

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zercepac 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab lajofilizzat ta' lewn abjad sa isfar ċar.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tas-sider

Kanċer metastatiku tas-sider

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

- bhala monoterapija għat-trattament ta' dawk il-pazjenti li 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 ħlief jekk il-pazjenti ma jkunux adattati għal dawn it-tipi ta' trattament. Pazjenti li huma pożittivi għar-riċettur tal-ormoni għandhom ikunu ħadu wkoll terapija bl-ormoni li ma kinitx ta' suċċess, ħlief jekk il-pazjenti ma jkunux adattati għal dawn it-tipi ta' trattament.
- flimkien ma' paclitaxel għat-trattament ta' dawk il-pazjenti li ma rċevewx kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom u li għalihom anthracycline mhux adattat.
- flimkien ma' docetaxel għat-trattament ta' dawk il-pazjenti li ma rċevewx il-kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom.
- flimkien ma' inibitur ta' aromatase għat-trattament ta' pazjenti wara l-menopawża b'MBC pożittiv għar-riċettur tal-ormon, li ma kinux ġew trattati minn qabel bi trastuzumab.

### Kanċer bikri tas-sider

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

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

Zercepac 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 gġustifikat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

### Kanċer metastatiku tal-istonku

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

Zercepac 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 gġustifikati (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

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

Huwa meħtieġ ittestjar għal HER2 qabel tinbeda t-terapija (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Trattament b'Zercepac għandu jinbeda 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' Zercepac mhux maħsuba biex tingħata taħt il-ġilda u għandha tingħata permezz ta' infużjoni fil-vini biss.

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

### Pożoloġija

#### Kanċer metastatiku tas-sider

##### *Programm ta' kull tliet ġimgħat*

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

### *Programm ta' kull ġimgha*

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

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

Fil-provi piviali (H0648g, M77001), paclitaxel jew docetaxel 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 piviali (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 ġimghat u ta' kull ġimgha*

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

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

Ara sezzjoni 5.1 għad-dożagġ ta' kimoterapija kombinata.

### Kanċer metastatiku tal-istonku

#### *Programm ta' kull 3 ġimghat*

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

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

#### *Tul tat-trattament*

Pazjenti b'MBC jew MGC għandhom jiġu trattati b'Zercepac sal-progressjoni tal-marda. Pazjenti b'EBC għandhom jiġu trattati b'Zercepac għal sena jew sal-okkorrenza mill-ġdid tal-marda, skont liema jseħh l-ewwel; f'EBC estensjoni tat-trattament għal aktar minn sena mhijiex irrakkomandata (ara sezzjoni 5.1).

#### *Tnaqqis fid-doża*

Ma sarx tnaqqis fid-doża ta' Zercepac 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' newtrogenija 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 bażi U jinżel taħt 50%, it-trattament għandu jitwaqqaf għal ftit u għandha ssir valutazzjoni mill-ġdid ta' LVEF fi żmien madwar 3 ġimghat. Jekk LVEF ma jkunx tjiieb jew ikun naqas aktar, jew jekk tkun żviluppat insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (CHF - *congestive heart failure*) sintomatika, twaqqif għal kollox ta' Zercepac għandu jiġi kkunsidrat sew,

sakemm il-benefiċċji għall-pazjent individwali ma jkunux meqjusa akbar mir-riskji. Dawn il-pazjenti kollha għandhom jiġu riferuti għall-valutazzjoni minn kardjoloġista u għandhom jiġu segwiti.

#### *Doži maqbuża*

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

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

#### Metodu ta' kif għandu jinghata

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

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

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

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

#### Traċċabbiltà

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

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

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

### Disfunzjoni kardijaka

#### Konsiderazzjonijiet generali

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

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

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

Valutazzjoni kardjoloġika formali għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li dwarhom hemm tħassib dwar is-saħħa kardjovaskulari wara eżami fil-linja bażi. Il-funzjoni kardijaka għandha tiġi mmonitorjata waqt it-trattament (eż. kull 12-il ġimġha) fil-pazjenti kollha. Il-monitoraġġ jista' jgħin biex ikunu identifikati pazjenti li jiżviluppaw disfunzjoni kardijaka. Pazjenti li jiżviluppaw disfunzjoni kardijaka mhux sintomatika, jistgħu jibbenefikaw minn monitoraġġ aktar frekwenti (eż. kull 6 - 8 ġimġhat). 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' Zercepac.

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

Jekk tiżviluppa insuffiċjenza sintomatika tal-qalb waqt terapija b'Zercepac, għandha tiġi ttrattata bi prodotti mediċinali standard għal CHF. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li żviluppaw CHF jew disfunzjoni kardijaka bla sintomi fil-provi pivotali marru għall-aħjar bi trattament standard għal CHF li jikkonsisti 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-

ricetturi beta. Il-maġġoranza tal-pazjenti b'sintomi kardijaċi u b'evidenza ta' benefiċċju kliniku ta' trattament bi trastuzumab komplew fuq it-terapija minghajr aktar avvenimenti kardijaċi kliniċi.

### Kanċer metastatiku tas-sider

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

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

### Kanċer bikri tas-sider

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

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

### Trattament awżiljarju

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

F'pazjenti b'EBC kienet osservata zieda fl-inċidenza ta' avvenimenti kardijaċi sintomatiċi u mhux sintomatiċi meta trastuzumab ingħata wara kimoterapija li fiha anthracycline meta mqabbel ma' għoti flimkien ma' kors ta' docetaxel u carboplatin li ma fihx anthracycline u kienet aktar evidenti meta trastuzumab ingħata flimkien ma' taxanes milli meta ingħata wara taxanes. Irrispettivament mill-kors użat, il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kardijaċi sintomatiċi seħhew fl-ewwel 18-il xahar. F'wieħed mit-3 studji pivalitali mwettqa fejn kien disponibbli segwitu medjan ta' 5.5 snin (BCIRG006) kienet osservata zieda kontinwa fir-rata kumulattiva ta' avvenimenti kardijaċi sintomatiċi jew avvenimenti ta' LVEF sa 2.37% f'pazjenti li ngħataw trastuzumab flimkien ma' taxane wara terapija b'anthracycline meta mqabbel ma' madwar 1% fiż-żewġ gruppi ta' paragun (anthracycline flimkien ma' cyclophosphamide segwit minn taxane u taxane, carboplatin u trastuzumab). Fatturi ta' riskju għall-avveniment kardijaku identifikati f'erba' studji awżiljarji kbar inkludew età avanzata (> 50 sena), LVEF ta' livell baxx (<55%) fil-linja bażi, qabel jew wara l-bidu tat-trattament b'paclitaxel, tnaqqis ta' LVEF b'10-15-il punt, u użu minn qabel jew fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja. F'pazjenti li qed jirċievu trastuzumab wara li tkun kompluta kimoterapija awżiljarja, ir-riskju ta' disfunzjoni kardijaka kienet assoċjata ma' doża kumulattiva oġhla ta' anthracycline mogħti qabel il-bidu ta' trastuzumab u indiċi tal-massa tal-gisem (BMI - *body mass index*) ta' >25 kg/m<sup>2</sup>.

