulari	Fawra
⁺ Pressjoni baxxa		Komuni
Važodilatazzjoni		Komuni
Disturbi respiratorji, toracici u medjastinali	⁺ Tharhir	Komuni hafna
	⁺ Qtugh ta' nifs	Komuni hafna
	Soghla	Komuni hafna
	Epistassi	Komuni hafna
	Rinoreja	Komuni hafna
	⁺ Pulmonite	Komuni
	Ażżma	Komuni
	Disturb fil-pulmun	Komuni
	⁺ Effużjoni fil-plewra	Komuni
	Pulmonite	Rari
	⁺ Fibrozi pulmonari	Mhux maghruf
	⁺ Distress respiratorju	Mhux maghruf
	⁺ Insuffiċjenza respiratorja	Mhux maghruf
	⁺ Infiltrati fil-pulmun	Mhux maghruf
	⁺ Edima pulmonari akuta	Mhux maghruf
	⁺ Sindrome ta' distress respiratorju akut	Mhux maghruf
	⁺ Bronkospazmu	Mhux maghruf
	⁺ Ipoġja	Mhux maghruf

Klassi tas-sistemi U tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
	^r Tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossigenu	Mhux maghruf
	Edima fil-laringi	Mhux maghruf
	Ortopnija	Mhux maghruf
	Edima fil-pulmun	Mhux maghruf
	Marda tal-interstizju tal-pulmun	Mhux maghruf
Disturbi gastrointestinali	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 fic-celluli tal-fWied	Komuni
	Epatite	Komuni
	Ugigh fil-fwied	Komuni
	Suffejra	Rari
	Insufficjenza tal-fwied	Mhux maghruf
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht	Eritema	Komuni hafna
	Raxx	Komuni hafna
	¹ Nefha fil-wicċ	Komuni hafna
	Alopeċja	Komuni hafna
	Disturb fid-dwiefer	Komuni hafna
	Sindrome ta' eritrodisastezija palmari-	Komuni hafna
	Akne	Komuni
	Gilda xotta	Komuni
	Eccimosi	Komuni
	Gharaq eċċessiv	Komuni
	Raxx makulopapulari	Komuni
	Hakk	Komuni
	Onikoklazi	Komuni
	Dermatite	Komuni
	Urtikarja	Mhux komuni
	Angjoedima	Mhux maghruf
Disturbi muskolu-skeletrici u tat-	Artralġja	Komuni hafna
	¹ Ebusija fil-muskoli	Komuni hafna
	Mijalgja	Komuni hafna
	Artrite	Komuni
	Ugigh ta' dahar	Komuni
	Ugigh fl-ghadam	Komuni
	Spazmi fil-muskoli	Komuni
	Ugigh fl-ghonq	Komuni
	Ugigh fl-estremtajiet	Komuni
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema	Disturb fil-kliwi	Komuni
	Glomerulonefrite membranza	Mhux maghruf
	Glomerulonefropatij a	Mhux maghruf
	Insufficjenza tal-kliwi	Mhux maghruf
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala,	Nuqqas ta' fluwidu amnijotiku	Mhux maghruf
	Ipoplasij a tal-kliwi	Mhux maghruf
	Ipoplasija pulmonari	Mhux maghruf

Klassi tas-sistemi U tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Infjammazzjoni tas-sider/mastite	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta'	Astenja	Komuni hafna
	Ugħigh fis-sider	Komuni hafna
	Sirdat	Komuni hafna
	Gheja	Komuni hafna
	Sintomi li jixbħu l-influwenza	Komuni hafna
	Reazzjoni relatata mal-infuzjoni	Komuni hafna
	Ugħigh	Komuni hafna
	Deni	Komuni hafna
	Infjammazzjoni tal-mukuza	Komuni hafna
	Edima periferali	Komuni hafna
	Thossok ma tflaħx	Komuni
	Edima	Komuni
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Tbengil	Komuni

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

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Disfunzjoni kardijaka

Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (NYHA Klassi II - IV) hija reazzjoni avversa komuni assoċjata mal-użu ta' trastuzumab u kienet assoċjata ma' riżultat fatali (ara sezzjoni 4.4). Sinjali u sintomi ta' disfunzjoni kardijaka bħal qtugħ ta' nifs, qtugħ ta' nifs waqt li wiehed ikun mindud, zieda fis-sogħla, edima pulmonari, gallop S3, jew porzjon imbuttat 'il barra mill-ventriklju 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-inċidenza ta' disfunzjoni kardijaka ta' grad 3/4 (b'mod speċifiku Insuffiċjenza Kongestiva tal-Qalb sintomatika) kienet simili f'pazjenti li ngħataw kimoterapija waħedha (jigifieri ma rċevewx trastuzumab) u f'pazjenti li ngħataw trastuzumab b'mod sekwenzjali wara taxane (0.3-0.4 %). Ir-rata kienet l-ogħla f'pazjenti li ngħataw trastuzumab flimkien ma' taxane (2.0 %). Fl-ambjent neoawżiljarju, l-esperjenza tal-ghoti ta' trastuzumab flimkien ma' kors ta' doża baxxa ta' anthracycline hija limitata (ara sezzjoni 4.4).

