

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professionisti 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

Herwenda 150 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

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

Trab lajofilizzat ta' lewn abjad sa isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tas-sider

Kanċer metastatiku tas-sider

Herwenda huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer metastatiku tas-sider (MBC - *metastatic breast cancer*) pożittiv għar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali uman 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*):

- bħala monoterapija għall-kura ta' dawk il-pazjenti li rċevew mill-inqas żewġ korsijiet ta' kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom. Il-kimoterapija li tkun ingħatat qabel għandha tkun inkludiet mill-inqas anthracycline u taxane ħlief jekk il-pazjenti ma jkunux adattati għal dawn it-tipi ta' kura. Pazjenti li huma pożittivi għar-riċettur tal-ormoni għandhom ikunu hađu wkoll terapija bl-ormoni li ma kinitx ta' suċċess, ħlief jekk il-pazjenti ma jkunux adattati għal dawn it-tipi ta' kura.
- flimkien ma' paclitaxel għal-kura ta' dawk il-pazjenti li ma rċevewx kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom u li għalihom anthracycline mhux adattat.
- flimkien ma' docetaxel għal-kura ta' dawk il-pazjenti li ma rċevewx il-kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom.
- flimkien ma' inibitur ta' aromatase għall-kura ta' pazjenti wara l-menopawża b'MBC pożittiv għar-riċettur tal-ormon, li ma kinux ikkurati minn qabel b'trastuzumab.

Kanċer bikri tas-sider

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

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

Herwenda għandu jintuża biss f'pazjenti b'kanċer metastatiku jew EBC 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

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

Herwenda 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'intensità tat-tbajja' tal-immunoistokimika ta' 2+ (IHC2+, *immunohistochemistry staining intensity of 2+*) u b'riżultat ta' ibridizzazzjoni *in situ* bil-fidda (SISH, *silver in situ hybridisation*) jew ibridizzazzjoni *in situ* b'materjal fluworexxenti (FISH, *fluorescence in situ hybridisation*) 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 mehtieg ittestjar għal HER2 qabel tinbeda t-terapija (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Kura b'trastuzumab għandha tinbeda biss minn tabib b'esperjenza fl-għoti ta' kimoterapija ċitotossika (ara sezzjoni 4.4), u għandha tingħata biss minn professjonist fil-kura tas-saħħa.

Huwa importanti li tiċċekkja t-tikketti tal-prodott biex tkun ċert li l-pazjent qed jingħata l-formulazzjoni t-tajba (fil-vini jew doża fissa għall-għoti taht il-ġilda), kif preskritt. Il-formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' Herwenda mhux maħsuba biex tingħata taht il-ġilda u għandha tingħata permezz ta' infużjoni fil-vini biss.

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

Požoloġija

Kanċer metastatiku tas-sider

Programm ta' kull tliet ġimgħat

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

Programm ta' kull ġimgħa

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

Għoti flimkien ma' paclitaxel jew docetaxel

Fl-istudji piviali (H0648g, M77001), paclitaxel jew docetaxel inġhata l-għada tal-ewwel doża ta' trastuzumab (għad-doża, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC - *Summary of Product Characteristics*) għal paclitaxel jew docetaxel) u immedjatement wara d-doži ta' wara ta' trastuzumab jekk id-doża preċedenti ta' trastuzumab kienet ittollerata tajjeb.

Għoti flimkien ma' inibitur ta' aromatase

Fl-istudju piviali (BO16216) trastuzumab u anastrozole inġhataw mill-ewwel ġurnata. Ma kienx hemm restrizzjonijiet fuq il-hin relattiv ta' trastuzumab u anastrozole waqt l-għoti (għad-doża, ara l-SmPC għal anastrozole jew inibituri ta' aromatase oħra).

Kanċer bikri tas-sider

Programm ta' kull tliet ġimgħat u ta' kull ġimgħa

Bħala kors ta' kull tliet ġimgħat id-doża oġhla tal-bidu rakkomandata 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.

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

Ara sezzjoni 5.1 għad-dożaġġ ta' kimoterapija kombinata.

