

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI 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 avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dazublys 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' kultura ta' suspensjoni ta' ċelluli mammiiferi (ovarju ta' hamster Ċiniż) u ppurifikat permezz ta' kromatografija ta' affinità u ta' skambju ta' joni inkluż proċeduri speċifiċi ta' inattivazzjoni u tneħħija virali.

Is-soluzzjoni rikostitwita ta' Dazublys 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 għal konċentrat).

Trab lajofilizzat ta' lewn abjad sa isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tas-sider

Kanċer metastatiku tas-sider

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

- bhala monoterapija għat-trattament ta' daww il-pazjenti li rċevew mill-inqas żewġ korsijiet ta' kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom. Il-kimoterapija li tkun ingħatat qabel għandha tkun inkludiet mill-inqas anthracycline u taxane hlief jekk il-pazjenti ma jkunux adattati għal dawn it-tipi ta' trattament. Pazjenti li huma pożittivi għar-riċettur tal-ormoni għandhom ikunu hađu wkoll terapija bl-ormoni li ma kinitx ta' suċċess, hlief jekk il-pazjenti ma jkunux adattati għal dawn it-tipi ta' trattament.
- flimkien ma' paclitaxel għat-trattament ta' daww il-pazjenti li ma rċevewx kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom u li għalihom anthracycline mhux adattat.
- flimkien ma' docetaxel għat-trattament ta' daww 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

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

- wara kirurgija, kimoterapija (neoawżiljarja 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' Dazublys, għall-mard avanzat lokament (inkluż infjammatorju) jew tumuri b'dijametru ta' > 2 cm (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Dazublys 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

Dazublys 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.

Dazublys 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'trastuzumab għandu jinbeda biss minn tabib b'esperjenza fl-għoti ta' kimoterapija ċitotossika (ara sezzjoni 4.4), u għandha tingħata biss minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

Il-formulazzjoni għall-għoti ġol-vini ta' Dazublys mhux maħsuba biex tingħata taħt il-ġilda u għandha tingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini biss.

Jekk hija meħtieġa rotta ta' amministrazzjoni alternattiva, għandhom jintużaw prodotti li fihom trastuzumab oħra li joffru din l-għażla

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

Pożoloġija

Kanċer metastatiku tas-sider

Skeda 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.

Skeda ta' kull ġimgha

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

Għoti flimkien ma' paclitaxel jew docetaxel

Fil-provi piviali (H0648g, M77001), paclitaxel jew docetaxel ingħata l-ġhada tal-ewwel doża ta' trastuzumab (għad-doża, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC - *Summary of Product Characteristics*) għal paclitaxel jew docetaxel) u immedjatement wara d-doża 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-għoti (għad-doża, ara l-SmPC għal anastrozole jew inibituri ta' aromatase oħra).

Kanċer bikri tas-sider

Skeda ta' kull tliet ġimghat u ta' kull ġimgha

Bhala kors ta' kull tliet ġimghat id-doża oġhla tal-bidu rakkomandata ta' trastuzumab hija ta' 8 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Id-doża ta' manteniment rakkomandata ta' trastuzumab f'intervalli ta' kull tliet ġimghat hija ta' 6 mg/kg ta' piż tal-ġisem, li tinbeda tliet ġimghat wara d-doża oġhla tal-bidu. Bhala kors ta' kull ġimgha (doża oġhla tal-bidu ta' 4 mg/kg segwita minn 2 mg/kg kull ġimgha) flimkien ma' paclitaxel wara kimoterapija b'doxorubicin u cyclophosphamide.

Ara sezzjoni 5.1 għad-dożaġġ ta' kimoterapija kombinata.

Kanċer metastatiku tal-istonku

Skeda ta' kull 3 ġimghat

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 ġimghat hija ta' 6 mg/kg ta' piż tal-ġisem, li tinbeda tliet ġimghat wara d-doża oġhla tal-bidu.

Kanċer tas-sider u kanċer tal-istonku

Tul tat-trattament

Pazjenti b'MBC jew MGC għandhom jiġu trattati b'trastuzumab sal-progressjoni tal-marda. Pazjenti b'EBC għandhom jiġu trattati b'trastuzumab għal sena jew sal-okkorrenza mill-ġdid tal-marda, skont liema jsehh 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' trastuzumab waqt il-provi kliniċi. Il-pazjenti jistgħu jkomplu t-terapija waqt perjodi ta' majelosoppressjoni kkawżati minhabba l-kimoterapija u li tkun reversibbli, iżda għandhom jiġu monitorjati b'attenzjoni għal komplikazzjonijiet ta' newtopenija waqt dan iż-żmien. Irreferi għall-SmPC ta' paclitaxel, docetaxel jew inibituri ta' aromatase għal tagħrif dwar tnaqqis fid-doża jew meta għandha tingħata aktar tard milli suppost.

Jekk il-persentaġġ tal-porzjon imbuttat 'il barra mill-ventrikolu tax-xellug (LVEF - *left ventricular ejection fraction*) jonqos b' ≥ 10 punti mil-linja bażi U jinżel taħt 50%, it-trattament għandu jitwaqqaf għal ftit u għandha ssir valutazzjoni mill-ġdid ta' LVEF fi żmien madwar 3 ġimgħat. Jekk LVEF ma jkunx tjejb jew ikun naqas aktar, jew jekk tkun żviluppat insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (CHF - *congestive heart failure*) sintomatika, twaqqif għal kolloxx ta' trastuzumab għandu jiġi kkunsidrat sew, sakemm il-benefiċċji għall-pazjent individwali ma jkunux meqjusa akbar mir-riskji. Dawn il-pazjenti kollha għandhom jiġu riferuti għall-valutazzjoni minn kardjologista u għandhom jiġu segwiti.

Dożi maqbuża

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

trastuzumab doża oghla tal-bidu għandha tingħata bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' 90 minuta. Tagħtix bħala *push* jew *bolus* ġol-vini. Infużjoni ġol-vini ta' trastuzumab għandha tingħata minn professjonist fil-kura tas-saħħa ippreparat biex jimmaniġġja anafilassi u għandu jkun hemm disponibbli kitt b'taġħmir għall-emergenza. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal mill-inqas sitt sigħat wara l-bidu tal-ewwel infużjoni u għal sagħtejn wara l-bidu ta' infużjonijiet sussegwenti għal sintomi bħal deni u sirdat jew sintomi oħra relatati mal-infużjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Interrużzjoni jew tnaqqis tar-rata tal-infużjoni tista' tgħin tikkontrolla sintomi bħal dawn. L-infużjoni tista' titkompla meta s-sintomi jonqsu.

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

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-formulazzjoni għall-għoti ġol-vini ta' trastuzumab qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Boroż tal-infużjoni użati għall-għoti tal-prodott lest ta' trastuzumab għandhom ikunu ħielsa minn DEHP.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għal trastuzumab, proteini tal-ġrieden, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

- Qtagħ ta' nifs sever waqt il-mistrieħ ikkawżat minn komplikazzjonijiet ta' tumor avanzat jew li jeħtieġ terapija supplimentari ta' ossiġenu.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Traċċabbiltà

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

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

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

Disfunzjoni kardijaka

Konsiderazzjonijiet ġenerali

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

Kull min jista' jingħata trattament b'trastuzumab, iżda b'mod speċjali daww esposti minn qabel għal anthracycline u cyclophosphamide (AC), għandu jkollhom stima kardijaka bħala linja bażi inkluż passat mediku u eżami fiżiku, elettrokardjogram (ECG - *electrocardiogram*), ekokardjogramma, u/jew scan *multigated acquisition* (MUGA) jew immaġni bir-reżonanza manjetika. Il-monitoraġġ jista' jgħin biex jiġu identifikati pazjenti li jiżviluppaw disfunzjoni kardijaka. Valutazzjonijiet kardijaċi, 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' trastuzumab. Għandha ssir valutazzjoni b'attenzjoni tar-riskji u l-benefiċċji qabel ma jiġi deċiż jekk għandux jingħata trastuzumab.

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

Valutazzjoni kardjoloġika formali għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li dwarhom hemm tħassib dwar is-saħħa kardjovaskulari wara eżami fil-linja bażi. Il-funzjoni kardijaka għandha tiġi mmonitorjata waqt it-trattament (eż. kull 12-il ġimgha) 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 ġimghat). Jekk il-pazjenti jkollhom tnaqqis kontinwu fil-funzjoni ventrikolari tax-xellug, iżda jibqgħu bla sintomi, it-tabib għandu jikkunsidra li jwaqqaf it-terapija jekk ma jkun deher l-ebda benefiċċju kliniku bit-terapija ta' trastuzumab.

Is-sigurtà tat-tkomplija jew ta' bidu mill-ġdid ta' trastuzumab f'pazjenti li jkollhom disfunzjoni kardijaka ma gietx studjata b'mod prospettiv. Jekk il-persentaġġ tal-LVEF jonqos b' ≥ 10 punti mil-linja bażi U jinżel taħt 50%, it-trattament għandu jitwaqqaf għal ftit u għandha ssir valutazzjoni mill-ġdid ta' LVEF sa bejn wiehded u ieħor 3 ġimghat. Jekk LVEF ma jkunx tjejb jew ikun naqas aktar, jew

jekk tkun żviluppat CHF sintomatika, twaqfif għal kollox ta' trastuzumab għandu jiġi kkunsidrat sew, sakemm ma jkunx maħsub li l-benefiċċji għall-pazjent individwali huma akbar mir-riskji. Dawn il-pazjenti kollha għandhom jiġu riferuti għall-valutazzjoni minn kardjologista u għandhom jiġu segwiti. Jekk tiżviluppa insuffiċjenza sintomatika tal-qalb waqt terapija b'trastuzumab, din 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 piviali 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-riċetturi beta. Il-maġġoranza tal-pazjenti b'sintomi kardijaċi u b'evidenza ta' benefiċċju kliniku ta' trattament bi trastuzumab komplew fuq it-terapija mingħajr aktar avvenimenti kardijaċi kliniċi.