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

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

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

kienet oghla b'mod sinifikanti milli għal anthracycline/cyclophosphamide wahedhom (7 % - 10 %). Fi prova sussegwenti b'sorveljanza prospettiva tal-funzjoni kardijaka, l-inċidenza ta' CHF sintomatika kienet ta' 2.2 % f'pazjenti li rċevew trastuzumab u docetaxel, meta mqabbel ma' 0 % fil-pazjenti li rċevew docetaxel waħdu. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (79 %) li żviluppaw disfunzjoni kardijaka f'dawn il-provi kellhom titjib wara li rċevew kura standard għal CHF.

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

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

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

Reazzjonijiet anafilattojdi kienu osservati f'każijiet iżolati.

Tossiċità ematoloġika

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

Avvenimenti pulmonari

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

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

Immunogeniċità

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

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx esperjenza ta' doża eċċessiva fi provi kliniċi fil-bnedmin. Doži singoli ta' trastuzumab waħdu ta' aktar minn 10 mg/kg ma kinux mogħtija fi studji kliniċi; doża ta' manteniment ta' 10 mg/kg q3w wara doża oghla tal-bidu ta' 8 mg/kg għet 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

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

Trastuzumab huwa antikorp monoklonali rikombinanti umanizzat IgG1 kontra ir-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali uman 2 (HER2 - *human epidermal growth factor receptor 2*). Espressjoni żejda ta' HER2 hija osservata f'20 %-30 % ta' kanċers primarji tas-sider. Studji dwar ir-rati ta' positività għal HER2 f'kanċer tal-istonku (GC - *gastric cancer*) bl-użu ta' immunoistokimika (IHC - *immunohistochemistry*) u *fluorescence in situ hybridization* (FISH) jew *chromogenic in situ hybridization* (CISH) urew li hemm varjazzjoni kbira fil-positività għal HER2 li tvarja minn 6.8 % sa 34.0 % għal IHC u 7.1 % sa 42.6 % għal FISH. Studji jindikaw li pazjenti b'kanċer tas-sider li t-tumuri tagħhom jagħmlu aktar HER2 għandhom sopravivenza mingħajr mard iqsar meta mqabbla ma' pazjenti li t-tumuri tagħhom ma jgħamlux ammont eċċessiv ta' HER2. Id-dominju ekstraċellulari tar-riċettur (ECD, p105 - *extracellular domain, p105*) jista' jmur fid-demmi u jitkejjel f'kampjuni tasserum.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Trastuzumab jehel b'affinità u speċifità 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'analizi *in vitro* kif ukoll fl-animali, li jimpedixxi l-proliferazzjoni taċ-ċelluli umani tat-tumur li jagħmlu ammont eċċessiv ta' HER2. Barra minn hekk, trastuzumab huwa medjatur qawwi ta' ċitotossità medjata miċ-ċelluli dipendenti minn antikorpi (ADCC - *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). *In vitro*, ADCC medjata minn trastuzumab intweriet li taħdem bi preferenza fuq ċelluli tal-kanċer li jagħmlu ammont eċċessiv ta' HER2 meta mqabbla ma' ċelluli tal-kanċer li ma jagħmlux ammont eċċessiv ta' HER2.

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

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

Sabiex jiġu zgurati riżultati eżatti u riproducibbli, l-ittestjar għandu jsir fl-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 imnizżel f'Tabella 2:

Tabella 2: Sistema ta' Punteġġ Rakkomandata għall-Valutazzjoni ta' Dehra ta' Tbjajja ta' IHC f'Kanċer tas-Sider

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

B'mod ġenerali, it-test FISH huwa kkunsidrat pożittiv jekk il-proporzjon tan-numru ta' kopji tal-ġene 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-ġene HER2 f'kull ċellula tat-tumur jekk kromosoma 17 ma ntuzatx bħala referenza.

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

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

Għal kull metodu ieħor li jista' jintuza għall-valutazzjoni tal-espressjoni tal-proteina jew tal-ġene HER2, l-analizi 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-ġene HER2 f'kanċer tal-istonku
 Għandu jintuza analizi preċiżi u ġġustifikat biss biex tiġi osservata espressjoni żejda ta' HER2 jew amplifikazzjoni tal-ġene HER2. IHC hija rakkomandata bħala l-ewwel mod ta' ttestjar u f'każijiet fejn l-istat ta' amplifikazzjoni tal-ġene HER2 huwa meħtieġ ukoll, għandha tiġi wżata teknika ta' *in situ hybridization* imsahħa bil-fidda (SISH - *silver-enhanced in situ hybridization*) jew FISH. Madankollu teknoloġja SISH hija rakkomandata biex tippermetti l-valutazzjoni parallella tal-istoloġija u l-morfoloġija tat-tumur. Sabiex tiġi assigurata 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-analizi użati għall-ittestjar ta' HER2.

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

Fi studju li pparaguna l-metodu (studju D008548) kien osservat grad għoli ta' konkordanza (> 95 %) għal tekniki SISH u FISH għall-osservazzjoni tal-amplifikazzjoni tal-ġene 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-ġene 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 imnizzel f'Tabella 3:

Tabella 3: Sistema ta' Punteġġ Rakkomandata għall-Valutazzjoni ta' Dehra ta' Tbajja ta' IHC f'Kancer 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 hafifa/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 hafifa/bil-kemm osservata fil-membrana mingħajr ma jingħata kas tal-persentaġġ ta' ċelluli tat-tumur imtebba'	Negattiv
2+	Reattività hafifa sa moderata, kompluta, bażolaterali jew laterali fil-membrana f ≥ 10 % taċ-ċelluli tat-tumur	Massa ta' ċelluli tat-tumur b'reattività hafifa sa moderata, kompluta, bażolaterali jew laterali fil-membrana mingħajr ma jingħata kas tal-persentaġġ ta' ċelluli tat-tumur imtebba'	Ambigwu
3+	Reattività qawwija, kompluta, bażolaterali jew laterali fil-membrana f ≥ 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 wiehed jew aktar ta' kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom (trastuzumab wahdu).