Kanċer metastatiku tal-istonku

Programm ta' kull 3 ġimgħat

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

Kanċer tas-sider u kanċer tal-istonku

Tul tal-kura

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

Tnaqqis fid-doża

Ma sarx tnaqqis fid-doża ta' trastuzumab waqt l-istudji kliniċi. Il-pazjenti jistgħu jkomplu t-terapija waqt perjodi ta' majelosoppressjoni kkawżati minhabba l-kimoterapija u li tkun riversibbli, iżda għandhom jiġu monitorjati b'attenzjoni għal komplikazzjonijiet ta' newtopenija waqt dan iż-żmien. Irreferi għall-SmPC ta' paclitaxel, docetaxel jew inibitur ta' aromatase għal tagħrif dwar tnaqqis fid-doża jew meta għandha tingħata aktar tard milli suppost.

Jekk il-persentaġġ tal-porzjon imbuttat 'il barra mill-ventrikolu tax-xellug (LVEF - *left ventricular ejection fraction*) jonqos b' ≥ 10 punti mil-linja bażi U jinżel taht 50 %, il-kura għandha titwaqqaf għal ftit u għandha ssir valutazzjoni mill-ġdid ta' LVEF fi żmien madwar 3 ġimgħat. Jekk LVEF ma jkunx tjejb jew ikun naqas aktar, jew jekk tkun żviluppat insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (CHF - *congestive heart failure*) sintomatika, twaqqif għal kollox ta' 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' Herwenda b' ġimgħa jew anqas, id-doża ta' manteniment tas-soltu (programm ta' kull ġimgħa: 2 mg/kg; programm ta' darba kull tliet ġimgħat: 6 mg/kg) għandha tingħata malajr kemm jista' jkun. Tistenniex saċ-ċiklu ppjanat li jmiss. Dożi sussegwenti ta' manteniment għandhom jingħataw 7 ijiem jew 21 jum wara skont il-programmi ta' darba fil-ġimgħa jew ta' darba kull tliet ġimgħat, rispettivament.

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Herwenda huwa għal użu ġol-vini biss. Id-doża oġhla tal-bidu ta' Herwenda għandha tingħata bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' 90 minuta. M'għandhiex tingħata bħala *push* jew *bolus* fil-vini. Infużjoni fil-vini ta' Herwenda għandha tingħata minn professjonist fil-kura tas-saħħa ippreparat biex jimmaniġġja anafilassi u għandha tkun 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). Interruzzjoni jew tnaqqis tar-rata tal-infużjoni tista' tgħin tikkontrolla sintomi bħal dawn. L-infużjoni tista' titkompla meta s-sintomi jonqsu.

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

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

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

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

Disfunzjoni kardijaka

Konsiderazzjonijiet ġenerali

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

Kull min jista' jingħata kura b'trastuzumab, iżda b'mod speċjali dawk esposti minn qabel għal anthracycline u cyclophosphamide (AC), għandu jkollhom stima kardijaka bħala linja bażi inkluż passat mediku u eżami fiżiku, elettrokardjogram (ECG - *electrocardiogram*), ekokardjogram, u/jew skan *multigated acquisition* (MUGA) jew magnetic resonance imaging. Monitoraġġ jista' jgħin biex jiġu identifikati pazjenti li jiżviluppaw disfunzjoni tal-qalb. Valutazzjonijiet tal-qalb, kif isir fil-linja bażi, għandhom jiġu ripetuti kull 3 xhur waqt il-kura u kull 6 xhur wara waqfien tal-kura sa 24 xahar wara l-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-dejta kollha disponibbli trastuzumab jista' jippersisti fiċ-ċirkolazzjoni sa 7 xhur wara l-waqfien tal-kura (ara sezzjoni 5.2). Pazjenti li jirċievu anthracyclines wara l-waqfien ta' trastuzumab jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' disfunzjoni kardijaka. Jekk possibbli, it-tobba għandhom jevitaw terapija bbażata fuq anthracycline għal sa 7 xhur wara l-waqfien ta' trastuzumab. Jekk jintużaw anthracyclines, il-funzjoni kardijaka tal-pazjent għandha tiġi mmonitorjata b'attenzjoni.