Kanċer metastatiku tas-sider

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

Kanċer bikri tas-sider

Għall-pazjenti b'EBC, valutazzjonijiet kardijaċi, kif imwettqa fil-linja bażi, għandhom jiġu ripetuti kull 3 xhur waqt it-trattament u kull 6 xhur wara waqfien tat-trattament sa 24 xahar wara l-aħħar għoti ta' trastuzumab. 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' trastuzumab, jew aktar jekk jiġiosservat tnaqqis kontinwu ta' LVEF.

Pazjenti b'passat mediku ta' infart mijokardijaku (MI - *myocardial infarction*), angina 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 eliġibbli), u effużjoni perikardjali emodinamika effettiva kienu esklużi mill-provi piviali awżiljarji u neoawżiljari dwar EBC bi trastuzumab u għalhekk ma jistax jiġi rakkomandat trattament f'dawn il-pazjenti.

Trattament awżiljarju

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

F'pazjenti b'EBC kienet osservata żieda 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 piviali mwettqa fejn kien disponibbli segwitu medjan ta' 5.5 snin (BCIRG006) kienet osservata żieda kontinwa fir-rata kumulattiva ta' avvenimenti kardijaċi sintomatiċi jew avvenimenti ta' LVEF sa 2.37% f'pazjenti li ngħataw trastuzumab flimkien ma' taxane wara terapija b'anthracycline meta mqabbel ma madwar 1% fiż-żewġ gruppi ta' paragun (anthracycline flimkien ma' cyclophosphamide segwit minn taxane u taxane, carboplatin u trastuzumab).

Fatturi ta' riskju għal avveniment kardijaku identifikati f'erba' studji awżiljari kbar inkludew età avvanzata (> 50 sena), LVEF ta' livell baxx (< 55%) fil-linja bażi, qabel jew wara l-bidu 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-ġisem (BMI - *body mass*

index) ta' > 25 kg/m².

Trattament neoawżiljarju-awżiljarju

F'pazjenti b'EBC eligibbli għat-trattament neoawżiljarju-awżiljarju, trastuzumab għandu jintuża fl-istesswaqt ma' anthracyclines biss f'pazjenti li qatt ma hadu kimoterapija qabel u biss b'korsijiet b'doża baxxa ta' anthracycline jiġifieri dożi kumulattivi massimi ta' doxorubicin 180 mg/m² jew epirubicin 360 mg/m².

Jekk il-pazjenti kienu ttrattati fl-istess waqt b'kors sħiħ ta' doża baxxa ta' anthracyclines u trastuzumab f'sitwazzjoni neoawżiljarja, m'għandhiex tingħata kimoterapija ċitotossika addizzjonali wara l-kirurgija. F'sitwazzjonijiet oħra, id-deċiżjoni dwar il-htieġa ta' kimoterapija ċitotossika addizzjonali hija determinata skont fatturi individwali.

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

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

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

L-esperjenza klinika hija limitata f'pazjenti b'età 'l fuq minn 65 sena.

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

Kienu rrapportati IRRs serji għall-infużjoni ta' trastuzumab inkluż qtugħ ta' nifs, pressjoni baxxa, tħarhir, pressjoni għolja, bronkospazmu, takiarritmija supraventrikulari, saturazzjoni ta' ossiġenu 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 jsejtnu waqt jew fi żmien 2.5 sigħat wara l-bidu tal-ewwel infużjoni. Jekk issejtnu 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 r-rievew aktar infużjonijiet ta' trastuzumab. Reazzjonijiet serji kienu ttrattati b'suċċess b'terapija ta' appoġġ bħal ossiġenu, 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'trastuzumab (ara sezzjoni 4.3).

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

Avvenimenti pulmonari

Avvenimenti pulmonari severi kienu rrapportati bl-użu ta' trastuzumab wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Dawn l-avvenimenti xi kultant kienu fatali. Barra dan kienu rrapportati każijiet ta' mard tal-interstizju tal-pulmun inkluż infiltrati fil-pulmun, sindrome ta' distress respiratorju akut, pnemonja, pulmonite, effużjoni fil-plewra, distress respiratorju, edima pulmonari akuta, u insuffiċjenza respiratorja. Fatturi ta' riskju assoċjati ma' mard tal-interstizju tal-pulmoni jinkludu terapija qabel jew fl-istess waqt b'terapiji antineoplastiċi oħra magħrufa li huma assoċjati ma' dan bħal taxanes, gemcitabine, vinorelbine u terapija ta' radjazzjoni. Dawn l-avvenimenti jistgħu jsejtnu bħala

parti minn reazzjoni relatata mal-infużjoni jew jistgħu jseħħu aktar tard. Pazjenti li jkollhom qtugħ ta' nifs waqt li mistrieħa minhabba komplikazzjonijiet ta' tumur malinn avanzat u ta' mard ieħor fl-istess waqt jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' avvenimenti pulmonari. Għalhekk, dawn il-pazjenti m'għandhomx jiġu ttrattati b'trastuzumab (ara sezzjoni 4.3). Għandu jkun hemm kawtela għall-pulmonite, speċjalment f'pazjenti li qed jiġu ttrattati b'taxanes fl-istess waqt.

Sodju

Dazublyls fih inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) għal kull doża, jiġifieri essenzjalment mingħajr sodju.

Polysorbate 20

Din il-medicina fiha 0.6 mg ta' polysorbate 20 f'kull 150 mg/kunjett (21 mg/mL) li hija ekwivalenti għal 0.6 mg/60 kg/7.4 mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

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

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

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

Data farmakokinetika minn studji BO15935 u M77004 fuq nisa b'MBC pożittiv għal HER2 issuggeriet li l-esponiment għal paclitaxel u doxorubicin (u l-metaboliti prinċipali tagħhom 6- α hydroxyl-paclitaxel, POH, u doxorubicinol, DOL) ma kienx mibdul fil-preżenza ta' trastuzumab (doża għolja tal-bidu ta' 8 mg/kg jew ta' 4 mg/kg 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 mill-istudju 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/m² IV) f'nisa Ġappuniżi b'MBC pożittiv għal HER2, issuggeriet li l-għoti fl-istess waqt ta' trastuzumab ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' docetaxel. L-istudju JP19959 kien sottostudju ta' BO18255 (ToGA) li twettaq fuq pazjenti rġiel u nisa Ġappuniżi b'kanċer avanzat tal-istonku biex jistudja l-farmakokinetika ta' capecitabine u cisplatin meta jintużaw ma' jew mingħajr trastuzumab. Ir-riżultati ta' dan is-sottostudju jissuggerixxu li l-esponiment għall-metaboliti bjoattivi (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 oġġla u *half-life* itwal meta kkombinat ma' trastuzumab. Id-*data* tissuggerixxi wkoll li l-farmakokinetika ta' cisplatin ma kinitx affettwata bl-użu fl-istess waqt ta' capecitabine jew bl-użu fl-istess waqt ta' capecitabine flimkien ma' trastuzumab.

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

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

Permezz ta' paragon 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.

Paragon 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'nisja b'MBC pożittiv għal HER2 jindika li l-inqas konċentrazzjonijiet individwali u medji fis-serum ta' trastuzumab varjaw fi hdn u bejn l-istudji iżda ma kien hemm l-ebda effett ċar tal-ġoti 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 jissuggerixxi l-ebda effett ta' doxorubicin u paclitaxel fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab.

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

L-ġoti 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'trastuzumab u għal 7 xhur wara t-tmiem tat-trattament (ara sezzjoni 5.2).

Tqala

Twettqu studji dwar ir-riproduzzjoni f'xadini *Cynomolgus* b'dożi sa 25 darba aktar mid-doża ta' manteniment ta' kull ġimgħa għall-bnedmin ta' 2 mg/kg ta' formulazzjoni għall-ġoti ġol-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-annimali mhux dejjem ibassru r-rispons fil-bnedmin, trastuzumab għandu jiġi evitat fit-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-omm ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq, każijiet ta' indeboliment fit-tkabbir u/jew fil-funzjoni renali tal-fetu assoċjati ma' nuqqas ta' fluwidu amnijotiku, uħud assoċjati ma' ipoplasija tal-pulmun fatali fil-fetu, kienu rrappurtati f'nisja tqal li rċewu trastuzumab. Nisa li joħorġu tqal għandhom jiġu avżati dwar il-possibbiltà ta' ħsara lill-fetu. Jekk mara tqila tiġi ttrattata b'trastuzumab, jew jekk pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tirċievi trastuzumab jew fi żmien 7 xhur wara l-aħħar doża ta' trastuzumab, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-viċin minn grupp multidixxiplinari.