Trastuzumab kien użat ukoll flimkien ma' paclitaxel jew docetaxel għall-kura ta' pazjenti li ma rċevewx kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom. Pazjenti li qabel kienu rċevew kimoterapija awżiljarja bbażata fuq anthracycline kienu kkurati b'paclitaxel (175 mg/m² mogħti bħala infużjoni fuq medda ta' 3 sigħat) bi jew mingħajr trastuzumab. Fil-prova piviali ta' docetaxel (100 mg/m² mogħti bħala infużjoni fuq medda ta' siegħa) bi jew mingħajr trastuzumab, 60% tal-pazjenti kienu rċevew kimoterapija awżiljarja bbażata fuq anthracycline minn qabel. Il-pazjenti kienu kkurati 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 awziljarji 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 bhala monoterapija u ta' trastuzumab flimkien ma' paclitaxel għamel użu minn metodu immunoistokimiku ta' tbajja għal HER2 ta' materjal fiss minn tumuri tas-sider bl- użu tal-antikorpi monoklonali tal-ġurdien CB11 u 4D5. Dawn it-tessuti kienu fissi fil-formalina jew fis-sustanza fissattiva ta' Bouin. Dan l-analizi investigattiv tal-prova klinika li twettaq fl-laboratorju ċentrali għamel użu minn skala ta' 0 sa 3+. Kienu inkluzi pazjenti kklassifikati bhala 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.

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

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

Tabella 4: Riżultati tal-Effikaċja mill-Istudji ta' Monoterapija u ta' Terapija Kombinata

Parametru	Monoterapija	Terapija Kombinata			
	Trastuzumab ¹ N=172	Trastuzumab ma' paclitaxel ² N=68	Paclitaxel ² N=77	Trastuzuma b ma' docetaxel ³ N=92	Docetaxel ³ 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 stmat jew kien għadu ma ntlahaqx.

1. Studju H0649g: sotto-sett ta' pazjenti IHC3+

2. Studju H0648g: sotto-sett ta' pazjenti IHC3+

3. Studju M77001: Sett shiħ ta' analaži (intenzjoni li tikkura) , riżultati ta' 24 xahar

Kura kombinata bi trastuzumab u anastrozole

Trastuzumab kien studjat fl-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-sopravivanza globali medjana kienet estiża b'4.6 xhur għall-pazjenti fil-grupp ta' kura kombinata. Id- differenza ma kinitx statistikament sinifikanti, iżda aktar minn nofs il-pazjenti fil-grupp ta' anastrozole wahdu

inqalbu għall-kors li kien fih trastuzumab wara progressjoni tal-marda.

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

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

1. Studju WO16229: doża oġhla tal-bidu ta' 8 mg/kg, segwita minn kors ta' 6 mg/kg kull 3 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
3. Studju BO15935
4. Studju MO16419

Siti ta' progressjoni

Il-frekwenza ta' progressjoni fil-fwied kienet innaqqsa b'mod sinifikanti fil-pazjenti kkurati bil-kombinazzjoni ta' trastuzumabu 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 randomised:

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

f'pazjenti b'EBC pozittiv għal HER2 wara kirurgija.

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

Fl-analizi kongunta tal-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831, EBC kien limitat għal nisa b'kanċer operabbli tas-sider li kellhom riskju għoli, definit bħala pozittiv għal HER2 u pozittiv għall-glandoli limfatiċi ta' taħt l-abt jew pozittiv 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 pozittiv għal HER2 kien definit bħala pozittiv għall-glandoli limfatiċi jew pazjenti negattivi għall-glandoli b'riskju għoli bl-ebda (pN0) involviment tal-glandoli limfatiċi, u mill-inqas wiehed mill-fatturi li ġejjin: daqs tat-tumur akbar minn 2 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	TrastuzumabSena Wahda N=1693	Osservazzjoni N=1697***	TrastuzumabSena Wahda N=1702***
Sopravivenza mingħajr il-marda	219 (12.9 %)	127 (7.5 %)	570 (33.6 %)	471 (27.7 %)
- Numru ta' pazjenti bl- avveniment				
- Numru ta' pazjenti mingħajr l-avveniment	1474 (87.1 %)	1566 (92.5 %)	1127 (66.4 %)	1231 (72.3 %)
Valur p kontra Osservazzjoni	< 0.0001		< 0.0001	
Proporzjoni ta' Periklu kontra Osservazzjoni	0.54		0.76	
Sopravivenza mingħajr ma terġa tohrog il-marda	208 (12.3 %)	113 (6.7 %)	506 (29.8 %)	399 (23.4 %)
- Numru ta' pazjenti bl- avveniment				
- Numru ta' pazjenti mingħajr l-avveniment	1485 (87.7 %)	1580 (93.3 %)	1191 (70.2 %)	1303 (76.6 %)
Valur p kontra Osservazzjoni	< 0.0001		< 0.0001	
Proporzjoni ta' Periklu kontra Osservazzjoni	0.51		0.73	
Sopravivenza mingħajr metastasi	184 (10.9 %)	99 (5.8 %)	488 (28.8 %)	399 (23.4 %)
- Numru ta' pazjenti bl- avveniment				
- Numru ta' pazjenti mingħajr l-avveniment	1508 (89.1 %)	1594 (94.6 %)	1209 (71.2 %)	1303 (76.6 %)
Valur p kontra Osservazzjoni	< 0.0001		< 0.0001	
Proporzjoni ta' Periklu kontra Osservazzjoni	0.50		0.76	
Sopravivenza globali (mewt)	40 (2.4 %)	31 (1.8 %)	350 (20.6 %)	278 (16.3 %)
- Numru ta' pazjenti bl- avveniment				