### Trattament neoawżiljarju-awżiljarju

F'pazjenti b'EBC eliġibbli għat-trattament neoawżiljarju-awżiljarju, Zercepac 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 dożi kumulattivi massimi ta' doxorubicin 180 mg/m<sup>2</sup> jew epirubicin 360 mg/m<sup>2</sup>.

Jekk il-pazjenti kienu ttrattati fl-istess waqt b'kors shih ta' doża baxxa ta' anthracyclines u Zercepac f' sitwazzjoni neoawżiljarja, m'għandhiex tinghata kimoterapija ċitotossika addizzjonali wara l-kirurgija. F' sitwazzjonijiet ohra, 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 inghata flimkien ma' kimoterapija neoawżiljarja li kien fiha tliet ċikli ta' doxorubicin (doża kumulattiva ta' 180 mg/m<sup>2</sup>).

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

Fil-prova piviali BO22227, trastuzumab inghata flimkien ma' kimoterapija neoawżiljarja li kien fiha erba' ċikli ta' epirubicin (doża kumulattiva ta' 300 mg/m<sup>2</sup>); waqt segwitu medjan li jaqbeż 70 xahar, l-inċidenza ta' insuffiċjenza 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, tħarħir, pressjoni għolja, bronkospazmu, taki-arritmija supraventrikulari, saturazzjoni ta' ossiġnu mnaqqsa, anafilassi, distress respiratorju, urtikarja u anġioedima (ara sezzjoni 4.8). Medikazzjoni minn qabel tista' tintuża biex jitnaqqas ir-riskju ta' okkorrenza ta' dawn l-avvenimenti. Il-maġġoranza ta' dawn l-avvenimenti jsehħu waqt jew fi żmien 2.5 sigħat wara l-bidu tal-ewwel infużjoni. Jekk issehħ reazzjoni għall-infużjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf jew ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas u l-pazjent għandu jiġi ssorveljat sakemm jgħaddu s-sintomi osservati kollha (ara sezzjoni 4.2). Dawn is-sintomi jistgħu jiġu ttrattati b' analġeżiku/antipiretiku bħal meperidine jew paracetamol, jew b' antistaminiku bħal diphenhydramine. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom fejqan tas-sintomi u wara rċevew aktar infużjonijiet ta' trastuzumab. Reazzjonijiet serji kienu ttrattati b' suċċess b' terapija ta' appoġġ bħal ossiġnu, agonisti beta, u kortikosteroidi. F' każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet huma assoċjati ma' sensiela ta' problemi kliniċi li jwasslu għal riżultat fatali. Pazjenti li jkollhom qtugħ ta' nifs waqt il-mistrieħ minhabba komplikazzjonijiet ta' tumor 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 ttrattati b' Zercepac (ara sezzjoni 4.3).

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

### Avvenimenti pulmonari

Avvenimenti pulmonari severi kienu rrapportati bl-użu ta' trastuzumab wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Dawn l-avvenimenti xi kultant kienu fatali. Barra dan kienu rrapportati każijiet ta' mard tal-interstizzju 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-interstizzju 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 jsehħu bħala parti minn reazzjoni relatata mal-infużjoni jew jistgħu jsehħu aktar tard. Pazjenti li jkollhom qtugħ ta' nifs waqt li mistrieħ minhabba komplikazzjonijiet ta' tumor malinn avanzat u ta' mard ieħor fl-istess waqt jistgħu jkunu f' riskju akbar ta' avvenimenti pulmonari. Għalhekk, dawn il-pazjenti m'għandhomx jiġu ttrattati b' Zercepac (ara sezzjoni 4.3). Għandu jkun hemm kawtela għall-pulmonite,



speċjalment f'pazjenti li qed jiġu ttrattati b'taxanes fl-istess waqt.

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

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

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

*Data* farmakokinetika minn studji BO15935 u M77004 fuq nisa b'MBC pożittiv għal HER2 issuġġeriet li esponiment għal paclitaxel u doxorubicin (u l-metaboliti prinċipali tagħhom 6- $\alpha$  hydroxyl-paclitaxel, POH, u doxorubicinol, DOL) ma kienx mibdul fil-preżenza ta' trastuzumab (doża għolja tal-bidu ta' 8 mg/kg jew ta' 4 mg/kg IV segwita minn 6 mg/kg q3w jew 2 mg/kg q1w IV, rispettivament).

Madankollu, trastuzumab jista' jgħolli l-esponiment globali ta' metabolit wieħed ta' doxorubicin, (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone, D7D). Il-bioattività ta' D7D u l-impatt kliniku tal-elevazzjoni ta' dan il-metabolit ma kinux ċari.

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

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

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

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

Paragun tar-riżultati PK minn żewġ studji ta' Fażi II (BO15935 u M77004) u studju wieħed ta' Fażi III (H0648g) fejn il-pazjenti kienu ttrattati 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-għoti flimkien ta' paclitaxel fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab. Paragun ta' *data* PK dwar trastuzumab minn Studju M77004 fejn nisa b'MBC pożittiv għal HER2 kienu ttrattati bi trastuzumab, paclitaxel u doxorubicin fl-istess waqt ma' *data* PK dwar trastuzumab fi studji fejn trastuzumab ingħata bħala monoterapija (H0649g) jew flimkien ma' anthracycline u cyclophosphamide jew paclitaxel (Studju H0648g), ma jissuġġerixxi l-ebda effett ta' doxorubicin u paclitaxel fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab.