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dazublys għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni (ara sezzjoni 4.8). Jistgħu jseħħu sturdament u nġhas waqt it-trattament b'trastuzumab (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 ir-reazzjonijiet avversi l-aktar serji u/jew komuni rrapportati fil-formulazzjonijiet għal ġol-vina li jużaw trastuzumab sal-lum huma disfunzjoni kardijaka, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, ematotossicità (b'mod partikolari newtopenja), infezzjonijiet u reazzjonijiet avversi pulmonari

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 ($\geq 1/1\ 0000$ sa $< 1/1\ 000$), rari ħafna ($< 1/1\ 0000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

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

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

Tabella 1 Effetti mhux mixtieqa rrapportati bi trastuzumab ġol-vini bħala monoterapija jew flimkien ma' kimoterapija fi provi kliniċi piviali (N = 8 386) u wara t-tqegħid fis-suq

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni	Komuni ħafna
	Nażofaringite	Komuni ħafna
	Sepsi newtopenika	Komuni
	Ċistite	Komuni
	Influwenza	Komuni
	Sinožite	Komuni
	Infezzjoni fil-ġilda	Komuni
	Rinite	Komuni
	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq	Komuni
	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Komuni
	Faringite	Komuni
Neoplażmi beninni, malinnii dawk mhux speċifikati (inkluz Ċesti u polipi)	Progressjoni ta' neoplażma malinna	Mhux magħruf
	Progressjoni ta' neoplażma	Mhux magħruf
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtopenija bid-deni	Komuni ħafna
	Anemija	Komuni ħafna
	Newtopenija	Komuni ħafna
	Tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelluli bojod fid-demm/lewkopenija	Komuni ħafna
	Tromboċitopenija	Komuni ħafna
	Ipoprotrombinemija	Mhux magħruf
	Tromboċitopenija immuni	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema immunitarja	Sensittività eċċessiva	Komuni
	⁺ Reazzjoni anafilattika	Rari
	⁺ Xokk anafilattiku	Rari
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fil-piż/Telf ta' piż	Komuni ħafna
	Anoressija	Komuni ħafna
	Sindrome ta' lisi tat-tumur	Mhux magħruf

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
	Iperkalimja	Mhux maghruf
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqađ	Komuni ħafna
	Ansjetà	Komuni
	Depressjoni	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	¹ Rogħda	Komuni ħafna
	Sturdament	Komuni ħafna
	Ugigh ta' ras	Komuni ħafna
	Parasteżija	Komuni ħafna
	Disġewżja	Komuni ħafna
	Newropatija periferali	Komuni
	Ipertoniya	Komuni
	Nghas	Komuni
Disturbi fl-ġhajnejn	Konguntivite	Komuni ħafna
	Żieda fid-dmugh	Komuni ħafna
	Ġhajn tinħass xotta	Komuni
	Papilloedima	Mhux maghruf
	Emorraġija fir-retina	Mhux maghruf
Disturbi fil-widnejn u fis- sistema labirintika	Telf ta' Smigh	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	¹ Tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm	Komuni ħafna
	¹ Żieda fil-pressjoni tad-demmm	Komuni ħafna
	¹ Tahbit tal-qalb irregolari	Komuni ħafna
	¹ Tferfir tal-qalb	Komuni ħafna
	Tnaqqis fil-porzjon imbuttat 'il barra*	Komuni ħafna
	⁺ Insuffiċjenza tal-qalb (kongestiva)	Komuni
	⁺ ¹ Takiaritmija supraventrikolari	Komuni
	Kardjomijopatija	Komuni
	¹ Palpitazzjoni	Komuni
	Effużjoni fil-perikardju	Mhux komuni
	Xokk kardjoġeniku	Mhux maghruf
	Preżenza tar-ritmu <i>gallop</i>	Mhux maghruf
Disturbi vaskulari	Fawra	Komuni ħafna
	⁺ ¹ Pressjoni baxxa	Komuni
	Važodilatazzjoni	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	⁺ Qtugh ta' nifs	Komuni ħafna
	Sogħla	Komuni ħafna
	Epistassi	Komuni ħafna
	Rinoreja	Komuni ħafna
	⁺ Pulmonite	Komuni
	Ażżma	Komuni
	Disturb fil-pulmun	Komuni
	⁺ Effużjoni fil-plewra	Komuni
	⁺ ¹ Tharhir	Mhux komuni
	Pulmonite	Mhux komuni
	⁺ Fibrożi pulmonari	Mhux maghruf
	⁺ Distress respiratorju	Mhux maghruf
	⁺ Insuffiċjenza respiratorja	Mhux maghruf
	⁺ Infiltrati fil-pulmun	Mhux maghruf
	Edima pulmonari akuta	Mhux maghruf
	⁺ Sindrome ta' distress respiratorju akut	Mhux maghruf
	⁺ Bronkospazmu	Mhux maghruf
	⁺ Ipossja	Mhux maghruf
	⁺ Tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossiġenu	Mhux maghruf
	Edima fil-laringi	Mhux maghruf
	Ortopnija	Mhux maghruf
	Edima fil-pulmun	Mhux maghruf
	Marda tal-interstizju tal-pulmun	Mhux maghruf
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni ħafna
	Rimettar	Komuni ħafna

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
	Tqalligh	Komuni hafna
	¹ Nefha fix-xufftejn	Komuni hafna
	Ugigh addominali	Komuni hafna
	Dispepsja	Komuni hafna
	Stitikezza	Komuni hafna
	Stomatite	Komuni hafna
	Murliti	Komuni
	Halq xott	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Hsara fiċ-ċelluli tal-fwied	Komuni
	Epatite	Komuni
	Ugigh fil-fwied	Komuni
	Suffejra	Rari
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Eritema	Komuni hafna
	Raxx	Komuni hafna
	¹ Nefha fil-wiċċ	Komuni hafna
	Alopeċja	Komuni hafna
	Disturb fid-dwiefer	Komuni hafna
	Sindrome ta' eritrodasteżija palmari- plantari	Komuni hafna
	Akne	Komuni
	Ġilda xotta	Komuni
	Eċċimosi	Komuni
	Għaraq eċċessiv	Komuni
	Raxx makulopapulari	Komuni
	Hakk	Komuni
	Onikoklaži	Komuni
	Dermatite	Komuni
	Urtikarja	Mhux komuni
	Angjoedima	Mhux maghruf
Disturbi muskolu-skeletriċiu tat-tessuti konnettivi	Artralġja	Komuni hafna
	¹ Ebusija fil-muskoli	Komuni hafna
	Mijalġja	Komuni hafna
	Artrite	Komuni
	Ugigh ta' dahar	Komuni
	Ugigh fl-għadam	Komuni
	Spażmi fil-muskoli	Komuni
	Ugigh fl-għonq	Komuni
	Ugigh fl-estremijiet	Komuni
Disturbi fil-kliewi u fis- sistema urinarja	Disturb fil-kliewi	Komuni
	Glomerulonefrite membranza	Mhux maghruf
	Glomerulonefropatija	Mhux maghruf
	Insuffiċjenza tal-kliewi	Mhux maghruf
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas	Nuqqas ta' fluwidu amnijotiku	Mhux maghruf
	Ipoplasija tal-kliewi	Mhux maghruf
	Ipoplasija pulmonari	Mhux maghruf
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 jixbħu l-influenza	Komuni hafna
	Reazzjoni relatata mal-infużjoni	Komuni hafna
	Ugigh	Komuni hafna
	Deni	Komuni hafna
	Infjammazzjoni tal-mukuza	Komuni hafna
	Edima periferali	Komuni hafna
	Thossok ma tiflaħx	Komuni
	Edima	Komuni
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xiproċedura	Tbenġila	Komuni

- + Jindika reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati f'assoċjazzjoni ma' riżultat fatali.
- 1 Jindika reazzjonijiet avversi li fil-biċċa 'l kbira huma rrapportati f'assoċjazzjoni ma' reazzjonijiet relatati mal-Infużjoni. Mhux disponibbli persentaġġi speċifiċi għal dawn.
- * Osservat b'terapija kombinata wara anthracyclines u flimkien ma' taxanes

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Disfunzjoni kardijaka

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

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

Meta trastuzumab ingħata wara t-tmiem ta' kimoterapija awżiljarja, kienet osservata insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA Klassi III-IV f'0.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' sena wara segwitu medjan ta' 12-il xahar. Fl-istudju 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 ħafifa 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 ħafifa tal-ventrikolu tax-xellug bis-sintomi u bla sintomi intweriet għal 79.5% tal-pazjenti. Madwar 17% tal-avvenimenti relatati ma' funzjoni ħażina tal-qalb sehhew wara li ntemm trastuzumab.

Fil-provi piviali dwar metastasi bi trastuzumab ġol-vini, l-inċidenza ta' disfunzjoni kardijaka varjat bejn 9% u 12% meta dan kien ikkombinat ma' paclitaxel meta mqabbla ma' 1% - 4% għal paclitaxel waħdu. Għall-monoterapija, ir-rata kienet ta' 6% - 9%. L-ogħla rata ta' disfunzjoni kardijaka deheret f'pazjenti li kienu qed jirċievu trastuzumab flimkien ma' anthracycline/cyclophosphamide (27%), u kienet 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 rċewu trastuzumab u docetaxel, meta mqabbel ma' 0% fil-pazjenti li rċewu docetaxel waħdu.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (79%) li żviluppaw disfunzjoni kardijaka f'dawn il-provi kellhom titjib wara li rċewu trattament standard għal CHF.

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

Huwa stmat 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, tharhir, bronkospazmu, takikardija, saturazzjoni ta' ossiġenu mnaqqsa, distress respiratorju, raxx, tqalligh, rimettar u uġiġħ ta' ras (ara sezzjoni 4.4). Ir-rata ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ta' kull grad varjat bejn l-istudji skont l-indikazzjoni, il-metodoloġija tal-għbir tad-data, u jekk trastuzumab ingħataw flimkien ma' kimoterapija jew bħala monoterapija.

Reazzjonijiet anafilattiċi severi li jehtiegu 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.

Tossicità ematologica

Newtropsenja bid-deni, lewkopenija, anemija, tromboċitopenija u newtropsenja seħħew b'mod komuni ħafna. Il-frekwenza tal-okkorrenza ta' ipoprotrombinemija mhux magħrufa. Ir-riskju ta' newtropsenja jista' jiżdied 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, pnemonja, pulmonite, effużjoni fil-plewra, distress respiratorju, edima pulmonari akuta u insuffiċjenza respiratorja (ara sezzjoni 4.4).