Valutazzjoni kardjoloġika formali għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li dwarhom hemm tħassib dwar is-saħħa kardjovaskulari wara eżami fil-linja bażi. Il-funzjoni kardijaka għandha tiġi mmonitorjata waqt il-kura (eż. kull 12-il ġimgħa) fil-pazjenti kollha. Il-monitoraġġ jista' jgħin biex ikunu identifikati pazjenti li jiżviluppaw disfunzjoni kardijaka. Pazjenti li jiżviluppaw disfunzjoni kardijaka mhux sintomatika, jistgħu jibbenefikaw minn monitoraġġ aktar frekwenti (eż. kull 6 - 8 ġimgħat). Jekk il-pazjenti jkollhom tnaqqis kontinwu fil-funzjoni ventrikolari tax-xellug, iżda jibqgħu bla sintomi, it-tabib għandu jikkunsidra li jwaqqaf it-terapija jekk ma jkun deher l-ebda benefiċċju kliniku bit-terapija ta' trastuzumab.

Is-sigurtà tat-tkomplija jew ta' bidu mill-ġdid ta' trastuzumab f'pazjenti li jkollhom disfunzjoni kardijaka ma ġietx studjata b'mod prospettiv. Jekk il-persentaġġ tal-LVEF jonqos b' ≥ 10 punti mil-linja bażi U jinżel taħt 50 %, il-kura għandha titwaqqaf għal ftit u għandha ssir valutazzjoni mill-ġdid ta' LVEF sa bejn wiehied u ieħor 3 ġimgħat. Jekk LVEF ma jkunx tjejb jew ikun naqas aktar, jew jekk tkun żviluppat CHF sintomatika, twaqqif għal kollox ta' Herwenda 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, għandha tiġi kkurata bi prodotti mediċinali standard għal CHF. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li żviluppaw CHF jew disfunzjoni kardijaka bla sintomi fl-istudji piviali marru għall-aħjar b'kura standard għal CHF li tikkonsisti minn inibitur tal-enzima li tittrasforma lill-angiotensin (ACE – *angiotensin-converting enzyme*) jew imblokkatur tar-riċettur ta' angiotensin (ARB – *angiotensin receptor blocker*) u imblokkatur tar-riċetturi beta. Il-maġġoranza tal-pazjenti b'sintomi kardijaċi u b'evidenza ta' benefiċċju kliniku ta' kura b' trastuzumab komplew fuq it-terapija mingħajr aktar avvenimenti kardijaċi kliniċi.

Kanċer metastatiku tas-sider

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

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

Kanċer bikri tas-sider

Għall-pazjenti b'EBC, valutazzjonijiet kardijaċi, kif imwettqa fil-linja bażi, għandhom jiġu ripetuti kull 3 xhur waqt il-kura u kull 6 xhur wara waqfien tal-kura sa 24 xahar wara l-aħħar għoti ta' Herwenda. 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' Herwenda, jew aktar jekk jiġi osservat tnaqqis kontinwu ta' LVEF.

Pazjenti b'passat mediku ta' infart mijokardijaku (MI – *myocardial infarction*), angina pectoris li teħtieġ kura medika, passat mediku ta' jew CHF (NYHA klassi II – IV) eżistenti, LVEF ta' < 55 %, kardjomijopatija oħra, aritmija kardijaka li teħtieġ kura medika, mard klinikament sinifikanti tal-valvs tal-qalb, pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb biżżejjed (pressjoni għolja kkontrollata minn kura medika standard eliġġibbli), u effużjoni perikardjali emodinamika effettiva kienu esklużi mill-istudji piviali awżiljarji u neo-awżiljari dwar EBC bi trastuzumab u għalhekk ma tistax tiġi rakkomandata kura f'dawn il-pazjenti.

Kura awżiljarja

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

F'pazjenti b'EBC kienet osservata zieda fl-inċidenza ta' avvenimenti kardijaċi sintomatiċi u mhux sintomatiċi meta trastuzumab ingħata wara kimoterapija li fiha anthracycline meta mqabbel ma' għoti flimkien ma' kors ta' docetaxel u carboplatin li ma fihx anthracycline u kienet aktar evidenti meta trastuzumab ingħata flimkien ma' taxanes milli meta ingħata wara taxanes. Irrispettivament mill-kors użat, il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kardijaċi sintomatiċi seħhew fl-ewwel 18-il xahar. F'wiehied mit-tlett studji piviali mwettqa fejn kien disponibbli segwitu medjan ta' 5.5 snin (BCIRG006) kienet osservata zieda kontinwa fir-rata kumulattiva ta' avvenimenti kardijaċi sintomatiċi jew avvenimenti ta' LVEF sa 2.37 % f'pazjenti li ngħataw trastuzumab flimkien ma' taxane wara terapija b'anthracycline meta mqabbel ma madwar 1 % fiż-żewġ gruppi ta' paragun (anthracycline flimkien ma' cyclophosphamide segwit minn taxane u taxane, carboplatin u trastuzumab).