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

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

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### *Nisa li jistgħu joħorġu tqal*

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

### *Tqala*

Twettqu studji dwar ir-riproduzzjoni f'xadini *Cynomolgus* b'doži sa 25 darba aktar mid-doża ta' manteniment ta' kull ġimgħa għall-bnedmin, ta' 2 mg/kg ta' formulazzjoni għall-ġhoti fil-vini ta' trastuzumab, u ma żvelaw l-ebda evidenza ta' tnaqqis fil-fertilità jew ħsara 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-tqegħid fis-suq, każijiet ta' indeboliment fit-tkabbir u/jew fil-funzjoni renali tal-fetu assoċjati ma' nuqqas ta' fluwidu amnijotiku, uħud assoċjati ma' ipoplasija tal-pulmun fatali fil-fetu, kienu rrappurtati f'nisa tqal li rċevew trastuzumab. Nisa li joħorġu tqal għandhom jiġu avżati dwar il-possibbiltà ta' ħsara lill-fetu. Jekk mara tqala tiġi ttrattata b'Zercepac, jew jekk pazjenta toħroġ tqala waqt li tkun qed tirċievi Zercepac jew fi żmien 7 xhur wara l-aħħar doża ta' Zercepac, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-viċin minn grupp multidixiplinari.

### *Treddigh*

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

### *Fertilità*

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

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

Zercepac għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti li jkollhom sintomi relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4) għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni qabel is-sintomi jbattu.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

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

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

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

Tabella 1 Effetti mhux mixtieqa rrappurtati bi trastuzumab fil-vini bħala monoterapija jew flimkien ma' kimoterapija fi provi kliniċi piviali (N = 8386) u wara t-tqegħid fis-suq

<b>Klassi tas-sistemi u tal-organi</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>	<b>Frekwenza</b>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni	Komuni ħafna
	Nażofaringite	Komuni ħafna
	Sepsi newtrogenika	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 (inkluż Ċesti u polipi)	Progressjoni ta' neoplażma malinna	Mhux magħruf
	Progressjoni ta' neoplażma	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija bid-deni	Komuni ħafna
	Anemija	Komuni ħafna
	Newtrogenija	Komuni ħafna
	Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod fid-demem/lewkopenija	Komuni ħafna
	Tromboċitopenija	Komuni ħafna
	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 ħafna
	Anoressija	Komuni ħafna
	Sindrome ta' lisi tat-tumur	Mhux magħruf
	Iperkalimja	Mhux magħruf
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqađ	Komuni ħafna
	Ansjetà	Komuni
	Depressjoni	Komuni
	Ħsiebijiet mhux tas-soltu	Komuni

<b>Klassi tas-sistemi u tal-organi</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>	<b>Frekwenza</b>
Disturbi fis-sistema nervuża	<sup>1</sup> Rogħda	Komuni hafna
	Sturdament	Komuni hafna
	Ugigh ta' ras	Komuni hafna
	Parasteżija	Komuni hafna
	Disġewżja	Komuni hafna
	Newropatija periferali	Komuni
	Iper-tonija	Komuni
	Nghas	Komuni
	Atassja	Komuni
	Parsi	Rari
	Edima fil-moħħ	Mhux magħruf
Disturbi fl-ġhajnejn	Konguntivite	Komuni hafna
	Żieda fid-dmugh	Komuni hafna
	Ġhajn tinħass xotta	Komuni
	Papilloedima	Mhux magħruf
	Emorragija fir-retina	Mhux magħruf
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Telf ta' Smigh	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	<sup>1</sup> Tnaqqis fil-pressjoni	Komuni hafna
	<sup>1</sup> Żieda fil-pressjoni	Komuni hafna
	<sup>1</sup> Tahbit tal-qalb irregolari	Komuni hafna
	<sup>1</sup> Palpitazzjoni	Komuni hafna
	<sup>1</sup> Tferfir tal-qalb	Komuni hafna
	Tnaqqis fil-porzjon imbuttat 'il barra*	Komuni hafna
	+ Insuffiċjenza tal-qalb (kongestiva)	Komuni
	+ <sup>1</sup> Taki-arritmija supraventrikolari	Komuni
	Kardjomijopatija	Komuni
	Effużjoni fil-perikardju	Mhux komuni
	Xokk kardjoġeniku	Mhux magħruf
	Perikardite	Mhux magħruf
	Bradikardija	Mhux magħruf
	Preżenza tar-ritmu <i>gallop</i>	Mhux magħruf
Disturbi vaskulari	Fawra	Komuni hafna
	+ <sup>1</sup> Pressjoni baxxa	Komuni
	Važodilatazzjoni	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	+ <sup>1</sup> Tharħir	Komuni hafna
	+Qtugh ta' nifs	Komuni hafna
	Soghla	Komuni hafna
	Epistassi	Komuni hafna
	Rinoreja	Komuni hafna
	+Pulmonite	Komuni
	Ażżma	Komuni
	Disturb fil-pulmun	Komuni
	+Effużjoni fil-plewra	Komuni
	Pulmonite	Rari
	+Fibrozi pulmonari	Mhux magħruf
	+Distress respiratorju	Mhux magħruf
	+Insuffiċjenza respiratorja	Mhux magħruf
	+Infiltrati fil-pulmun	Mhux magħruf
	Edima pulmonari akuta	Mhux magħruf
	+Sindrome ta' distress respiratorju akut	Mhux magħruf
	+Bronkospazmu	Mhux magħruf
+Ipoġja	Mhux magħruf	

<b>Klassi tas-sistemi u tal-organi</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>	<b>Frekwenza</b>
	+Tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossiġnu	Mhux magħruf
	Edima fil-laringi	Mhux magħruf
	Ortopnija	Mhux magħruf
	Edima fil-pulmun	Mhux magħruf
Disturbi gastro-intestinali	Marda tal-interstizju tal-pulmun	Mhux magħruf
	Dijarea	Komuni hafna
	Rimettar	Komuni hafna
	Tqalligh	Komuni hafna
	<sup>1</sup> Nefha fix-xufftejn	Komuni hafna
	Ugigh addominali	Komuni hafna
	Dispepsja	Komuni hafna
	Stitikezza	Komuni hafna
	Stomatite	Komuni hafna
	Murliti	Komuni
	Halq xott	Komuni
	Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Hsara fiċ-ċelluli tal-fwied
Epatite		Komuni
Ugigh fil-fwied		Komuni
Suffejra		Rari
Insufficjenza tal-fwied		Mhux magħruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Eritema	Komuni hafna
	Raxx	Komuni hafna
	<sup>1</sup> Nefha fil-wiċċ	Komuni hafna
	Alopeċja	Komuni hafna
	Disturb fid-dwiefer	Komuni hafna
	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari	Komuni hafna
	Akne	Komuni
	Ġilda xotta	Komuni
	Eċċimosi	Komuni
	Għaraq eċċessiv	Komuni
	Raxx makulopapulari	Komuni
	Hakk	Komuni
	Onikoklaži	Komuni
	Dermatite	Komuni
	Urtikarja	Mhux komuni
	Anġjoedima	Mhux magħruf
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja	Komuni hafna
	<sup>1</sup> Ebusija fil-muskoli	Komuni hafna
	Mijalġja	Komuni hafna
	Artrite	Komuni
	Ugigh ta' dahar	Komuni
	Ugigh fl-għadam	Komuni
	Spažmi fil-muskoli	Komuni
	Ugigh fl-għonq	Komuni
	Ugigh fl-estremitàjiet	Komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarija	Disturb fil-kliewi	Komuni
	Glomerulonefrite membranuża	Mhux magħruf
	Glomerulonefropatija	Mhux magħruf
	Insufficjenza tal-kliewi	Mhux magħruf
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħħlas u wara l-ħħlas	Nuqqas ta' fluwidu amnijotiku	Mhux magħruf
	Ipoplasija tal-kliewi	Mhux magħruf
	Ipoplasija pulmonari	Mhux magħruf