Detalji ta' miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskji li huma konsistenti mal-Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju tal-UE huma ppreżentati f'(sezzjoni 4.4) Twissijiet u Prekawzzjonijiet.

Immunogenicità

Fl-istudju (BO22227) neoawżiljarju-awżiljarju ta' EBC, waqt segwitu medjan li jaqbeż 70 xahar, 10.1% (30/296) tal-pazjenti ttrattati bi trastuzumab ġol-vini żviluppaw antikorpi kontra trastuzumab. Antikorpi newtralizzanti kontra trastuzumab kienu osservati f'kampjuni ta' wara l-linja bażi fi 2 minn 30 pazjent fil-grupp ta' trastuzumab ġol-vini.

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba 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' trastuzumab waħdu ta' aktar minn 10 mg/kg ma kinux mogħtija fi provi kliniċi; doża ta' manteniment ta' 10 mg/kg q3w wara doża oġhla tal-bidu ta' 8 mg/kg ġiet studjata fi prova klinika b'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-istonku. Doži sa dan il-livell kienu tollerati tajjeb.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC:

Trastuzumab huwa antikorp monoklonali rikombinanti umanizzat IgG1 kontra r-ricettur 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' pożittività għal HER2 f'kanċer tal-istonku (GC - *gastric cancer*) bl-użu ta' immunoistokimika (IHC - *immunohistochemistry*) u ibridizzazzjoni bil-fluworexxenza *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) jew ibridizzazzjoni kromogenika *in situ* (CISH, *chromogenic in situ hybridization*) urew li hemm varjazzjoni kbira fil-pożittività għal HER2 li tvarja minn 6.8% sa 34.0% għal IHC u 7.1% sa 42.6% għal FISH. Studji jindikaw li pazjenti b'kanċer tas-sider li t-tumuri tagħhom jagħmlu aktar HER2 għandhom sopravivenza mingħajr mard iqsar meta mqabbla ma' pazjenti li t-tumuri tagħhom ma jagħmlux ammont eċċessiv ta' HER2. Id-dominju ekstraċellulari tar-ricettur (ECD, p105 - *extracellular domain, p105*) jista' jmur fid-demmu u jitkejjel f'kampjuni tas-serum.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

trastuzumab jehel b'affinità u speċifità għolja mas-sottodominju IV, reġjun viċin 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' ċitotossicità medjata miċ-ċelluli dipendenti minn antikorpi (ADCC - *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). *In vitro*, ADCC medjata minn trastuzumab intweriet li taħdem bi preferenza fuq ċelluli tal-kanċer li jagħmlu ammont eċċessiv ta' HER2 meta mqabbla ma' ċelluli tal-kanċer li ma jagħmlux ammont eċċessiv ta' HER2.

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

Osservazzjoni ta' espressjoni żejda ta' HER2 jew amplifikazzjoni tal-gene HER2 f'kanċer fis-sider trastuzumab għandu jintuża biss f'pazjenti li t-tumuri tagħhom jagħmlu ammont żejjed ta' HER2 jew għandhom amplifikazzjoni tal-gene HER2 kif determinat minn analizi preċiża u ġġustifikata. 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' ibridizzazzjoni bil-fluworexxenza *in situ* (FISH) jew ibridizzazzjoni kromogenika *in situ* (CISH) ta' blokki fissi tat-tumur. Il-pazjenti huma eligibbli għat-trattament b'trastuzumab jekk juru espressjoni żejda qawwija ta' HER2 kif deskritt b'punteġġ ta' 3+ b'IHC jew riżultat FISH jew CISH pożittiv.

Sabiex jiġu żgurati riżultati eżatti u 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 imnizżel f'Tabella 2:

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

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

B'mod ġenerali, it-test FISH huwa kkunsidrat pożittiv jekk il-proporzjon tan-numru ta' kopji tal-gene HER2 f'kull ċellula tat-tumur u n-numru ta' kopji tal-kromosoma 17 huwa akbar minn jew ugwali għal 2, jew jekk hemm aktar minn 4 kopji tal-gene HER2 f'kull ċellula tat-tumur jekk ma ntuzatx kromosoma 17 bħala referenza.

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

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

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

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

Għandha tintuza analiżi preċiża u ġġustifikata biss biex tiġi osservata espressjoni żejda ta' HER2 jew amplifikazzjoni tal-gene HER2. IHC hija rakkomandata bħala l-ewwel mod ta' ttestjar u f'każijiet fejn l-istat ta' amplifikazzjoni tal-gene HER2 huwa meħtieġ ukoll, għandha tiġi wżata teknika ta' ibridizzazzjoni *in situ* msahħa bil-fidda (SISH - *silver-enhanced in situ hybridization*) jew FISH. Madankollu t-teknoloġija SISH hija rakkomandata biex tippermetti l-valutazzjoni parallella tal-istoloġija u l-morfoġija tat-tumur. Sabiex tiġi assigurata l-validazzjoni tal-proċeduri tal-ittestjar u l-ġenerazzjoni ta' riżultati preċiżi u li jistgħu jiġu riprodotti, l-ittestjar għal HER2 għandu jitwettaq f'laboratorju li għandu haddiema mħarrġa. Istruzzjonijiet kompluti dwar it-twetliq tal-analiżi 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 inklużi fil-prova. Ibbażat fuq ir-riżultati mill-prova klinika, l-effetti ta' benefiċċju kienu limitati għall-pazjenti bl-ogħla livell ta' espressjoni żejda tal-proteina HER2, definit minn punteġġ ta' 3+ permezz ta' IHC, jew punteġġ ta' 2+ permezz ta' IHC u riżultat FISH pożittiv.

Fi studju li pparaguna l-metodu (studju D008548) kien osservat grad għoli ta' konkordanza (> 95%) għat-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 l-immunoistokimika (IHC - *immunohistochemistry*) ta' blokki fissi tat-tumur; amplifikazzjoni tal-gene HER2 għandha tiġi osservata bl-użu ta' ibridizzazzjoni *in situ* 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-evalwazzjoni tad-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-	L-ebda reattività jew reattività fil-membrana	Negattiv

Punteġġ	Il-dehra tat-tbajja tal-kampjun kirurġiku	Il-dehra tat-tbajja tal-kampjun tal-bijopsija	Valutazzjoni tal-espressjoni żejda ta' HER2
	membrana f' < 10% taċ-ċelluli tat-tumur	fi kwalunkwe ċellula tat-tumur	
1+	Reattività ħafifa/bil-kemmosservata 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 mingħajrma jingħata kas tal-persentaġġ ta' ċelluli tat-tumur imtebba'	Ambigwu
3+	Reattività qawwija, kompluta, bażolaterali jew laterali fil-membrana f' ≥ 10% taċ-ċellulitat-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-ġene HER2 f' kull ċellula tat-tumur għan-numru ta' kopji ta' kromosoma 17 huwa daqs jew akbar minn 2.

Effikaċja klinika u sigurtà

Kanċer metastatiku tas-sider

trastuzumab kien użat fi provi kliniċi bħala monoterapija għall-pazjenti b'MBC li għandhom tumuri b'espressjoni żejda ta' HER2 u li ma ħadimx fuqhom kors wieħed 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/m² mogħti bħala infużjoni fuq medda ta' 3 sigħat) bi jew mingħajr trastuzumab. Fil-prova piviali ta' docetaxel (100 mg/m² mogħti bħala infużjoni fuq medda ta' siegħa) bi jew mingħajr trastuzumab, 60% tal-pazjenti kienu rċevew kimoterapija awżiljarja bbażata fuq anthracycline minn qabel. Il-pazjenti kienu 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 eligibbli 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. Din l-analiżi investigattiva tal-prova klinika li twettqet f' laboratorju ċentrali għamlet 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+).

L-immunoistokimika kienet il-metodu prinċipali tat-test użat biex tiġi determinata l-pożittività ta' HER2 fil-prova piviali ta' docetaxel, bi jew mingħajr trastuzumab. Minoranza ta' pazjenti ġew ittestjati bl-użu ta' ibridizzazzjoni bil-fluorexxenza *in-situ* (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 ġimġha f'kanċer metastatiku tas-sider

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

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

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

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

1. Studju H0649g: sottosett ta' pazjenti IHC3+
2. Studju H0648g: sottosett ta' pazjenti IHC3+
3. Studju M77001: Sett shih ta' analaži (intenzjoni li jiġu trattati), 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). Għaż-żmien 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 wahdu inqalbu għall-kors li kien fih trastuzumab wara progressjoni tal-marda.

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

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

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

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

Parametru	Monoterapija		Terapija kombinata	
	trastuzumab ¹	trastuzumab ¹	trastuzumab flimkien ma' Paclitaxel ³	trastuzumab flimkien ma' docetaxel ⁴
	N = 105	N = 72	N = 32	N = 110
(CI ta' 95%)				(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, invażiva, mhix metastatika tas-sider. Fl-ambjent ta' trattament awżiljarju, trastuzumab kien investigat f'4 provi kbar, b'aktar minn ċentru wiehed u randomised:

- Studju BO16348 kien maħsub biex 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 oġhla tal-bidu ta' 8 mg/kg, segwita minn 6 mg/kg kull tliet ġimgħat għal sena jew għal sentejn.
- L-istudju NSABP B-31 u NCCTG N9831 li jinkludu l-analiżi kongunta kienu maħsuba biex jinvestigaw l-utilità klinika li 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-adenokarċinoma, invażiva, primarja, operabbli tas-sider, pożittiva għall-glandoli ta' taħt l-abt jew negattiva għall-glandoli ta' taħt l-abt jekk it-tumuri kellhom dijametru ta' mill-inqas 1 ċm.