Fatturi ta' riskju għall-avveniment kardijaku identifikati f'erba' studji awżiljari kbar inkludew eżà avanzata (> 50 sena), LVEF ta' livell baxx (< 55 %) fil-linja bażi, qabel jew wara l-bidu tal-kura b'paclitaxel, tnaqqis ta' LVEF b'10-15-il punt, u użu minn qabel jew fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja. F'pazjenti li qed jirċievu trastuzumab wara li tkun kompluta kimoterapija awżiljarja r-riskju ta' disfunzjoni kardijaka kienet assoċjata ma' doża kumulattiva oġhla ta' anthracycline mogħti qabel il-bidu ta' trastuzumab u indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI - *body mass index*) ta' > 25 kg/m².

Kura neoawżiljarja-awżiljarja

F'pazjenti b'EBC eliġibbli għall-kura neoawżiljarja-awżiljarja, trastuzumab għandu jintuża fl-istess waqt ma' anthracyclines biss f'pazjenti li qatt ma' hadu kimoterapija qabel u biss b'korsijiet b'doża baxxa ta' anthracycline jiġifieri doži kumulattivi massimi ta' doxorubicin 180 mg/m² jew epirubicin 360 mg/m².

Jekk il-pazjenti kienu kkurati fl-istess waqt b'kors shih 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 għal żewġ studji (MO16432 u BO22227).

Fl-istudju 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.

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

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

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

Kienu rrapportati IRRs serji għall-infużjoni ta' trastuzumab inkluz qtugħ ta' nifs, pressjoni baxxa, tharhir, pressjoni għolja, bronkospazmu, taki-arritmija supraventrikulari, saturazzjoni ta' ossiġnu mnaqqsa, anafilassi, distress respiratorju, urtikarja u anġjoedima (ara sezzjoni 4.8). Medikazzjoni minn qabel tista' tintuża biex jitnaqqas ir-riskju ta' okkorrenza ta' dawn l-avvenimenti. Il-maġġoranza ta' dawn l- avvenimenti jseħhu waqt jew fi żmien 2.5 sigħat wara l-bidu tal-ewwel infużjoni. Jekk isseħh reazzjoni għall-infużjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf jew ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas u l- pazjent għandu jiġi ssorveljat sakemm jgħaddu s-sintomi osservati kollha (ara sezzjoni 4.2). Dawn is- sintomi jistgħu jiġu kkurati b'analġeżiku/antipiretiku bħal meperidine jew paracetamol, jew b'antistaminiku bħal diphenhydramine. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom fejqan tas-sintomi u wara rċeview aktar infużjonijiet ta' trastuzumab. Reazzjonijiet serji kienu kkurati b'suċċess b'terapija ta' appoġġ bħal ossiġnu, agonisti beta, u kortikosteroidi. F'każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet huma assoċjati ma' sensiela ta' problemi kliniċi li jwasslu għal riżultat fatali. Pazjenti li jkollhom qtugħ ta' nifs waqt il-mistrieħ minhabba komplikazzjonijiet ta' tumur malinn avanzat u ta' mard ieħor fl-istess waqt jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' reazzjoni fatali għall-infużjoni. Għalhekk, dawn il-pazjenti m'għandhomx jiġu kkurati b'trastuzumab (ara sezzjoni 4.3).