<b>Klassi tas-sistemi u tal-organi</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>	<b>Frekwenza</b>
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Infjammazzjoni tas-sider/mastite	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja	Komuni hafna
	Ugigh fis-sider	Komuni hafna
	Sirdat	Komuni hafna
	Gheja	Komuni hafna
	Sintomi li jixbhu l-influwenza	Komuni hafna
	Reazzjoni relatata mal-infuzjoni	Komuni hafna
	Ugigh	Komuni hafna
	Deni	Komuni hafna
	Infjammazzjoni tal-mukuża	Komuni hafna
	Edima periferali	Komuni hafna
	Thossok ma tiflaħx	Komuni
Edima	Komuni	
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Tbengila	Komuni

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

1 Jindika reazzjonijiet avversi li fil-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 wieħed ikun mindud, žieda fis-sogħla, edima pulmonari, gallop S3, jew porzjon imbuttat 'il barra mill-ventriklju imnaqqs, ikunu osservati f'pazjenti ttrattati bi trastuzumab (ara sezzjoni 4.4).

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

Meta trastuzumab ingħata wara t-tmjem ta' kimoterapija awżiljarja, kienet osservata insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA Klassi III-IV f'0.6 % tal-pazjenti fil-grupp ta' sena wara segwitu medjan ta' 12-il xahar. Fi studju BO16348, wara segwitu medjan ta' 8 snin l-inċidenza ta' CHF severa (NYHA Klassi III u IV) fil-grupp ta' trattament 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'  $\geq 50$  % wara l-avveniment) kienet evidenti għal 71.4 % tal-pazjenti ttrattati bi trastuzumab. Riversibilità ta' disfunzjoni hafifa tal-ventrikolu tax-xellug bis-sintomi u bla sintomi intweriet għal 79.5 % tal-pazjenti. Madwar 17 % tal-avvenimenti relatati ma' funzjoni hażina tal-qalb seħħew wara li ntemm trastuzumab.

Fil-provi pivali dwar metastasi bi trastuzumab fil-vini, l-inċidenza ta' disfunzjoni kardijaka varjat bejn 9 % u 12 % meta dan kien ikkombinat ma' paclitaxel meta mqabbla ma' 1 % - 4 % għal

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

#### *Reazzjonijiet għall-infużjoni, reazzjonijiet li jixbħu allergija u sensittività eċċessiva*

Huwa smat li madwar 40% tal-pazjenti ttrattati bi trastuzumab ikollhom xi forma ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni. Madankollu, il-maġġoranza tar-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma ta' intensità ħafifa sa moderata (sistema ta' gradazzjoni NCI-CTC) u għandhom tendenza li jseħħu aktar kmieni waqt it-trattament, jiġifieri waqt l-ewwel, it-tieni u t-tielet infużjoni, u jonqsu fil-frekwenza waqt infużjonijiet ta' wara. Ir-reazzjonijiet jinkludu, sirdat, deni, qtugħ ta' nifs, pressjoni baxxa, tharħir, bronkospazmu, takikardija, saturazzjoni ta' ossiġnu mnaqqsa, distress respiratorju, raxx, tqalligħ, rimettar, u ugiġħ 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-għbir tad-*data*, u jekk trastuzumab ingħatax flimkien ma' kimoterapija jew bhala monoterapija.

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

Reazzjonijiet anafilattojdi kienu osservati f'każijiet iżolati.

#### *Tossiċità ematoloġika*

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

#### *Avvenimenti pulmonari*

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

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

#### Immunogeniċità

Fl-istudju (BO22227) neoawżiljarju-awżiljarju ta' EBC, waqt segwitu medjan li jaqbeż 70 xahar, 10.1 % (30/296) tal-pazjenti ttrattati 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 Komplit patoloġiku [pCR - *pathological Complete Response*] u s-sopravivenza mingħajr avveniment [EFS - *event free survival*]) u s-sigurtà determinati mill-okkorrenza ta' reazzjonijiet relatati mal-għoti (ARRs - *administration related reactions*) ta' trastuzumab fil-vini.

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

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V.**

#### 4.9 Doża eċċessiva

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

Zercepac huwa prodott medicinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <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-demem u jitkejjel f'kampjuni tas-serum.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

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



Sabiex jiġu żgurati riżultati eżatti u riproducibbli, l-ittestjar għandu jsir f'laboratorju speċjalizzat, li jista' jassigura validazzjoni tal-proċeduri ta' ttestjar. Is-sistema ta' punteġġ rakkomandata għall-valutazzjoni tad-dehra tat-tbajja (*staining patterns*) ta' IHC hija kif imniżżel f'Tabella 2:

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

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

B'mod ġenerali, it-test FISH huwa kkunsidrat pożittiv jekk il-proporzjon tan-numru ta' kopji tal-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-analiżi, jekk jogħġbok irreferi għall-fuljetti ta' tagħrif tal-analiżi FISH u CISH ivvalidati. Jistgħu japplikaw ukoll rakkomandazzjonijiet uffiċjali dwar l-ittestjar għal HER2.

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

*Osservazzjoni ta' espressjoni żejda ta' HER2 jew amplifikazzjoni tal-ġene HER2 f'kanċer tal-istonku*  
Għandu jintuza analiżi preċiż 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* imsaħha bil-fidda (SISH - *silver-enhanced in situ hybridization*) jew FISH. Madankollu teknoloġja SISH hija rakkomandata biex tippermetti l-valutazzjoni parallella tal-istoloġija u l-morfoġija 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-analiżi użati għall-ittestjar ta' HER2.