Fl-analiżi kongunta tal-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831, EBC kien limitat għal nisa b'kanċer operabbli tas-sider li kellhom riskju għoli, definit bħala pożittiv għal HER2 u pożittiv għall-glandoli limfatiċi ta' taħt l-abt jew pożittiv għal HER2 u negattiv għall-glandoli limfatiċi ta' taħt l-abt b'fatturi ta' riskju għoli (daqqs tat-tumur ta' > 1 ċm u negattiv għal ER jew daqqs 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: daqqs 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 12 il-xahar*		Segwitu medjan 8 snin**	
	Osservazzjoni N = 1 693	trastuzumab Sena Wahda N = 1 693	Osservazzjoni N = 1 697***	trastuzumab Sena Wahda N = 1 702***
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	1 474 (87.1%)	1 566 (92.5%)	1 127 (66.4%)	1 231 (72.3%)
Valur p kontra Osservazzjoni	< 0.0001		< 0.0001	
Proporzjoni ta' Periklu kontra Osservazzjoni	0.54		0.76	
Sopravivenza mingħajr ma terġa tohroġ 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	1 485 (87.7%)	1 580 (93.3%)	1 191 (70.2%)	1 303 (76.6%)
Valur p kontra Osservazzjoni	< 0.0001		< 0.0001	
Proporzjoni ta' Periklu kontra Osservazzjoni	0.51		0.73	
Sopravivenza mingħajr metastasi				
- Numru ta' pazjenti bl- avveniment	184 (10.9%)	99 (5.8%)	488 (28.8%)	399 (23.4%)
- Numru ta' pazjenti mingħajr l- avveniment	1 508 (89.1%)	1 594 (94.6%)	1 209 (71.2%)	1 303 (76.6%)
Valur p kontra Osservazzjoni	< 0.0001		< 0.0001	
Proporzjoni ta' Periklu kontra Osservazzjoni	0.50		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	1 653 (97.6%)	1 662 (98.2%)	1 347 (79.4%)	1 424 (83.7%)
Valur p kontra Osservazzjoni	0.24		0.0005	
Proporzjoni ta' Periklu kontra Osservazzjoni	0.75		0.76	

* Punt finali koprimarju ta' DFS ta' sena wahda kontra osservazzjoni lahaq il-konfini statistiku definit minn qabel

** Analizi finali (inkluz qlib 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-konfini statistiku speċifikat minn qabel tal-protokoll għat-tqabbil ta' sena wahda ta' trastuzumab kontra osservazzjoni. Wara segwitu medjan ta' 12-il xahar, il-proporzjon ta' periklu (HR - *hazard ratio*) għas-sopravivenza mingħajr il-marda (DFS - *disease free survival*) kien ta' 0.54 (CI ta' 95% 0.44, 0.67) li jfisser benefiċċju assolut, f'termini ta' rata ta' sopravivenza mingħajr il-marda ta' sentejn, ta' 7.6 puntipercntwali (85.8% kontra 78.2%) favur il-grupp ittrattat bi trastuzumab.

Twettqet analizi finali wara segwitu medjan ta' 8 snin, li wriet li trattament ta' sena wahda 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 percntwali favur trattament ta' sena wahda bi trastuzumab.

F'din l-analizi finali, estensjoni tat-trattament bi trastuzumab għal perjodu ta' sentejn ma wrietx benefiċċju addizzjonali fuq trattament ta' sena wahda [DFS HR fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu ttrattati (ITT - *intent to treat*) ta' sentejn kontra sena wahda = 0.99 (CI ta' 95%: 0.87, 1.13), valur p = 0.90 u OS HR = 0.98 (0.83, 1.15); valur p = 0.78]. Ir-rata ta' disfunzjoni kardijaka mingħajr sintomi żdiedet fil-grupp ta' trattament ta' sentejn (8.1% kontra 4.6% fil-grupp ta' trattament ta' sena wahda). 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* ġol-vini, b'doża ta' 60 mg/m², mogħti kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli.
- cyclophosphamide ġol-vini, b'doża ta' 600 mg/m² fuq medda ta' 30 minuta, mogħti kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli.

Paclitaxel, flimkien ma' trastuzumab, ingħata kif ġej:

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

Jew

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

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-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 tar-riżultati tal-effikaċja mill-analiżi kongunta tal-provi NSABP B-31 u NCCTG9831 fil-hin tal-analiżi definittiva ta' DFS*

Parametru	AC→P (n = 1 679)	AC→PH (n = 1 672)	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 qabix il-limitu statistiku speċifikat minn qabel għall-paragun ta' AC→PH kontra AC→P

Għall-punt finali primarju, DFS, iż-żieda ta' trastuzumab ma' kimoterapija b'paclitaxel irriżultat fi tnaqqis ta' 52% fir-riskju ta' rikorrenza tal-marda. Il-proporzjon ta' periklu 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 sehħew 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-riżultati finali ta' OS mill-analiżi kongunta tal-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831 humamiġbura

fil-qosor f' Tabella 8 hawn taht:

Tabella 8: Analizi finali tas-sopravivenza globali mill-analizi kongunta tal-provi NSABPB-31 u NCCTG N9831

Parametru	AC→P (N = 2 032)	AC→PH (N = 2 031)	Valur p kontra AC→P	Proporzjonta' 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-riżultati 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 24.8% tal-pazjenti fil-grupp ta' AC→P qalbu biex jirċievu trastuzumab. Wara 8 snin, ir-rata ta' sopravivenza minghajr 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 inghata flimkien ma' docetaxel, wara kimoterapija b' AC (AC→DH) jew flimkien ma' docetaxel u carboplatin (DCarbH).

Docetaxel inghata kif ġej:

- docetaxel ġol-vini – 100 mg/m² bhala infużjoni ġol-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 ġol-vini – 75 mg/m² bhala infużjoni ġol-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 ġol-vini fuq medda ta' 30 - 60 minuta ripetut kull 3 ġimgħat għal total ta' sitt ċikli

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

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

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

Parametru	AC→D (n = 1 073)	AC→DH (n = 1 074)	Proporzjon ta' periklu kontra AC→D (CI ta' 95%) valur p
Sopravivenza minghajr 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 (*confidence interval*)

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

Parametru	AC→D (n = 1 073)	DcarbH (n = 1 074)	Proporzjon ta' periklu kontra AC→D (CI ta' 95%)
Sopravivenza minghajr marda			

Parametru	AC→D (n = 1 073)	DcarbH (n = 1 074)	Proporzjon ta' periklu kontra AC→D (CI ta' 95%)
Numru ta' pazjenti bl-vveniment	195	145	0.67 (0.54, 0.83) p = 0.0003
Metastasi Numru ta' pazjenti bl-avveniment	144	103	0.65 (0.50, 0.84) p = 0.0008
Mewt (avveniment OS): Numru ta' pazjenti bl- avveniment	80	56	0.66 (0.47, 0.93) p = 0.0182

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

Fl-istudju BCIRG 006 għall-punt finali primarju, DFS, il-proporzjon ta' periklu jittraduċi f'benefiċċju assolut, f'termini ta' stimi ta' rata ta' sopravivenza mingħajr il-marda ta' 3 snin ta' 5.8 punti perċentwali (86.7% kontra 80.9%) favur il-grupp AC→DH (trastuzumab) u 4.6 punti perċentwali (85.5% kontra 80.9%) favur il-grupp DCarbH (trastuzumab) meta mqabbel ma' AC→D.

Fl-istudju BCIRG 006, 213/1 075 pazjent fil-grupp DCarbH (TCH), 221/1 074 pazjent fil-grupp AC→DH (AC→TH), u 217/1 073 fil-grupp AC→D (AC→T) kellhom stat ta' prestazzjoni 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 kardijaċi sintomatiċi 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 kardijaċi sintomatiċi

	AC→PH (kontra AC→P) (NSABP B-31 u NCCTG N9831)*	AC→DH (kontra AC→D) (BCIRG006)	DCarbH (kontra AC→D) (BCIRG006)
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 <i>post-hoc</i> ta' segwitu fit-tul** ta' DFS u ta' avvenimenti kardijaċi sintomatiċi (CI ta' 95%)	0.67 (0.60, 0.75)	0.77 (0.66, 0.90)	0.77 (0.66, 0.90)

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

* Fil-hin tal-analiżi definittiva ta' DFS. It-tul ta' żmien medjan ta' segwitu kien ta' 1.8 snin fil-gruppa' 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 mahsuba biex tinvestiga l-effikaċja klinika tal-ġhoti 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 avvanzat lokalment (Stadju III) jew EBC infjammatorju. Pazjenti b'tumuri HER2+ kienu randomized biex jirċievu kimoterapija neoawżiljarja flimkien ma' trastuzumab neoawżiljarju-awżiljarju, jew kimoterapija neoawżiljarja waħedha.