Kien irrappurtat ukoll titjib inizjali segwit minn deterjorament kliniku u reazzjonijiet ittardjati b'deterjorament kliniku mgħaġġel. Fatalitajiet sehħew fi żmien sigħat u sa ġimgħa wara infużjoni. F'okkażjonijiet rari 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-pulmuni jinkludu terapija qabel jew fl-istess waqt b'terapiji anti-neoplastiċi oħra magħrufa li huma assoċjati ma dan bħal taxanes, gemcitabine, vinorelbine u terapija ta' radjazzjoni. Dawn l-avvenimenti jistgħu jsehħu bħala parti minn reazzjoni relatata mal-infużjoni jew jistgħu jsehħu aktar tard. Pazjenti li jkollhom qtugħ ta' nifs waqt li mistrieħa minhabba komplikazzjonijiet ta' tumor malinn avanzat u ta' mard ieħor fl-istess waqt jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' avvenimenti pulmonari. Għalhekk, dawn il-pazjenti m'għandhomx jiġu kkurati b'trastuzumab (ara sezzjoni 4.3). Għandu jkun hemm kawtela għall- pulmonite, speċjalment f'pazjenti li qed jiġu kkurati b'taxanes fl-istess waqt.

Sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

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

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

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

Dejta minn studju JP16003, studju bi grupp wieħed ta' trastuzumab (doża għolja tal-bidu ta' 4 mg/kg fil-vini u 2 mg/kg fil-vini kull ġimgħa) u docetaxel (60 mg/m² fil-vini) f'nisa Ġappuniżi b'MBC pożittiv għal HER2, issuggeriet li l-għoti fl-istess waqt ta' trastuzumab ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' docetaxel. Studju JP19959 kien sottostudju ta' BO18255 (ToGA) li twettaq fuq pazjenti rġiel u nisa Ġappuniżi b'kanċer avanzat tal-istonku biex jistudja l-farmakokinetika ta' capecitabine u cisplatin meta jintużaw ma' jew mingħajr trastuzumab. Ir-riżultati ta' dan is-sottostudju jissuggerixxu li l-esponiment għall-metaboliti bioattivi (eż. 5-FU) ta' capecitabine ma kienx affettwat bl-użu fl-istess waqt ta' cisplatin jew bl-użu fl-istess waqt ta' cisplatin flimkien ma' trastuzumab. Madankollu, capecitabine innifsu wera konċentrazzjonijiet oghla u *half-life* itwal meta kkombinat ma' trastuzumab. Id-dejta tissuggerixxi wkoll li l-farmakokinetika ta' cisplatin ma kinitx affettwata bl-użu fl-istess waqt ta' capecitabine jew bl-użu fl-istess waqt ta' capecitabine flimkien ma' trastuzumab.

Dejta farmakokinetika minn Studju H4613g/GO01305 f'pazjenti b'kanċer metastatiku jew avanzat lokalment pożittiv għal HER2 li ma jistax jiġi operat issuġġeriet 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 fil-vini) u konċentrazzjonijiet osservati fis-serum f'nisa Ġappuniżi b'MBC pożittiv għal HER2 (studju JP16003) ma nstabt l-ebda evidenza ta' effett PK tal-għoti fl-istess waqt ta' docetaxel fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab.

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontracezzjoni

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

Tqala

Twettqu studji dwar ir-riproduzzjoni f'xadini Cynomolgus b'doži sa 25 darba aktar mid-doża ta' manteniment ta' kull ġimgħa għall-bnedmin, ta' 2 mg/kg ta' formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' trastuzumab, u ma żvelaw l-ebda evidenza ta' tnaqqis fil-fertilità jew ħsara lill-fetu. Kien osservat li trastuzumab għadda mill-plaċenta fil-perjodu bikri (20-50 jum ta' tqala) u dak tard (120-150 jum ta' tqala) tal-iżvilupp tal-fetu. Mhuwiex magħruf jekk trastuzumab jistax jaffettwa l-kapaċità riproduttiva. Peress li studji dwar ir-riproduzzjoni fuq l-animali mhux dejjem ibassru r-rispons fil-bnedmin, trastuzumab għandu jiġi evitat waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-omm ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

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

Treddigh

Studju li twettaq fuq xadini Cynomolgus, b'doži 25 darba aktar mid-doża ta' manteniment ta' kull ġimgħa għall-bnedmin ta' 2 mg/kg ta' formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' trastuzumab mill-jiem 120 sa 150 tat-tqala, wera li trastuzumab jitneħħa fil-ħalib wara l-ħlas. 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-etá ta' xahar. Mhux magħruf jekk trastuzumab jitnehhix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Peress li IgG1 uman huwa eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, u l-potenzjal ta' ħsara fit-trabi tat-twelid mhux magħruf, nisa m'għandhomx iredgħu waqt terapija b'trastuzumab u sa 7 xhur wara l-aħħar doża.