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

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

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

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

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

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

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

### Effikaċja klinika u sigurtà

#### Kanċer metastatiku tas-sider

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

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

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

It-test użat biex titkejjel l-espressjoni żejda ta' HER2 sabiex jiġu determinati l-pazjenti eliġibbli għall-provi kliniċi piviali ta' trastuzumab bħala monoterapija u ta' trastuzumab flimkien ma' paclitaxel għamel użu minn metodu immunoistokimiku ta' tbajja għal HER2 ta' materjal fiss minn tumuri tas-sider bl-użu tal-antikorpi monoklonali tal-ġurdien CB11 u 4D5. Dawn it-tessuti kienu fissi fil-formalina jew fis-sustanza fissattiva ta' Bouin. Dan l-analiżi investigattiv tal-prova klinika li twettaq f'laboratorju ċentrali għamel użu minn skala ta' 0 sa 3+. Kienu inklużi pazjenti kklassifikati bħala b'tebgħat 2+ jew 3+, waqt li daww b'tebgħat 0 jew 1+ kienu esklużi. Aktar minn 70 % tal-pazjenti rreġistrati wrew espressjoni żejda ta' 3+. Id-*data* 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 dahlu kellhom marda li kienet IHC3+, u 95% tal-pazjenti li dahlu kellhom marda li kienet IHC3+ u/jew pożittiva skont FISH.

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

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

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

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

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

1. Studju H0649g: sotto-sett ta' pazjenti IHC3+
2. Studju H0648g: sotto-sett ta' pazjenti IHC3+
3. Studju M77001: Sett shiħ ta' analiżi (intenzjoni li tiġi trattata) , riżultati ta' 24 xahar

*Trattament kombinat bi trastuzumab u anastrozole*

Trastuzumab kien studjat f'kombinazzjoni ma' anastrozole għat-trattament preferut ta' MBC f'pazjenti wara l-menopawża li kienu pożittivi 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 għat-trattament kombinat kien għar-rispons globali (16.5 % kontra 6.7 %); rata ta' benefiċċju kliniku (42.7 % kontra 27.9 %); żmien sal-progressjoni (4.8 xhur kontra 2.4 xhur). Għall-ħin biex ikun hemm rispons u kemm idum ir-rispons ma setgħetx tiġi mkejla differenza bejn il-gruppi. Is-sopravivenza globali medjana kienet estiża b'4.6 xhur għall-pazjenti fil-grupp ta' trattament kombinat. Id-differenza ma kinitx statistikament sinifikanti, iżda aktar minn nofs il-pazjenti fil-grupp ta' anastrozole waħdu inqalbu għall-kors li kien fih trastuzumab wara progressjoni tal-marda.

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

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

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

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

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

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

*Siti ta' progressjoni*

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

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

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

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

Fl-istudju BCIRG 006, EBC pożittiv għal HER2 kien definit bħala pożittiv għall-glandoli limfatiċi jew pazjenti negattivi għall-glandoli b'riskju għoli bl-ebda (pN0) involviment tal-glandoli limfatiċi, u mill-inqas wiehed mill-fatturi li ġejjin: daqs tat-tumur akbar minn 2 ċm, negattivi għar-riċetturi tal-estrogen u riċetturi tal-progesterone, grad istologiku 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		Segwitu medjan	
	12 il-xahar*		8 snin**	
	Osservazzjoni N=1693	Trastuzumab Sena Waħda N = 1693	Osservazzjoni N= 1697***	Trastuzumab Sena Waħda N = 1702***
Sopravivenza mingħajr il-marda - Numru ta' pazjenti bl-avveniment	219 (12.9 %)	127 (7.5 %)	570 (33.6 %)	471 (27.7 %)
- Numru ta' pazjenti mingħajr l-avveniment	1474 (87.1 %)	1566 (92.5 %)	1127 (66.4 %)	1231 (72.3 %)
Valur p kontra Osservazzjoni Proporzjoni ta' Periklu kontra Osservazzjoni	< 0.0001 0.54		< 0.0001 0.76	
Sopravivenza mingħajr ma terġa toħroġ il-marda - Numru ta' pazjenti bl-avveniment	208 (12.3 %)	113 (6.7 %)	506 (29.8 %)	399 (23.4 %)
- Numru ta' pazjenti mingħajr l-avveniment	1485 (87.7 %)	1580 (93.3 %)	1191 (70.2 %)	1303 (76.6 %)
Valur p kontra Osservazzjoni Proporzjoni ta' Periklu kontra Osservazzjoni	< 0.0001 0.51		< 0.0001 0.73	
Sopravivenza mingħajr metastasi - Numru ta' pazjenti bl-avveniment	184 (10.9 %)	99 (5.8 %)	488 (28.8 %)	399 (23.4 %)
- Numru ta' pazjenti mingħajr l-avveniment	1508 (89.1 %)	1594 (94.6 %)	1209 (71.2 %)	1303 (76.6 %)
Valur p kontra Osservazzjoni Proporzjoni ta' Periklu kontra Osservazzjoni	< 0.0001 0.50		< 0.0001 0.76	
Sopravivenza globali (mewt) - Numru ta' pazjenti bl-avveniment	40 (2.4 %)	31 (1.8 %)	350 (20.6 %)	278 (16.3 %)
- Numru ta' pazjenti mingħajr l-avveniment	1653 (97.6 %)	1662 (98.2 %)	1347 (79.4 %)	1424 (83.7 %)
Valur p kontra Osservazzjoni Proporzjoni ta' Periklu kontra Osservazzjoni	0.24 0.75		0.0005 0.76	

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

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

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

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-analizi interim tal-effikaċja qasmu l-konfin statistiku speċifikat minn qabel tal-protokoll għat-tqabbil ta' sena waħda ta' trastuzumab kontra osservazzjoni. Wara segwitu medjan ta' 12-il xahar, il-proporzjon ta' periklu (HR - *hazard ratio*) għas-sopravivenza mingħajr il-

marda (DFS - *disease free survival*) kien ta' 0.54 (CI ta' 95 % 0.44, 0.67) li huwa definit b'hala benefiċċju assolut, f'termini ta' rata ta' sopravivenza mingħajr il-marda ta' sentejn, ta' 7.6 punti perċentwali (85.8 % kontra 78.2 %) favur il-grupp ittrattat bi trastuzumab.