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

- Doxorubicin 60 mg/m² u paclitaxel 150 mg/m², mogħtija darba kull 3 ġimgħat għal 3 ċikli,

li kien segwit minn

- Paclitaxel 175 mg/m² mogħti darba kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli,

li kien segwit minn

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

li kien segwit wara l-kirurgija minn

- ċikli addizzjonali ta' trastuzumab awżiljarju (biex titkompla sena ta' 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 waħedha (n = 116)	
Sopravivenza mingħajr avveniment Numru ta' pazjenti b'avveniment	46	59	Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) 0.65 (0.44, 0.96) p = 0.0275
Rispons patoloġiku komplut totali* (CI ta' 95%)	40% (31.0, 49.6)	20.7% (13.7, 29.2)	P = 0.0014
Sopravivenza globali Numru ta' pazjenti b'avveniment	22	33	Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) 0.59 (0.35, 1.02) p = 0.0555

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

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

Kanċer metastatiku tal-istonku

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

Kimoterapija ingħatat kif ġej:

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

kull 3 ġimġhat għal 6 ċikli (ġranet 1 sa 5 ta' kull ċiklu)

It-tnejn ingħataw ma':

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

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

Tabella 13: Riżultati tal-effikaċja minn BO18225

Parametru	FP N = 290	FP + H N = 294	HR (95% CI)	Valur p
Sopravivenza globali, Xhur medjana	11.1	13.8	0.74 (0.60 - 0.91)	0.0046
Sopravivenza mingħajr progressjoni, Xhur medjana	5.5	6.7	0.71 (0.59 - 0.85)	0.0002
Żmien sal-progressjoni tal-marda, Xhur medjana	5.6	7.1	0.70 (0.58 - 0.85)	0.0003
Rata ta' rispons globali, %	34.5%	47.3%	1.70 ^a (1.22, 2.38)	0.0017
Tul tar-rispons, Xhur medjana	4.8	6.9	0.54 (0.40 - 0.73)	< 0.0001

FP + H: Fluoropyrimidine/cisplatin + trastuzumabFP: Fluoropyrimidine/cisplatin

a Proporzjon ta' periklu

Il-pazjenti li ddaħħlu fil-prova kellhom adenokarċinoma tal-istonku jew tal-passaġġ gastroesofagali pożittiva għal HER2, li ma setgħetx tiġi operata, avvanzata 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.

Analizi *post-hoc* ta' sottogruppi tindika li l-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'espressjoni għolja ta' HER2 kienet ta' 11.8 xhur kontra 16-il xhur, HR 0.65 (CI ta' 95% 0.51 - 0.83) u s-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta' 5.5 xhur kontra 7.6 xhur, HR 0.64 (CI ta' 95% 0.51 - 0.79) għal FP kontra FP + H, rispettivament. Għas-sopravivenza globali, l-HR kien ta' 0.75 (CI ta' 95% 0.51 - 1.11) fil-grupp ta' IHC 2+/FISH+ u l-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 avvanzata lokalment [HR 1.20 (CI ta' 95% 0.29 - 4.97)].

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer tas-sider u gastriku (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' trastuzumab kienet evalwata f'analizi ta' mudell tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni bl-użu ta' *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 kompartmenti 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 µg/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-konċentrazzjonijiet ta' trastuzumab.

Il-valuri mbassra tal-esponiment PK tal-popolazzjoni (medjan b'5 - 95 perċentil) u valuri tal-parametru PK f'konċentrazzjonijiet 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 perċentil) għal korsijiet ta' dożaġġ ta' trastuzumab ġol-vini f'pazjenti b'MBC, EBC u AGC

Kors	Tip ta' tumor primarju	N	$C_{\min}$ (µg/mL)	$C_{\max}$ (µg/mL)	AUC _{0-21jum} (µg.jum/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	28.7 (2.9 - 46.3)	182 (134 - 280)	1 376 (728 - 1 998)
	EBC	390	30.9 (18.7 - 45.5)	176 (127 - 227)	1 390 (1 039 - 1 895)
	AGC	274	23.1 (6.1 - 50.3)	132 (84.2 - 225)	1 109 (588 - 1 938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC	805	37.4 (8.7 - 58.9)	76.5 (49.4 - 114)	1 073 (597 - 1 584)
	EBC	390	38.9 (25.3 - 58.8)	76.0 (54.7 - 104)	1 074 (783 - 1 502)

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

Kors	Tip ta' tumor primarju	N	$C_{\min,ss}$ (µg/mL)	$C_{\max,ss}$ (µg/mL)	AUC _{ss, 0-21 jum} (µg.jum/mL)	Żmien sstat fiss*** (gimgha)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	44.2 (1.8 - 85.4)	179 (123 - 266)	1 736 (618 - 2 756)	12
	EBC	390	53.8 (28.7 - 85.8)	184 (134 - 247)	1 927 (1332 - 2 771)	15
	AGC	274	32.9 (6.1 - 88.9)	131 (72.5 - 251)	1 338 (557 - 2 875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC	805	63.1 (11.7 - 107)	107 (54.2 - 164)	1 710 (581 - 2 715)	12
	EBC	390	72.6 (46 - 109)	115 (82.6 - 160)	1 893 (1 309 - 2 734)	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)
------	------------------------	---	---	---

Kors	Tip ta' tumor primarju	N	Firxa ta' CL totali minn $C_{max,ss}$ sa $C_{min,ss}$ (L/jum)	Firxa ta' $t_{1/2}$ minn $C_{max,ss}$ sa $C_{min,ss}$ (jum)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	0.183 - 0.302	15.1 - 23.3
	EBC	390	0.158 - 0.253	17.5 - 26.6
	AGC	274	0.189 - 0.337	12.6 - 20.6
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC	805	0.213 - 0.259	17.2 - 20.4
	EBC	390	0.184 - 0.221	19.7 - 23.2

Perjodu biex trastuzumab jiġi eliminat kompletament

Il-perjodu biex trastuzumab jiġi eliminat kompletament kien evalwat wara għoti q1w jew q3w għal-vini bl-użu tal-mudell PK tal-popolazzjoni. Ir-riżultati ta' dawn is-simulazzjonijiet jindikaw li mill-inqas 95% tal-pazjenti se jilhqqu konċentrazzjonijiet li huma $<1 \mu\text{g/mL}$ (madwar 3% ta' $C_{min,ss}$ imbassra tal-popolazzjoni, jew eliminazzjoni kompluta ta' madwar 97%) wara 7 xhur.

Shed HER2 ECD fiċ-ċirkolazzjoni

L-analiżi esploratorja ta' kovarjabbli b'informazzjoni f'sottogrupp ta' pazjenti biss issuggeriet li pazjenti b'livell oġġal 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 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
 α, α -trehalose dihydrate
polysorbate 20 (E 432)**

**Din il-medicina fiha 0.6 mg ta' polysorbate 20 f'kull 150 mg /kunjett (21 mg/mL) li hija ekwivalenti għal 0.6 mg/60 kg/7.4 mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergici.

6.2 Inkompatibiltajiet

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

Tiddilwixx b'soluzzjonijiet tal-glukożju għaliex dawn jistgħu jikkawżaw aggregazzjoni tal-proteina.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuh

3 snin.

Rikostituzzjoni u dilwizzjoni asettika:

Wara r-rikostituzzjoni asettika b'ilma sterili għall-injezzjoni, l-istabbiltà kimika u fiżika tas-soluzzjoni rikostitwita ntweriet għal 48 siegħa fi $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Wara d-dilwizzjoni asettika f'polyvinylchloride, polyethylene jew polypropylene boroż li fihom soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), l-istabbiltà kimika u fiżika ta' trastuzumab intweriet għal sa 48 siegħa f' $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ u $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni rikostitwita u s-soluzzjoni għal infużjoni ta' trastuzumab għandhom jintużaw minnufih. Jekk ma jintużawx minnufih, iż-żminijiet tal-ħżin waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f' 2°C sa 8°C sakemm ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ma jkunux saru taħt kundizzjonijiet ikkontrollati u asettici validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tiffriżax is-soluzzjoni rikostitwita

Għall-kundizzjonijiet tal-ħżin tal-prodott mediċinali miftuh, ara sezzjonijiet 6.3 u 6.6.

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

Kunjett wiehed tal-ħġieġ trasparenti tat-tip I ta' 15 mL b'tapp tal-lastku tal-butyl laminat b'film tal-fluoreżina li fih 150 mg ta' trastuzumab.

Kull kartuna fiha kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Dazublys għal ġol-vini huwa pprovdut f'kunjetti sterili, ħielsa minn preservattivi, mhux piroġeniċi, li jintużaw darba.

Għandha tintuża teknika asettika xierqa għall-proċeduri ta' rikostituzzjoni u dilwizzjoni. Għandha tinghata attenzjoni biex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjonijiet ippreparati. Billi l-prodott mediċinali ma fihx kwalunkwe preservattiv antibatteriku jew aġenti batterjostatiċi, għandha tiġi segwita teknika asettika.

Preparazzjoni, immaniġġar, u ħżin asettiku:

L-immaniġġar asettiku għandu jiġi żgurat waqt il-preparazzjoni tal-infużjoni. Il-preparazzjoni għandha:

- titwettag taħt kundizzjonijiet asettici minn personal imħarreġ skont ir-regoli ta' prassi 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-immaniġġar sikur ta' sustanzi għall-użu ġol-vini.
- tkun segwita minn ħażna adegwata tas-soluzzjoni ppreparata għal infużjoni ġol-vini biex jiġi żgurat li l-kundizzjonijiet asettici jinżammu.

Kull kunjett ta' Dazublys jiġi rikostitwit b'7.2 mL ta' ilma sterili għall-injezzjoni (mhux fornut). L-użu ta' solventi ta' rikostituzzjoni oħra għandu jiġi evitat.

Dan jagħti soluzzjoni ta' 7.4 mL għall-użu għal doża waħda, li fiha madwar 21 mg/mL ta' trastuzumab b'pH ta' madwar 6.0. Volum żejjed ta' 4% jiżgura li tista' tiġi miġbuda d-doża tikkettata ta' 150 mg minn kull kunjett.