Fertilità

M'hemmx dejta disponibbli dwar il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Herwenda għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni (ara sezzjoni 4.8). Jistgħu jseħħu sturdament u nghas waqt it-trattament b'Herwenda (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jkollhom sintomi relatati mal-infuzjoni (ara sezzjoni 4.4) għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni qabel is-sintomi jbattu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fost l-aktar reazzjonijiet avversi serji u/jew komuni rrapportati sal-lum waqt l-użu ta' trastuzumab (formulazzjonijiet għall-ġħoti fil-vini u għall-ġħoti taħt il-ġilda) hemm disfunzjoni kardijaka, reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni, tossiċità ematoloġika (b'mod partikolari newtrogenija), infezzjonijiet u reazzjonijiet pulmonari avversi.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

F'din is-sezzjoni, kienu wżati l-kategoriji ta' frekwenza li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

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

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

Tabella 1 Effetti mhux mixtieqa rrapportati b'trastuzumab fil-vini bħala monoterapija jew flimkien ma' kimoterapija fi studji kliniċi pivitali (N = 8 386) u wara t-tqegħid fis-suq

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni	Komuni ħafna
	Nażofaringite	Komuni ħafna
	Sepsi newtrogenika	Komuni
	Ċistite	Komuni
	Influwenza	Komuni
	Sinozite	Komuni
	Infezzjoni fil-ġilda	Komuni
	Rinite	Komuni
	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq	Komuni
	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Komuni
	Faringite	Komuni

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Progressjoni ta' neoplażma malinna	Mhux magħruf
	Progressjoni ta' neoplażma	Mhux magħruf
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtrogenija bid-deni	Komuni hafna
	Anemija	Komuni hafna
	Newtrogenija	Komuni hafna
	Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod fid-demm/lewkopenija	Komuni hafna
	Tromboċitopenija	Komuni hafna
	Ipoprotrombinemija	Mhux magħruf
	Tromboċitopenija immuni	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema immunitarja	Sensittività eċċessiva	Komuni
	⁺ Reazzjoni anafilattika	Rari
	⁺ Xokk anafilattiku	Rari
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fil-piż/Telf ta' piż	Komuni hafna
	Anoressija	Komuni hafna
	Sindrome ta' lisi tat-tumur	Mhux magħruf
	Iperkalimja	Mhux magħruf
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqađ	Komuni hafna
	Ansjetà	Komuni
	Depressjoni	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	¹ Rogħda	Komuni hafna
	Sturdament	Komuni hafna
	Ugħiġ ta' ras	Komuni hafna
	Parasteżija	Komuni hafna
	Disġewżja	Komuni hafna
	Newropatija periferali	Komuni
	Iper-tonija	Komuni
	Nghas	Komuni
Disturbi fl-ghajnejn	Konguntivite	Komuni hafna
	Żieda fid-dmugħ	Komuni hafna
	Għajn tinħass xotta	Komuni
	Papilloedima	Mhux magħruf
	Emorraġija fir-retina	Mhux magħruf
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Telf ta' Smiġħ	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	¹ Tnaqqis fil-pessjoni	Komuni hafna
	¹ Żieda fil-pessjoni	Komuni hafna
	¹ Taħbit tal-qalb irregolari	Komuni hafna
	¹ Tferfir tal-qalb	Komuni hafna
	Tnaqqis fil-porzjon imbuttat 'il barra*	Komuni hafna
	⁺ Insuffiċjenza tal-qalb (kongestiva)	Komuni
	⁺¹ Taki-arritmija supraventrikolari	Komuni
	Kardjomijopatija	Komuni
	¹ Palpitazzjoni	Komuni
	Effużjoni fil-perikardju	Mhux komuni
	Xokk kardjoġeniku	Mhux magħruf
	Preżenza tar-ritmu <i>gallop</i>	Mhux magħruf
Disturbi vaskulari	Fawra	Komuni hafna
	⁺¹ Pessjoni baxxa	Komuni
	Važodilatazzjoni	Komuni