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

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

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

Doxorubicin u cyclophosphamide ingħataw flimkien kif ġej:

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

Paclitaxel, flimkien ma' trastuzumab, ingħat kif ġej:

- paclitaxel fil-vini - 80 mg/m<sup>2</sup> b'hala infużjoni kontinwa fil-vini, mogħti kull ġimgħa għal 12-il ġimgħa.

jew

- paclitaxel fil-vini - 175 mg/m<sup>2</sup> b'hala infużjoni kontinwa fil-vini, mogħti kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli (l-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu).

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

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

Parametru	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Proporzjon ta' periklu kontra AC→P (CI ta' 95%) valur p
Sopravivenza mingħajr marda Numru ta' pazjenti bl-avveniment (%)	261 (15.5)	133 (8.0)	0.48 (0.39, 0.59) p<0.0001
Metastasi Numru ta' pazjenti bl-avveniment	193 (11.5)	96 (5.7)	0.47 (0.37, 0.60) p<0.0001
Mewt (avveniment OS): Numru ta' pazjenti bl-avveniment	92 (5.5)	62 (3.7)	0.67 (0.48, 0.92) p=0.014**

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

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

\*\* Valur p għal OS ma qabisx 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 jittrađuċi f'benefiċċju assolut, f'termini ta' stimi ta' rata ta' sopravivenza mingħajr il-marda ta' 3 snin ta' 11.8 punti perċentwali (87.2 % kontra 75.4 %) favur il-grupp ta' AC→PH (trastuzumab).

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

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

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

Parametru	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	Valur p 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 agġornati tal-analizi ta' DFS (HR stratifikat = 0.61; CI ta' 95% [0.54, 0.69]) urew benefiċċju ta' DFS simili meta mqabbla mal-analizi primarja definittiva ta' DFS, minkejja li 24.8% tal-pazjenti fil-grupp ta' AC→P qalbu biex jirċievu trastuzumab. Wara 8 snin, ir-rata ta' sopravivenza mingħajr marda kienet stmata bhala 77.2% (CI ta' 95%: 75.4, 79.1) fil-grupp ta' AC→PH, benefiċċju assolut ta' 11.8% meta mqabbel mal-grupp ta' AC→P.

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

Docetaxel ingħata kif ġej:

- docetaxel fil-vini - 100 mg/m<sup>2</sup> bhala infużjoni fil-vini fuq medda ta' siegħa, mogħti kull 3 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/m<sup>2</sup> 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-rizultati tal-effikaċja minn BCIRG 006 huma miġbura fil-qosor f'Tabelli 9 u 10. It-tul medjan ta' segwitu kien ta' 2.9 snin fil-grupp AC→D u ta' 3.0 snin fil-gruppi AC→DH u DCarbH.

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

Parametru	AC→D (n=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' ħila Karnofsky ta' ≤90 (80 jew 90). Ma kien innutat l-ebda benefiċċju ta' sopravivenza mingħajr il-marda (DFS - *disease-free survival*) f'dan is-sottogrupp ta' pazjenti (proporzjon ta' periklu = 1.16, CI ta' 95 % [0.73, 1.83] għal DCarbH (TCH) kontra AC→D (AC→T); proporzjon ta' periklu 0.97, CI ta' 95 % [0.60, 1.55] għal AC→DH (AC→TH) kontra AC→D).

Barra dan saret analiżi esploratorja post-hoc fuq is-settijiet ta' *data* 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-analiżi esploratorja post-hoc mill-analiżi kongunta tal-istudji kliniċi NSABP B-31/NCCTG N9831\* u BCIRG006 li jikkombinaw avvenimenti ta' DFS u avvenimenti sintomatiċi tal-qalb

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

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

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

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

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

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

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

kif ġej:

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

li kien segwit minn

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

li kien segwit minn

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

li kien segwit wara l-kirurgija minn

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

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

Tabella 12 Riżultati tal-effikaċja minn MO16432

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

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

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

### Kanċer metastatiku tal-istonku

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

Kimoterapija ingħatat kif ġej:

- capecitabine - 1000 mg/m<sup>2</sup> orali darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata kull 3 ġimgħat għal 6 ċikli (fil-ghaxija tal-ewwel ġurnata sa fil-ghodu ta' ġurnata 15 ta' kull ċiklu)

jew

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

It-tnejn ingħataw ma':

- cisplatin - 80 mg/m<sup>2</sup> kull 3 ġimgħat 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 <sup>a</sup> (1.22, 2.38)	0.0017
Tul tar-rispons, Xhur medjana	4.8	6.9	0.54 (0.40-0.73)	< -0.0001

FP + H: Fluoropyrimidine/cisplatin + trastuzumab

FP: Fluoropyrimidine/cisplatin

a Proporzjon ta' periklu

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

Analiżi post-hoc ta' sottogrupperi tindika li effetti pożittivi tat-trattament huma limitati biex jolqtu tumuri b'livelli oġhla tal-proteina HER2 (IHC 2+/FISH+ jew IHC 3+). Is-sopravivenza globali medjana għall-grupp b'espresjoni 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 % 0.87-3.66)] u avanzata lokalment [HR 1.20 (CI ta' 95 % 0.29-4.97)].

### Popolazzjoni pedjatrika

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

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

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

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

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

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

Kors	Tip ta' tumor primarju	N	$C_{min}$ (mcg/mL)	$C_{max}$ (mcg/mL)	AUC <sub>0-21jum</sub> (mcg.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	$C_{min,ss}$ *(mcg/mL)	$C_{max,ss}$ ** (mcg/mL)	$AUC_{ss, 0-21jum}$ (mcg.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 jilħqu konċentrazzjonijiet li huma  $<1$  mcg/mL (madwar 3% ta'  $C_{min,ss}$  imbassra tal-popolazzjoni, jew eliminazzjoni kompluta ta' madwar 97%) wara 7 xhur.

#### Shed HER2 ECD fiċ-ċirkolazzjoni

L-analizi esploratorja ta' kovarjabbli b'informazzjoni f'sottogrupp ta' pazjenti biss issuġġeriet li pazjenti b'livell oghla ta' shed HER2-ECD kellhom tneħħija 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-tneħħija jista' jkun spjegat minn livelli ta' SGOT/AST.

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

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

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

Ma saru l-ebda studji fit-tul fuq l-annimali sabiex jiġi stabbilit il-potenzjal karċinogeniku ta' Zercepac, 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  
 $\alpha$ ,  $\alpha$ -trehalose dihydrate  
polysorbate 20

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

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

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

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

Kunjett mhux miftuħ  
4 snin.

#### Wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni asettika:

Wara rikostituzzjoni asettika b'ilma għall-injezzjoni sterili, l-istabbiltà kimika u fiżika tas-soluzzjoni rikostitwita giet muriġa għal 48 siegħa f'temperatura ta' 2°C - 8°C.