Dazublys għandu jiġi mmanigġjat b'attenzjoni waqt ir-rikostituzzjoni. Il-formazzjoni ta' ragħwa eċċessiva waqt ir-rikostituzzjoni jew it-thawwid tas-soluzzjoni rikostitwita jista' jirriżulta fi problemi bl-ammont ta' trastuzumab li jista' jingibed mill-kunjett.

Is-soluzzjoni rikostitwita m'għandhiex tiġi ffrizata

Struzzjonijiet għar-rikostituzzjoni asettika:

- 1) Waqt li tuża siringa sterili, injetta bil-mod 7.2 mL ta' ilma sterili għall-injezzjoni fil-kunjett li fih trastuzumab lijoofilizzat, waqt li tidderieġi l-fluss fil-massa solida lijoofilizzata.
- 2) Dawwar il-kunjett bil-mod biex tgħin bir-rikostituzzjoni. THAWWADX!

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

Instruzzjonijiet għad-dilwizzjoni asettika tas-soluzzjoni rikostitwita

Ikkalkula l-volum ta' soluzzjoni meħtieġ:

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

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

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

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

L-ammont xieraq ta' soluzzjoni għandu jittella' mill-kunjett bl-użu ta' labra u siringa sterili u jiżdied ma' borża tal-infużjoni li fiha 250 mL ta' soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride. Tużax ma' soluzzjonijiet li fihom il-glukosju (ara sezzjoni 6.2). Il-borża għandha tinqaleb bil-mod ta' taħt fuq sabiex titħallat is-soluzzjoni filwaqt li jiġi evitat li tiffurma r-ragħwa.

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

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

Ma kienet osservata l-ebda inkompatibbiltà bejn u polyvinylchloride, polyethylene jew polypropylene boroż. Boroż tal-infużjoni użati għall-ġhoti tal-prodott lest ta' trastuzumab għandhom ikunu ħielsa minn DEHP.

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

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9,

Ir-Repubblika Ċeka.

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

EU/1/25/1949/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

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

CuraTeQ Biologics Private Limited,
Survey No. 77/78, Indrakaran Village,
Kandi Mandal, SangaReddy District
Hyderabad - 502329,
L-Indja

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

APL Swift Services Malta Ltd.
HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

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

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

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

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

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-listatad-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-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

Kunjett wiehed fih 150 mg trastuzumab. Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL ta' konċentrat ikun fih 21 mg ta' trastuzumab. Biex tiġi rikostitwita b'7.2 mL ta' ilma sterili għall-injezzjoni

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, polysorbate 20 (E 432), α,α -trehalose dihydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.
Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-friża.
Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

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

Armi l-porzjon mhux użat

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

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9,
Ir-Repubblika Ċeka.

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

EU/1/25/1949/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

Thawwadx Wara r-rikostituzzjoni.
Għal użu ta' darba biss.

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ġustifikazzjoni biex ma jiġix inkluz il-Braille 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

Dazublys 150 mg trab għal konċentrat.
trastuzumab
Użu għal ġol-vini biss

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Dazublys 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-ispiżjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Dazublys u għalxiex jintuża

Dazublys 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 trastuzumab jehel ma' HER2, dan iwaqqaf it-tkabbir ta' dawn iċ-ċelluli u jgħegħlhom imutu.

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

- Għandek kanċer bikri tas-sider, b'livelli għolja ta' proteina msejja HER2.
- Għandek kanċer metastatiku tas-sider (kanċer tas-sider li nfirex 'il bogħod mit-tumur oriġinali) b'livelli għolja ta' HER2. trastuzumab 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 ieħor ma kellux suċċess. Jintuża wkoll flimkien ma' mediċini msejja 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-ediciċini l-oħra għall-kanċer capecitabine jew 5-fluorouracil u cisplatin.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Dazublys

Tużax Dazublys jekk

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

għandek bżonn trattament bl-ossiġenu.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

Testijiet tal-qalb

Trattament b'Dazublys waħdu jew flimkien ma' taxane jista' jkollu effett fuq il-qalb, speċjalment jekk xi darba użajt anthracycline (taxanes u anthracyclines huma żewġ tipi oħra ta' mediċini użati 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 hames snin) it-trattament b'Dazublys. 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 sitt sa tmien ġimgħat), għandek mnejn tirċievi trattament għall-insuffiċjenza tal-qalb jew jista' jkollok twaqqaf it-trattament b'Dazublys.

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tingħata Dazublys jekk:

- kellek insuffiċjenza tal-qalb, mard tal-arterja koronarja, mard tal-valvs tal-qalb (ħsejjes (*murmurs*) fil-qalb), pressjoni għolja, jekk ħadt xi mediċina għall-pressjoni għolja jew bħalissa qed tiehu xi mediċina għall-pressjoni għolja.
- qatt ħadt jew bħalissa qed tuża mediċina msejja doxorubicin jew epirubicin (mediċini użatigħat-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'Dazublys.
- tbat minn qtugħ ta' nifs, speċjalment jekk bħalissa qed tuża taxane. Dazublys jista' jikkawża diffikultajiet biex tiehu n-nifs, speċjalment meta jingħata għall-ewwel darba. Dan jista' jkun aktar serju jekk diġà għandek nuqqas ta' nifs. Rari hafna, pazjenti b'diffikultajiet severi bin-nifs qabel it-trattament mietu meta ngħataw Dazublys.
- qatt ħadt xi trattament ieħor għall-kanċer.

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Dazublys

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

Dazublys jista' jiehu sa 7 xhur biex jitneħħa mill-ġisem. Għalhekk għandek tgħid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek li ħadt Dazublys 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-ispiżjar jew tal-infermier tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Dazublys u għal mill-inqas 7 xhur wara li jkun spiċċa t-trattament.
- It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar ir-riskji u l-benefiċċji li tiehu Dazublys waqt it-tqala.

F'każijiet rari, tnaqqis fl-ammont ta' fluwidu (amnijotiku) ta' madwar it-tarbija li qed tiżviluppa fil-ġuf kien osservat f'nisa tqal li qed jiehdu trastuzumab. Din il-kondizzjoni tista' tkun ta' hsara għat-tarbija tiegħek li għada fil-ġuf u kienet assoċjata ma' pulmuni li majiżviluppawx b'mod komplut li jwassal għal mewt tal-fetu.

Treddigh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Sodju

Dazublys fih inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) għal kull doża, jiġifieri essenzjalment mingħajr sodju.

Polysorbate 20

Din il-medicina fiha 0.6 mg ta' polysorbate 20 f'kull 150 mg /kunjett (21 mg/mL) li hija ekwivalenti għal 0.6 mg/60 kg/7.4 mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif jingħata Dazublys

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'Dazublys. Dazublys għandu jingħata minn tabib jew infermier biss. It-tabib tiegħek se jordnalek doża u kors ta' trattament li huma adattati għalik. Id-doża ta' Dazublys tiddependi mill-piż tiegħek.

L-ewwel doża tat-trattament tiegħek tingħata fuq medda ta' 90 minuta u waqt li qed tingħata se tiġi ssorveljat minn professjonist 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 taht "Twissijiet u prekawzjonijiet"). In-numru ta' infużjonijiet li tirċievi jiddependu fuq kif tirrispondi għat-trattament. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

Dazublys jingħata bħala infużjoni ġo vina (infużjoni ġol-vini, drip); din il-formulazzjoni għal ġol-vini mhijiex għal użu taht il-ġilda u għandha tingħata bħala infużjoni ġol-vini biss.

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

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

Jekk tieqaf tuża Dazublys

M'għandekx tieqaf tuża din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Id-doži kollha għandhom jittiehdu fil-ħin it-tajjeb kull ġimgħa jew kull tliet ġimgħat (skont l-iskeda ta' dożaġġ tiegħek). Dan

jghin lill-medicina tieghek taħdem bl-aħjar mod possibbli.

Dazublys jista' jiehu sa 7 xhur biex jitneħha mill-ġisem tieghek. Għalhekk it-tabib tieghek għandu mnejn jiddeċiedi li jkompli jiċċekkja l-funzjonijiet tal-qalb tieghek, anki wara li jispiċċa t-trattament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, trastuzumab 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.

Waq t infużjoni ta' Dazublys, 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, pressjoni għolja jew baxxa, disturbi fir-ritmu tal-qalb (palpitazzjonijiet, ritmu mhux normali tal-qalb jew taħbit irregolari tal-qalb), nefħa tal-wiċċ u x-xufftejn, raxx u thossok għajjen. Xi wħud minn dawn is-sintomi jistgħu jkunu serji u xi pazjenti mietu (ara sezzjoni 2 taħt "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Dawn l-effetti fil-biċċa l-kbira jseħħu mal-ewwel infużjoni ġol-vini ("dripp" fil-vina tieghek) u matul l-ewwel ftit sigħat wara l-bidu tal-infużjoni. Dawn ġeneralment huma temporanji. Inti se tiġi osservat minn professjonist tal-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 jibdwu aktar tard minn sitt sigħat wara l-bidu tal-infużjoni. Jekk jiġri dan, kellem lit-tabib tieghek minnufih. Kultant, is-sintomi jistgħu jitjiebu u wara jmorru għall-aġħar.

Effetti sekondarji serji

Effetti sekondarji serji oħra jistgħu jseħħu f'kull waqt matul it-trattament b'Dazublys, mhux biss relatati ma' infużjoni.

Kellem lil tabib jew infermier minnufih, jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

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

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

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

Jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi mnizzla hawn fuq meta t-trattament tieghek b'Dazublys ikun intemm, għandek tara lit-tabib tieghek u tgħidli li kont ittrattata b'Dazublys qabel.