Parametru	Segwitu medjan 12 il-xahar*		Segwitu medjan 8 snin**	
	Osservazzjoni N=1693	TrastuzumabSena Wahda N=1693	Osservazzjoni N=1697***	TrastuzumabSena Wahda N=1702***
- Numru ta' pazjenti minghajn l-avveniment	1653 (97.6 %)	1662 (98.2 %)	1347 (79.4 %)	1424 (83.7 %)
Valur p kontra Osservazzjoni		0.24		0.0005
Proporzjoni ta' Periklu kontra Osservazzjoni		0.75		0.76

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

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

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

Ir-rizultati tal-effikaċja mill-analizi interim tal-effikaċja qasmu l-konfin statistiku speċifikat minn qabel tal-protokoll għat-tqabbil ta' sena wahda ta' trastuzumab kontra osservazzjoni. Wara segwitu medjan ta' 12-il xahar, il-proporzjon ta' periklu (HR - *hazard ratio*) għas-sopravivenza minghajn il-marda (DFS - *disease free survival*) kien ta' 0.54 (CI ta' 95 % 0.44, 0.67) li huwa definit bhala benefiċċju assolut, f'termini ta' rata ta' sopravivenza minghajn 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 wahda 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 minghajn il-marda wara 8 snin ta' 6.4 punti perċentwali favur kura ta' sena wahda bi trastuzumab.

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

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

Doxorubicin u cyclophosphamide ingħataw flimkien kif ġej:

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

Paclitaxel, flimkien ma' trastuzumab, ingħat kif ġej:

- paclitaxel fil-vini - 80 mg/m² bhala infużjoni kontinwa fil -vini, mogħti kull ġimgha għal 12-il ġimgha.
- paclitaxel fil -vini - 175 mg/m² bhala infużjoni kontinwa fil -vini, mogħti kull 3 ġimghat għal 4 ċikli (l-ewwel ġurnata ta' kull ciklu).

Ir-rizultati tal-effikaċja mill-analizi kongunta tal-provi NSABP B-31 u NCCTG 9831 fil-hin tal-analizi definittiva ta' DFS* huma miġbura fil-qosor f'Tabella 7. It-tul medjan ta' segwitu kien ta' 1.8 snin

ghall-pazjenti fil-grupp ta' AC→P u ta' sentejn għall-pazjenti fil-grupp ta' AC→PH.

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

Parametru	AC>P (n=1679)	AC>PI1 (n=1672)	Proporzjon ta' Periklu kontra AC>P (CI ta' 95%) valur p
Sopravivenza mingħajr marda Numru ta' pazjenti bl-avveniment (%)	261 (15.5)	133 (8.0)	0.48 (0.39. 0.59) p<0.0001
Metastasi Numru ta' pazjenti bl-avveniment	193	96 (5.7)	0.47 (0.37. 0.60) p<0.0001
Mewt (avveniment OS): Numru ta' pazjenti bl-avveniment	92 (5.5)	62 (3.7)	0.67 (0.48. 0.92) p=0.014**

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

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

** Valur p għal OS ma 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, analizi ta' DFS tikkonferma mill-ġdid id-daqs tal-benefiċċju li deher fl-analizi definittiva ta' DFS. Minkejja l-bidla għal trastuzumab fil-grupp ta' kontroll, iż-żieda ta' trastuzumab ma' kimoterapija b'paclitaxel irriżultat fi tnaqqis ta' 52 % fir-riskju ta' rikorrenza tal-marda. Iż-żieda ta' trastuzumab ma' kimoterapija b'paclitaxel irriżultat ukoll fi tnaqqis ta' 37 % fir-riskju ta' mewt.

L-analizi finali ppjanata minn qabel ta' OS mill-analizi kongunta tal-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831 kienet imwettqa meta sehew 707 imwiet (segwitu medjan ta' 8.3 snin fil-grupp ta' AC'→PH). Kura b'AC→PH irriżultat ftitjib 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-analizi kongunta tal-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831 huma miġbura fil-qosor f'Tabella 8 taht:

Tabella 8 Analizi Finali tas-Sopravivenza Globali mill-analizi kongunta tal-provi NSABP B-31 u NCCTG N9831

Parametru	AC→P (N=2032)	AC→PI1 (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

Analizi ta' DFS twettqet ukoll fl-analizi finali ta' OS mill-analizi kongunta tal-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831. Ir-rizultati aġġornati tal-analizi ta' DFS (HR stratifikat=0.61; CI ta' 95% [0.54. 0.69]) urew benefiċċju ta' DFS simili meta mqabbla mal-analizi primalja 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, beneficiċju assolut ta' 11.8% meta mqabbel mal-grupp ta' AC→P.