Wara dilwizzjoni asettika f'boroż tal-polypropylene li fihom soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride, l-istabbiltà kimika u fiżika ta' Zercepac giet muriġa għal perjodu sa 7 ijiem f'temperatura ta' 2°C - 8°C, u sussegwentement għal 24 siegħa f'30°C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni rikostitwita u s-soluzzjoni għall-infużjoni ta' Zercepac għandhom jintużaw immedjatament. Jekk ma tiġix użata immedjatament, iż-żmien u l-kondizzjonijiet ta' hażna qabel l-użu u ta' kemm idum tajba għall-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużaha, sakemm ir-rikostituzzjoni ma tkunx twettqet taht kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u validati.

Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-friza.

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna tal-prodott mediċinali rikostitwit u dilwit, ara sezzjoni 6.3.

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

Kunjett ta' 20 mL magħmul minn ħġieġ ċar tip I b'tapp tal-gomma bromobutyl li fih 150 mg ta' trastuzumab.



Kull kartuna fiha kunjett wiehed.

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

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

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

### Preparazzjoni, immaniġġjar u hażna asettiki:

Il-preparazzjoni tal-infużjoni għandha:

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

### Struzzjonijiet għar-rikostituzzjoni asettika:

1) Permezz ta' siringa sterili, injetta bil-mod 7.2 mL ta' ilma għall-injezzjoni sterili (mhux fornut) fil-kunjett li fih it-trab lajofilizzat ta' Zercepac, billi timmira l-fluss got-trab lajofilizzat. L-użu ta' solventi ta' rikostituzzjoni oħra għandu jiġi evitat.

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

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

Dan jagħti 7.5 mL ta' soluzzjoni għall-użu ta' darba, li fiha madwar 21 mg/mL ta' trastuzumab, b'pH ta' madwar 6.0. Volum ta' 5 % aktar jiżgura li d-doża mmarkata ta' 150 mg tkun tista' tittella' minn kull kunjett.

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

Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-friża.

### Instruzzjonijiet għad-dilwizzjoni asettika tas-soluzzjoni rikostitwita

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:

**Volum (mL) = Piż tal-gisem (kg) x doża (4 mg/kg għad-doża oġhla tal-bidu jew 2 mg/kg għad-doża ta' manteniment)**

**21 (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:

**Volum (mL) = Piż tal-gisem (kg) x doża (8 mg/kg għad-doża oġhla tal-bidu jew 6 mg/kg għad-doża ta' manteniment)**

**21 (mg/mL, koncentrazzjoni tas-soluzzjoni rikostitwita)**

Il-ammont xieraq ta' soluzzjoni għandu jittella' mill-kunjett u jiżdied ma' borża tal-infużjoni li fiha 250 mL ta' soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9 %) Sodium chloride. Tużax ma' soluzzjonijiet li fihom il-glukożju (ara sezzjoni 6.2). Il-borża għandha tinqaleb bil-mod ta' taħt fuq sabiex tithallat is-soluzzjoni filwaqt li jiġi evitat li tiffurma r-raqħwa.

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

Ma kinux osservati inkompatibilitajiet bejn Zercepac u boroż tal-polypropylene.

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center,  
Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona, Spanja

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

EU/1/20/1456/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Lulju 2020

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

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

## **ANNEX II**

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

Charles River Laboratories  
358 Technology Drive  
Malvern, PA 19355  
L-Istati Uniti tal-Amerika

WuXi AppTec, Inc.  
4751 League Island Blvd.  
Philadelphia, PA 19112  
L-Istati Uniti tal-Amerika

Fisher BioServices  
1001 Aldridge Road  
Vacaville, CA 95688  
L-Istati Uniti tal-Amerika

WuXi Biologics (Suzhou) Co., Ltd  
1336 Wuzhong Avenue, Xinzhiyuan Building B  
Wuzhong District  
Suzhou, Jiangsu  
Iċ-Ċina

Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd.  
Building D, 1289 Yishan Road  
Shanghai  
Iċ-Ċina

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

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o  
ul Lutomiarska 50, 95-200 Pabianice  
Il-Polonja

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
Harrow HA1 4HF  
Ir-Renju Unit

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

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

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

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

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva

2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

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

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zercepac 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**

Fih ukoll L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, polysorbate 20,  $\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrate.

**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**

EXP

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

Ahżen fi friġġ



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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center,  
Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona, Spanja

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

EU/1/20/1456/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC  
SN  
NN

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Zercepac 150 mg trab għal konċentrat  
trastuzumab  
Użu għal għol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**6. OHRAJN**

Accord

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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Zercepac 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni trastuzumab

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

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel 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 Zercepac u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Zercepac
3. Kif jingħata Zercepac
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Zercepac
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Zercepac u għalxiex jintuża

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

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

- Għandek kanċer bikri tas-sider, b'livelli għolja ta' proteina msejjaħ HER2.
- Għandek kanċer metastatiku tas-sider (kanċer tas-sider li nfirex il-bogħod mit-tumur oriġinali) b'livelli għolja ta' HER2. Zercepac jista' jiġi preskritt flimkien mal-mediċini kimoterapewtiċi paclitaxel jew docetaxel bħala trattament primarju għal kanċer metastatiku tas-sider jew jista' jiġi preskritt wahdu jekk trattament iehor ma kellux 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 Zercepac

##### Tużax Zercepac jekk

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

## Twissijiet u prekawzjonijiet

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

## Testijiet tal-qalb

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

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

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

Jekk tirċievi Zercepac flimkien ma' xi mediċina oħra għat-trattament 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

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

## Mediċini oħra u Zercepac

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk qiegħed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

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

## Tqala

- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
- Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Zercepac u għal mill-inqas 7 xhur wara li jkun spiċċa t-trattament.
- It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar ir-riskju u l-benefiċċji li tieħu Zercepac waqt it-tqala. F'każijiet rari, tnaqqis fl-ammont ta' fluwidu (amnijotiku) ta' madwar it-tarbija li qed jiżviluppa fil-ġuf kien osservat f'nisa tqal li qed jieħdu Zercepac. Din il-kondizzjoni tista' tkun ta' ħsara għat-tarbija tiegħek li għada fil-ġuf u kienet assoċjata ma' pulmuni li ma jiżviluppawx b'mod komplut li twassal għal mewt tal-fetu.