Effetti sekondarji komuni hafna ta' trastuzumab: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- infezzjonijiet
- dijarea
- stitikezza
- ħruq ta' stonku (dispepsja)
- gheja
- raxx fil-ġilda
- uġiġħ fis-sider
- uġiġħ addominali
- uġiġħ fil-ġogi
- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demem u ta' ċelluli bojod tad-demem (li jgħinu jiġġieldu l-infezzjoni), xi kultant bid-deni
- uġiġħ fil-muskoli
- konguntivite
- għajnejn idemmghu
- fsada mill-imnieher
- imnieher inixxi
- telf ta' xagħar
- roġħda
- fwawar
- sturdament
- disturbi fid-dwiefer
- telf ta' piż
- telf ta' aptit
- diffikultà biex torqod (insomnija)
- bidla fit-togħma
- għadd ta' plejtlits baxx
- tbenġil
- nuqqas ta' sensazzjoni jew tmemnim fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn, li xi drabi jistgħu jimxu għall-kumplement tad-driegħ jew tar-rigēl
- ħmura, nefha jew feriti f'ħalqek u/jew griżmejk
- uġiġħ, nefha, ħmura jew tmemnim tal-idejn u/jew saqajn
- qtugħ ta' nifs
- uġiġħ ta' ras
- sogħla
- rimettar
- dardir

Effetti sekondarji komuni ta' trastuzumab: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10:

- reazzjonijiet allergiċi
- infezzjonijiet fil-gerżuma
- infezzjonijiet fil-bużżieqa tal-awrina u fil-ġilda
- infjammazzjoni tas-sider
- infjammazzjoni tal-fwied
-
- disturbi fil-kliewi
- żjieda fit-ton jew tensjoni tal-muskoli (ipertonija)
- uġiġħ fid-dirġajn u/jew fir-rigējn
- raxx bil-ħakk
- nġhas (ħedla ta' nġhas)

- murliti
- ħakk
- ħalq u ġilda xotti
- għajnejn jinħassu xotti
- għaraq
- thossok dghajjed u mhux f'sikktek
- ansjetà
- depressjoni
- azzma
- infezzjoni fil-pulmun
- disturbi fil-pulmun
- uġiġħ ta' dahar
- uġiġħ fl-ghonq
- uġiġħ fl-ghadam
- akne
- bugħawwieġ fis-saqajn

Effetti sekondarji mhux komuni ta' trastuzumab: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100:

- telf ta' smiġħ
- raxx bil-ponot
- tharħir
- infjammazzjoni jew ċikatriċi fil-pulmun

Effetti sekondarji rari ta' trastuzumab: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000

- suffeġra
- reazzjonijiet anafilattiċi

Effetti sekondarji ohra rrapportati bl-użu ta' trastuzumab: ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli

- tagħqid tad-demem mhux normali jew imnaqqas
- livelli għolja ta' pottassju
- nefha jew fsada fin-naħa ta' wara tal-għajnejn
- xokk
- 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' ossiġenu fid-demem
- diffikultà biex tieħu nifs meta mindud
- ħsara fil-fwied
- nefha fil-wieċ, xufftejn u grizmejn
- 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 Dazublys flimkien ma' kimoterapija, xi wħud minn dawn jistgħu jkunu wkoll minħabba l-kimoterapija.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tahzen Dazublys

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

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa ta' barra u fuq it-tikketta tal-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Il-kunjett mhux miftuħ għandu jiġi maħzun fi frigg ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).
- Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-frizja.
- Soluzzjonijiet għall-infużjoni għandhom jintużaw immedjatement wara d-dilwizzjoni. Jekk ma jintużawx minnufih, iż-żminijiet tal-ħzin waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 48 siegħa f' $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.
- Tużax Dazublys jekk tinnota xi frak jew bidla fil-kulur qabel l-ġhoti.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Dazublys

- 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 ta' trastuzumab.
- Is-sustanza(i) mhux attivi l-oħra huma L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, α,α -trehalose dihydrate, u polysorbate 20 (E 432).
- Din il-medicina fiha 0.6 mg ta' polysorbate 20 f'kull 150 mg/kunjett (21 mg/mL) li hija ekwivalenti għal 0.6 mg/60 kg/7.4 mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

Kif jidher trastuzumab u l-kontenut tal-pakkett

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Čakovice,
19600, Prague 9,
Ir-Repubblika Ċeka.

Il-Manifattur

APL Swift Services Malta Ltd.
 HF26, Hal Far Industrial Estate,
 Qasam Industrijali Hal Far,
 Birzebbugia, BBG 3000
 Malta

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

België/Belgique/Belgien Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540	Lietuva UAB Orion Pharma Tel: +370 5 276 9499
България Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Luxembourg/Luxemburg Aurobindo NV/SA Tel/Tél: +32 24753540
Česká republika Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Magyarország Orion Pharma Kft. Tel.: +36 1 239 9095
Danmark Orion Pharma A/S Tlf.: +45 8614 0000	Malta Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Deutschland PUREN Pharma GmbH Co. KG Tel: + 49 895589090	Nederland Aurobindo Pharma B.V. Tel: +31 35 542 99 33
Eesti Orion Pharma Eesti OÜ Tel: +372 66 44 550	Norge Orion Pharma AS Tlf: +47 4000 42 10
Ελλάδα Curateq Biologics s.r.o. Τηλ: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Österreich Orion Pharma GmbH Tel: +49 40 899 6890
España Aurovitas Spain, S.A.U Tel: +34 91 630 86 45	Polska Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 311 20 00
France ARROW GENERIQUES Tél: + 33 4 72 72 60 72	Portugal Generis Farmaceutica S. A Tel: +351 21 4967120
Hrvatska Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	România Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Ireland Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Slovenija Orion Pharma d.o.o. Tel: +386 (0) 1 600 8015
Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000	Slovenská republika Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Italia	Suomi/Finland

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. Tel: +39 02 9639 2601	Orion Corporation Puh/Tel: +358 10 4261
Κύρος Curateq Biologics s.r.o. Τηλ: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Sverige Orion Pharma AB Tel: + 46 8 623 6440
Latvija Orion Corporation Orion Pharma pārstāvniecība Tel: +371 20028332	

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>. Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Dazublys għal ġol-vini huwa pprovdut f'kunjetti sterili, mingħajr preservattivi, mhux piroġeniċi, li jintużaw darba biss.

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

Dejjem żomm din il-medicina fil-pakkett originali magħluq f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C fil-friġġ.

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

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

Wara dilwizzjoni asettika f'polyvinylchloride, polyethylene jew polypropylene boroż soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, l-istabbiltà kimika u fiżika ta' Dazublys ġiet murija għal perjodu sa 48 siegħa f'5 °C ± 3 °C u 30 °C ± 2 °C.

Mill-aspett mikrobijologiku, is-soluzzjoni rikostitwita u s-soluzzjoni għall-infużjoni ta' trastuzumab għandhom jintużaw immedjatament. Jekk ma jiġux użati immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment mhumex itwal minn 24 siegħa f'2 °C sa 8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ma jkunux twettqu taħt kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u validati.

Preparazzjoni, immaniġġar, u ħżin asettiku:

L-immaniġġar asettiku għandu jiġi żgurat waqt il-preparazzjoni tal-infużjoni. Il-preparazzjoni għandha:

- titwettaq taħt kundizzjonijiet asettiċi minn personal imħarreg skont ir-regoli ta' prassi 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-immaniġġar sikur ta' sustanzi għall-użu ġol-vini.

- tkun segwita minn hażna adegwata tas-soluzzjoni ppreparata għal infużjoni ġol-vini biex jiġi żgurat li l-kondizzjonijiet aseptiċi jinżammu.

Kull kunjett ta' Dazublys jiġi rikostitwit b'7.2 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet (mhux fornut). L-użu ta' solventi ta' rikostituzzjoni oħra għandu jiġi evitat. Dan jagħti soluzzjoni ta' 7.4 mL għall-użu għal doża waħda, li fiha madwar 21 mg/mL ta' trastuzumab. Volum żejjed ta' 4% jiżgura li tista' tiġi miġbuda d-doża tikkettata ta' 150 mg minn kull kunjett.

Dazublys għandu jiġi mmaniġġati b'attenzjoni waqt ir-rikostituzzjoni. Il-formazzjoni ta' ragħwa eċċessiva waqt ir-rikostituzzjoni jew it-tħawwid tas-soluzzjoni rikostitwita jista' jirriżulta fi problemi bl-ammont ta' trastuzumab li jista' jingibed mill-kunjett

Struzzjonijiet għar-rikostituzzjoni:

- 1) Waqt li tuża siringa sterili, injetta bil-mod 7.2 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet fil-kunjett li fih Dazublys lijoofilizzat, waqt li tidderiegi l-fluss fil-massa solida lijoofilizzata.
- 2) Dawwar il-kunjett bil-mod sabiex tgħin bir-rikostituzzjoni. THAWWADX!

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

Ikkalkula l-volum tas-soluzzjoni meħtieġa:

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

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

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

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

L-ammont xieraq tas-soluzzjoni għandu jingibed mill-kunjett bl-użu ta' labra u siringa sterili u jiġi polyvinylchloride, polyethylene jew polypropylene boroż 250 mL ta' soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride. Tużax ma' soluzzjonijiet li fihom il-glukożju. Il-borża għandha tinqaleb bil-mod ta' taħt fuq biex thallat is-soluzzjoni biex tevita l-formazzjoni ta' ragħwa. Is-soluzzjonijiet parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u skolorazzjoni qabel l-ġħoti. Ladarba l-infużjoni tkun ippreparata, din għandha tingħata minnufih. Jekk tiġi dilwita b'mod aseptiku, din tista' tinhażen għal 48 siegħa f' 5 °C ± 3 °C u 30 °C ± 2 °C.