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

Docetaxel ingħata kif ġej:

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

jew

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

li kien segwit minn:

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

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

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

Tabella 9 Sommarju tal-Analiżi 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 %)
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 jittrađuċi f'benefiċċju assolut, f'termini ta' stimi ta' rata ta' sopravivenza mingħajr il-marda ta' 3 snin ta' 5.8 punti perċentwali (86.7 % kontra 80.9 %) favur il-grupp AC→DH (trastuzumab) u 4.6 punti perċentwali (85.5 % kontra 80.9 %) favur il-grupp DcarbH (trastuzumab) meta mqabbel ma' AC→D.

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

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

Tabella 11 Riżultati tal-Analizi Esploratorja Post-Hoc mill-Analizi 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-analizi 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-analizi 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-analizi esploratorja post-hoc ta' Segwitu fit-tul** ta' DFS u ta' avvenimenti sintomatiċi tal-qalb (CI ta' 95 %)	0.67 (0.60, 0.75)	0.77 (0.66, 0.90)	0.77 (0.66, 0.90)

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

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

Kanċer bikri tas-sider (ambient neoawżiljarju-awżiljarju)

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

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

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

- Doxorubicin 60 mg/m² u paclitaxel 150 mg/m², mogħtija darba kull 3 ġimghat għal 3 ċikli, li kien segwit minn
- Paclitaxel 175 mg/m² mogħti darba kull 3 ġimghat għal 4 ċikli, li kien segwit minn
- CMF fl-ewwel u t-tmien ġurnata kull 4 ġimghat għal 3 ċikli li kien segwit wara l-kirurgija minn
- ċikli addizzjonali ta' trastuzumab awżiljarju (biex titkomplu 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 Numru ta' pazjenti b'avveniment	46	59	Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95 %) 0.65 (0.44, 0.96) p=0.0275
Rispons patoloġiku komplut totali* (CI ta' 95 %)	40 % (31.0, 49.6)	20.7 % (13.7, 29.2)	P=0.0014
Sopravivenza globali Numru ta' pazjenti b'avveniment	22	33	Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95 %) 0.59 (0.35, 1.02) p=0.0555

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

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

Kancer metastatiku tal-istonku

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

Kimoterapija ingħatat kif ġej:

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

It-tnejn ingħataw ma':

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

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

Tabella 13 Riżultati tal-Effikaċja minn BO18225

Parametru	FP N=290	FP +H N=294	HR (95 % CI)	Valur p
Sopravivenza Globali, 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' periklu

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

Analizi post-hoc ta' sottogrupperi tindika li effetti pożittivi 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'analizi esploratorja tas-sottogrupp li saret fil-prova TOGA (BO18255) ma kien hemm l-ebda benefiċċju apparenti fuq is-sopravivenza globali biż-żieda ta' trastuzumab f'pazjenti b'marda ECOG PS 2 fil-linja bażi [HR 0.96 (CI ta' 95 % 0.51-1.79)], li ma tistax titkejjel [HR 1.78 (CI ta' 95 % 0.873.66)] u avanzata lokalment [HR 1.20 (CI ta' 95 % 0.29-4.97)].

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati 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 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' trastuzumab kienet evalwata f'analizi 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' Fazi I, II u III li kienu qed jirċievu trastuzumab ġol-vini. Mudell ta' żewġ kompartmenti b'eliminazzjoni parallela lineari u mhux lineari mill-kompartiment ċentrali ddeskriva l-profil tal-konċentrazzjoni-hin ta' trastuzumab. Minhabba eliminazzjoni mhux lineari, it-tneħħija totali żdiedet b'konċentrazzjoni aktar baxxa. Għalhekk wiehed ma jistax jasal għall-valur kostanti tal-*half-life* ta' trastuzumab. $t_{1/2}$ tonqos b'konċentrazzjonijiet aktar baxxi fi hdan 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 qg/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 muriġa 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' tumor primarju	N	C _{min} (qg/mL)	C _{max} (qg/mL)	AUC _{0-21jum} (qg.jum/mL)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	MBC	805	28.7 (2.9 - 46.3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	EBC	390	30.9 (18.7 - 45.5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	AGC	274	23.1 (6.1 - 50.3)	132 (84.2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4mg/kg + 2mg/kg qw	MBC	805	37.4 (8.7 - 58.9)	76.5 (49.4 - 114)	1073 (597 - 1584)
	EBC	390	38.9 (25.3 - 58.8)	76.0 (54.7 - 104)	1074 (783 - 1502)

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

* C_{min,ss} – C_{min} fi stat fiss

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

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

Tabella 16 Valuri Mbassra tal-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)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	MBC	805	0.183 - 0.302	15.1 - 23.3
	EBC	390	0.158 - 0.253	17.5 - 26.6
	AGC	274	0.189 - 0.337	12.6 - 20.6
4mg/kg + 2mg/kg qw	MBC	805	0.213 - 0.259	17.2 - 20.4
	EBC	390	0.184 - 0.221	19.7 - 23.2