## Treddigh

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

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

## Sewqan u thaddim ta' magni

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

## 3. Kif jingħata Zercepac

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

Il-formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' Zercepac tingħata bħala infużjoni fil-vini ("drip") direttament fil-vini tiegħek. L-ewwel doża tat-trattament 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 tirrispondi għat-trattament. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

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

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

## Jekk tieqaf tuża Zercepac

M'għandekx tieqaf tuża din il-mediċina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Id-doži kollha għandhom jittieħdu 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.

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

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, Zercepac 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.

## Effetti sekondarji serji

Waqt infużjoni ta' Zercepac, jistgħu jseħħu tertir, deni u sintomi oħra li jixbħu l-influenza. Dawn huma komuni ħafna (jistgħu jaffettaw aktar minn persuna waħda minn kull 10). Sintomi oħra relatati

mal-infużjoni huma: thossok imdardar (tqalligh), rimettar, uġigh, žieda fit-tensjoni tal-muskoli u tregħid, uġigh ta' ras, sturdament, diffikultajiet respiratorji, tharħir, pressjoni għolja jew baxxa, disturbu fir-ritmu tal-qalb (palpitazzjonijiet, ritmu mhux normali tal-qalb jew taħbit irregolari tal-qalb), nefha tal-wiċċ u x-xufftejn, raxx u thossok għajjen/a. Xi whud minn dawn is-sintomi jistgħu jkunu serji u xi pazjenti mietu (ara sezzjoni 2 taħt "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Dawn l-effetti fil-biċċa l-kbira jseħħu mal-ewwel infużjoni fil-vini ("dripp" fil-vina tiegħek) u matul l-ewwel fitt 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 trattament biex tikkontrobatti l-effetti sekondarji. L-infużjoni tista' titkompla wara li s-sintomi jitjiebu.

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

Effetti sekondarji serji oħra jistgħu jinħassu f'kull waqt matul it-trattament b'Zercepac, mhux biss relatati ma' infużjoni. **Kellem lil tabib jew infermier minnufih, jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:**

- Problemi fil-qalb xi kultant jistgħu jseħħu waqt it-trattament u kultant wara li t-trattament ikun waqaf u jistgħu jkunu serji. Dawn jinkludu dgħufija tal-muskolu tal-qalb li tista' twassal għal insuffiċjenza tal-qalb, infjammazzjoni (minfuħa, ħamra, shuna u bl-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 billejl), sogħla, żamma ta' fluwidu (nefha) fir-riglejn jew fid-dirghajn, palpitazzjonijiet (ritmu mhux normali tal-qalb jew taħbit irregolari tal-qalb) (ara 2. Testijiet tal-qalb).

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

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

Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi mniżżla fuq meta t-trattament tiegħek b'Zercepac tkun intemmet, għandek tara lit-tabib tiegħek u tgħidli li kont ittrattata b'Zercepac qabel.

## **Effetti sekondarji oħra**

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

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

- għajnejn idemmghu
- fsada mill-immieher
- immieher 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
- tbenġil
- nuqqas ta' sensazzjoni jew tnevmim fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn
- ħmura, nefħa jew feriti f'ħalqek u/jew grizmejk
- uġiġħ, nefħa, ħmura jew tnevmim tal-idejn u/jew saqajn
- qtuġħ ta' nifs
- uġiġħ ta' ras
- sogħla
- rimettar
- dardir

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

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



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

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

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

- dgħufija
- suffejra
- infjammazzjoni jew ċikatriċi fil-pulmun

**Effetti sekondarji ta' frekwenza mhux magħrufa:** frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli

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

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

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 effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## **5. Kif taħzen Zercepac**

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

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

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Zercepac

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

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

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center,  
Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona, Spanja

### Il-Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o  
ul Lutomierska 50, 95-200 Pabianice  
Il-Polonja

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
Harrow HA1 4HF  
Ir-Renju Unit

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

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-Mediċini.

---

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

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

Dejjem żomm din il-mediċina fil-pakkett oriġinali magħluq f'temperatura ta' 2°C - 8°C fil-friġġ.

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

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

Wara dilwizzjoni asettika f'boroż tal-polypropylene li fihom soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, l-istabbiltà kimika u fiżika ta' Zercepac għet murija għal perjodu sa 7 ijiem f'temperatura ta' 2°C - 8°C, u sussegwentement għal 24 siegħa f'30°C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni rikostitwita u s-soluzzjoni għall-infużjoni ta' Zercepac għandhom jintużaw immedjatament. Jekk ma jiġux użati immedjatament, iż-żmien u l-kondizzjonijiet ta' hażna qabel l-użu u ta' kemm idumu tajbin għall-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużahom sakemm ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ma jkunux twettqu taht kondizzjonijiet asettici kkontrollati u validati.

Preparazzjoni, immaniġġjar u hażna asettici:

Il-preparazzjoni tal-infużjoni għandha:

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

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni asettika:

1) Permezz ta' siringa sterili, injetta bil-mod 7.2 mL ta' ilma għall-injezzjoni (mhux fornut) fil-kunjett li fih Zercepac lajofilizzat, billi timmira l-fluss għal fuq it-trab lajofilizzat. L-użu ta' solventi oħra tar-rikostituzzjoni għandu jiġi evitat.

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

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

Dan jagħti 7.5 mL ta' soluzzjoni għal doża waħda biss, li fih madwar 21 mg/mL ta' trastuzumab. Volum ta' 5% aktar jiżgura li d-doża fuq it-tikketta ta' 150 mg tkun tista' tittiehed minn kull kunjett.

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

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni asettika tas-soluzzjoni rikostitwita  
Ikkalkula l-volum ta' soluzzjoni meħtieġa:

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

**Volum (mL) = Piż tal-gisem (kg) x doża (4 mg/kg għad-doża oġhla tal-bidu jew 2 mg/kg għad-doża ta' manteniment)**

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

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

**Volum (mL) = Piż tal-gisem (kg) x doża (8 mg/kg għad-doża oġhla tal-bidu jew 6 mg/kg għad-doża ta' manteniment)**

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

L-ammont xieraq ta' soluzzjoni għandu jittella' mill-kunjett u jiżdied ma' borża tal-infużjoni magħmula minn polypropylene li jkun fiha 250 mL ta' 9 mg/ml (0.9 %) sodium chloride. Tużax ma' soluzzjonijiet li fihom il-glukożju. Il-borża għandha tinqaleb bil-mod rasha 'l isfel sabiex tithallat is-soluzzjoni filwaqt li tiġi evitata r-ragħwa. Soluzzjonijiet parenterali għandhom jiġu spezzjonati għal frak viżibbli u tibdil fil-kulur qabel ma jingħataw lill-pazjent.