Perjodu biex Trastuzumab jiġi eliminat kompletament

Il-perjodu biex Trastuzumab jiġi eliminat kompletament kien evalwat wara għoti q1w jew q3w fil-vini bl-użu tal-mudell PK tal-popolazzjoni. Ir-riżultati ta' dawn is-simulazzjonijiet jindikaw li mill-inqas 95% tal-pazjenti se jilhqqu konċentrazzjonijiet li huma <1 pg/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 oghla 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-teratoloġija, fertilità femminili jew effett tossiku fl-aħħar tal-ġestazzjoni/trasferiment mill-plaċenta. Trastuzumab mhux ġenotossiku.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-histidine hydrochloride monohydrate
L-histidine
sucrose
polysorbate 20

6.2 Inkompatibiltajiet

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

Dan m'għandux jiġi dilwit b'soluzzjonijiet tal-glukosju.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

4 snin

Soluzzjoni rikostitwita

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

Soluzzjonijiet ta' Trazimera għall-infużjoni fil-vini huma fiżikament u kimikament stabbli għal 24 siegħa f'temperaturi li ma jaqbūx 30°C, f'boroż tal-polyvinylchloride, polyethylene, polypropylene jew ethylene vinyl acetate, jew fliexken tal-ħġieġ għal ġol-vini, 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' Trazimera għandhom jintużaw immedjatament. Il-prodott mhuwiex mahsub biex jinħażen wara li jiġi rikostitwit u dilwit sakemm dan ma jkunx sar taht kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati. Jekk ma jiġix użat 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

Aħžen fi frigg (2°C - 8°C).

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Kunjetti mhux miftuħa ta' Trazimera jistgħu jinħażnu sa 30°C għal perjodu wiehed sa 3 xhur. Armi fl-aħħar ta' dan il-perjodu ta' 3 xhur jew sad-data ta' skadenza fuq il-kunjett, liema wahda tiġi l-ewwel. Niżżel id-data "armi sa" fl-ispazju għad-data pprovdut fuq il-kartuna.

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

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

Trazimera 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

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

Kull kartuna fiha kunjett wiehed.

Trazimera 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett ta' 30 mL magħmul minn ħġieġ ċar tip I b'tapp tal-gomma butyl laminat b'kisja ta' fluoro-resin li fih 420 mg ta' trastuzumab.

Kull kartuna fiha kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-friza.

Trazimera 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Għandha tintuża teknika aseptika adattata. Kull kunjett ta' 150 mg ta' Trazimera 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. Mili żejded ta' 4 % jiżgura li d-doża mmarkata ta' 150 mg tkun tista' tittella' minn kull kunjett.

Trazimera 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Għandha tintuża teknika aseptika adattata. Kull kunjett ta' 420 mg ta' Trazimera huwa rikostitwit b'20 mL ta' ilma għall-injezzjoni sterili (mhux ipprovdut). L-użu ta' soluzzjonijiet oħra għar-

rikostituzzjoni għandu jiġi evitat.

Dan jagħti 20.6 mL ta' soluzzjoni għall-użu ta' darba, li fiha madwar 21 mg/mL ta' trastuzumab, b'pH ta' madwar 6.0. Mili żejjed ta' 5% jiżgura li d-doża mmarkata ta' 420 mg tkun tista' tittella' minn kull kunjett.

Trazimera kunjett		Volum ta' ilma għall-injezzjonijiet sterili		Koncentrazzjoni finali
150 mg kunjett	+	7.2 mL	=	21 mg/mL
420 mg kunjett	+	20 mL	=	21 mg/mL

Struzzi onij iet għar-rikostituzzjoni

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

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

Ikkalkula l-volum ta' soluzzjoni meħtieġ:

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

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

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

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

Il-ammont xieraq ta' soluzzjoni għandu jittella' mill-kunjett u jiżdied ma' borża tal-infużjoni jew flixxun li fiha 250 mL ta' soluzzjoni ta' Sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %). Tużax ma' soluzzjonijiet li fihom il-glukosju (ara sezzjoni 6.2). Il-borża jew il-flixxun għandu jinqaleb bil-mod ta' taħt 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 (taħzinx f'temperatura oġhla minn 30°C).

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

Ma kinux osservati inkompatibilitajiet bejn Trazimera u boroż tal-polyvinylchloride, polyethylene, polypropylene jew ethylene vinyl acetate jew bi fliexken tal-ħgieg għal użu ġol-vini.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

EU/1/18/1295/001
EU/1/18/1295/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Lulju 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOĠIKA(ĊI) ATTIVA/I U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Il-Ġermanja

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

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire
PO9 2NG
Ir-Renju Unit

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Il-Belġju

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

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

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

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

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

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, polysorbate 20, sucrose.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Kunnett 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

Ahżen fi friġġ.
Kunnett mhux miftuħ jista' jinhażen sa 30°C għal perjodu wiehed sa 3 xhur.
Armi sa:

___ / ___ / ___

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

EU/1/18/1295/001

13. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Trazimera 150 mg trab għal-konċentrat
trastuzumab
Użu għal ġol-vini biss

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KODIĊI TAL-PRODOTT>

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

Trazimera 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni
trastuzumab

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, polysorbate 20, sucrose.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni
Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi friġġ.
Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Kunnett mhux miftuħ jista' jinhażen sa 30°C għal perjodu wiehed sa 3 xhur.
Armi sa:

___/___/___

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

EU/1/18/1295/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

Konċentrazzjoni wara r-rikostituzzjoni - 21 mg/mL

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini/I.V. wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM 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

**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**

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

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

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Trazimera 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Trazimera 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' tghin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Trazimera u għalxiex jintuża

Trazimera 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 Trazimera jehel ma' HER2 dan iwaqqaf it-tkabbir ta' dawn iċ-ċelluli u jġieghlhom imutu.

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Trazimera

Tużax Trazimera jekk:

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

ghandek bżonn kura bl-ossiġnu.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

Testijiet tal-qalb

Kura bi Trazimera 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' medicini użati għall-kura tal-kanċer). L-effetti jistgħu jkunu moderati sa severi u jistgħu jikkawżaw mewt. Għalhekk, il-funzjoni tal-qalb tiegħek se tiġi ċċekkjata qabel, waqt (kull tliet xhur) u wara (minn sentejn sa hames snin) il-kura bi Trazimera. 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 bi Trazimera.

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

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

Jekk tirċievi Trazimera flimkien ma' xi medicina 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

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

Medicini oħra u Trazimera

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

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

Tqala

- Jekk inti tqala, tahseb li tista' tkun tqala jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tiehu din il-medicina.
- Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura bi Trazimera 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 Trazimera 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 Trazimera. Din il-kondizzjoni tista' tkun ta' ħsara

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

Treddigh

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

3. Kif jingħata Trazimera

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

Il-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' Trazimera mhix għall-użu taħt il-ġilda u għandha tingħata bħala infużjoni fil-vini biss.

Il-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' Trazimera tingħata bħala infużjoni fil-vini (“drip”) direttament fil-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 tirċievi jiddependu fuq kif tirrispondu għall-kura. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

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

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

Jekk tieqaf tuża Trazimera

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

Trazimera jista' jiehu sa 7 xhur biex jitneħħa mill-ġisem tiegħek. Għalhekk it-tabib tiegħek għandu mnejn jiddeċiedi li jkompli jiċċekkja l-funzjonijiet tal-qalb tiegħek, anki wara li tispiċċa l-kura.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, Trazimera jista' jikkawża effetti sekondarji għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Uħud minn dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jistgħu jwasslu għal dħul l-isptar.

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

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

Kultant, is-sintomi jibdeu 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-agħar.

Effetti sekondarji oħra jistgħu jinħassu f'kull waqt matul il-kura bi Trazimera, mhux biss relatati ma' infużjoni. Problemi fil-qalb xi kultant jistgħu jseħhu waqt 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 (nefha, ħmura, sensazzjoni ta' shana, u uġigh) tal-kisja ta' madwar il-qalb, u disturbu fir-ritmu tal-qalb. Dan jista' jwassal għal sintomi bħal:

- qtugh ta' nifs, (inkluz qtugh ta' nifs bil -lejl),
- sogħla,
- żamma ta' fluwidu (nefha) fir -riġlejn jew fid-dirgħajn,
- palpitazzjonijiet (ritmu mhux normali tal-qalb jew taħbit irregolari tal-qalb).

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

Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi mnizzla fuq meta l-kura tiegħek bi Trazimera tkun intemmet, għandek tara lit-tabib tiegħek u tgħidli li kont ikkurat bi trastuzumab qabel.

Komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- infezzjonijiet
- dijarea
- stitikezza
- ħruq ta' stonku (dispepsja)
- dgħufija
- raxx fil -għilda
- uġigh fis -sider
- uġigh addominali
- uġigh fil -gogi
- għadd baxx ta' ċelluli homor tad-demmi u ta' ċelluli bojod tad-demmi (li jgħinu jiggieldu l-infezzjoni) xi kultant bid-deni
- uġigh fil -muskoli
- konguntivite
- għajnejn idemmghu
- fsada mill-immieher
- imnieher inixxi
- telf ta' xagħar
- roġħda
- fwawar

- sturdament
- disturbi fid-dwiefer
- telf ta' piż
- telf ta' aptit
- diffikultà biex torqod (insomnija)
- bidla fit-togħma
- għadd ta' plejtlits baxx
- tbengil
- nuqqas ta' sensazzjoni jew tnefnim fis-swaba' tal-idejn u tas –saqajn
- ħmura, nefha jew feriti f'halqek u/jew griżmejk
- uġiġh, nefha, ħmura jew tnefnim tal -idejn u/jew saqajn
- qtugh ta' nifs
- uġiġh ta ' ras
- sogħla
- rimettar
- dardir

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

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

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100

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

Rari: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1000

- dgħufija
- suffejra
- infjammazzjoni jew ċikatriċi fil-pulmun

Mhux magħruf: frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli

- tagħqid tad-demm mhux normali jew imnaqqas
- reazzjonijiet anafilattiċi
- livelli għolja ta' pottassju
- nefha fil-mohħ
- nefha jew fsada fin-naħa ta' wara tal-għajnejn
- xokk
- nefha tal-kisja tal-qalb

- rata tal-qalb baxxa
- ritmu tal -qalb mhux normali
- distress respiratorju
- insuffiċjenza respiratorja
- akkumulazzjoni akuta ta' fluwidu fil-pulmun
- tidjiq akut tal-passaġġi tan-nifs
- livelli baxxi hafna ta' ossiġnu fid-demm
- diffikultà biex tieħu nifs meta mindud
- ħsara/insuffiċjenza tal-fwied
- nefha fil -wiċċ, xufftejn u griżmejn
- insuffiċjenza tal-kliewi
- livelli baxxi hafna ta' fluwidu madwar it-tarbija fil-ġuf
- il-pulmuni tat-tarbija ma jiżviluppawx fil-ġuf
- il-kliewi tat-tarbija jiżviluppaw b'mod mhux normali fil-ġuf

Xi effetti sekondarji li jkollok jistgħu jkunu minhabba l-kanċer li għandek. Jekk tirċievi Trazimera flimkien ma' kimoterapja, xi wħud minn dawn jistgħu jkunu wkoll minhabba l-kimoterapja.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Trazimera

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-kunnett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigg (2°C - 8°C).

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Kunjetti mhux miftuħa ta' Trazimera jistgħu jinħażnu sa 30°C għal perjodu wiehed sa 3 xhur. Armi fl-aħħar ta' dan il-perjodu ta' 3 xhur jew sad-data ta' skadenza fuq il-kunnett, liema waħda tiġi l-ewwel. Niżżel id-data "armi sa" fl-ispazju għad-data pprovdut fuq il-kartuna.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Trazimera

- Is-sustanza attiva hi trastuzumab. Kunnett wiehed fih jew:
 - 150 mg trastuzumab li għandu jiġi mdewweb f'7.2 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet, jew
 - 420 mg trastuzumab li għandu jiġi mdewweb f'20 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet.

- Is-soluzzjoni li tirriżulta fiha madwar 21 mg/mL trastuzumab. Is-sustanza(i) l-oħra huma L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, sucrose, polysorbate 20.

Kif jidher Trazimera u l-kontenut tal-pakkett

Trazimera huwa trab għal konċentrat għall-soluzzjoni għall-infużjoni, li huwa disponibbli f'kunjett tal-ħgieg b'tapp tal-lastku li fih jew 150 mg jew 420 mg ta' trastuzumab. It-trab huwa kejk abjad. Kull kaxxa fiha kunjett wieħed bi trab.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Il-Manifattur

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire
PO9 2NG
Ir-Renju Unit

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Il-Belġju

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland
Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

Sorsi oħra 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/EEA fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku jew professjonisti fil-qasam tas-saħħa.

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

Kunjetti mhux miftuha ta' Trazimera jistgħu jinħażnu sa 30°C għal perjodu wiehed sa 3 xhur. Armi fl-aħħar ta' dan il-perjodu ta' 3 xhur jew sad-data ta' skadenza fuq il-kunjett, liema waħda tiġi l-ewwel. Nizzel id-data "armi sa" fl-ispazju għad-data pprovdut fuq il-kartuna.

Kunjett ta' Trazimera rikostitwit b'ilma għall-injezzjonijiet (mhux fornut) huwa stabbli għal 48 siegħa f' temperatura ta' 2°C - 8 °C wara r-rikostituzzjoni u m'għandhux jitpoġġa fil-friza.

Trazimera 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

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

Trazimera 420 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Għandha tintuża teknika asettika adattata. Kull kunjett ta' 420 mg ta' Trazimera huwa rikostitwit b'20 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet sterili (mhux fornut). L-użu ta' solventi ohra għar-rikostituzzjoni għandu jiġi evitat. Dan jagħti 20.6 mL ta' soluzzjoni għal doża waħda biss, li fih madwar 21 mg/mL ta' trastuzumab. Mili żejjed ta' 5% jizgura li d-doża fuq it-tikketta ta' 420 mg tkun tista' tittiehed minn kull kunjett.

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

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

Istruzzjonijiet għar-Rikostituzzjoni:

- 1) Permezz ta' siringa sterili, injetta l-volum xieraq (kif innutat hawn fuq) ta' ilma għall-injezzjonijiet sterili fil-kunjett li fih Trazimera lajofilizzat.
- 2) Dawwar il-kunjett bil-mod sabiex tghin fir-rikostituzzjoni. THAWWADX!

Mhix xi haġa rari li tiffirma f'it ragħwa wara r-rikostituzzjoni tal-prodott. Halli l-kunjett joqgħod waħdu għal madwar 5 minuti. Trazimera rikostitwit jirrizulta f' soluzzjoni trasparenti, bla kulur sa isfar ċar fil-kannella u għandu jkun mingħajr frak vizibbli.

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 ġimgha 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 ġimghat ta' 6 mg trastuzumab/kg ta' piz tal-ġisem:

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

21 (mg/mL, koncentrazzjoni ta' soluzzjoni rikostitwita)

L-ammont xieraq ta' soluzzjoni għandu jittella' mill-kunjett u jiżdied ma' borża tal-infużjoni magħmula minn polyvinylchloride, polyethylene, polypropylene jew ethylene vinyl acetate, jew flixxun tal-ħġieġ għall-infużjoni li jkun fih 250 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %). Tużax ma' soluzzjonijiet li fihom il-glukożju. Il-borża jew il-flixxun għandu jinqaleb bil-mod rasu '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-infużjoni tiġi ppreparata għandha tingħata immedjatament. Jekk tiġi dilwita b'mod asettiku, tista' tinħażen għal 24 siegħa (taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C).