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	+Qtugh ta' nifs	Komuni hafna
	Sogħla	Komuni hafna
	Epistassi	Komuni hafna
	Rinoreja	Komuni hafna
	+Pulmonite	Komuni
	Ażżma	Komuni
	Disturb fil-pulmun	Komuni
	+Effużjoni fil-plewra	Komuni
	+ ¹ Tharhir	Mhux komuni
	Pulmonite	Mhux komuni
	+Fibrozi pulmonari	Mhux magħruf
	+Distress respiratorju	Mhux magħruf
	+Insuffiċjenza respiratorja	Mhux magħruf
	+Infiltrati fil-pulmun	Mhux magħruf
	Edima pulmonari akuta	Mhux magħruf
	+Sindrome ta' distress respiratorju akut	Mhux magħruf
	+Bronkospazmu	Mhux magħruf
	+Ipoġja	Mhux magħruf
	+Tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossigenu	Mhux magħruf
	Edima fil-laringi	Mhux magħruf
	Ortopnija	Mhux magħruf
Edima fil-pulmun	Mhux magħruf	
Marda tal-interstizju tal-pulmun	Mhux magħruf	
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni hafna
	Rimettar	Komuni hafna
	Tqalligh	Komuni hafna
	¹ Nefha fix-xufftejn	Komuni hafna
	Ugħigh addominali	Komuni hafna
	Dispepsja	Komuni hafna
	Stitikezza	Komuni hafna
	Stomatite	Komuni hafna
	Murliti	Komuni
	Halq xott	Komuni
	Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Ħsara fiċ-ċelluli tal-fwied
Epatite		Komuni
Ugħigh fil-fwied		Komuni
Suffejra		Rari
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Eritema	Komuni hafna
	Raxx	Komuni hafna
	¹ Nefha fil-wieċ	Komuni hafna
	Alopeċja	Komuni hafna
	Disturb fid-dwiefer	Komuni hafna
	Sindrome ta' eritrodissasteżija palmari-plantari	Komuni hafna
	Akne	Komuni
	Ġilda xotta	Komuni
	Eċċimosi	Komuni
	Għaraq eċċessiv	Komuni
	Raxx makulopapulari	Komuni
	Ħakk	Komuni
	Onikoklaži	Komuni
	Dermatite	Komuni
Urtikarja	Mhux komuni	
Angjoedima	Mhux magħruf	

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja	Komuni hafna
	¹ Ebusija fil-muskoli	Komuni hafna
	Mijalġja	Komuni hafna
	Artrite	Komuni
	Uġiġh ta' dahar	Komuni
	Uġiġh fl-ghadam	Komuni
	Spażmi fil-muskoli	Komuni
	Uġiġh fl-ghonq	Komuni
	Uġiġh fl-estrematajiet	Komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	Disturb fil-kliewi	Komuni
	Glomerulonefrite membranza	Mhux magħruf
	Glomerulonefropatija	Mhux magħruf
	Insuffiċjenza tal-kliewi	Mhux magħruf
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-hlas u wara l-hlas	Nuqqas ta' fluwidu amnijotiku	Mhux magħruf
	Ipoplasija tal-kliewi	Mhux magħruf
	Ipoplasija pulmonari	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Infjammazzjoni tas-sider/mastite	Komuni
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja	Komuni hafna
	Uġiġh fis-sider	Komuni hafna
	Sirdat	Komuni hafna
	Gheja	Komuni hafna
	Sintomi li jixbħu l-influwenza	Komuni hafna
	Reazzjoni relatata mal-infużjoni	Komuni hafna
	Uġiġh	Komuni hafna
	Deni	Komuni hafna
	Infjammazzjoni tal-mukuża	Komuni hafna
	Edima periferali	Komuni hafna
	Thossok ma tiffaħx	Komuni
	Edima	Komuni
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Tbengila	Komuni

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

¹ Jindika reazzjonijiet avversi li fil-biċċa 'l kbira huma rrapportati f'assoċjazzjoni ma' reazzjonijiet relatati mal- 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- uzu ta' trastuzumab u kienet assoċjata ma' riżultat fatali (ara sezzjoni 4.4). Sinjali u sintomi ta' disfunzjoni kardijaka bħal qtuġh ta' nifs, qtuġh ta' nifs waqt li wiehed ikun mindud, žieda fis-soghla, edima pulmonari, gallop S3, jew LVEF imnaqqsa, kienu osservati f' pazjenti kkurati b'trastuzumab (ara sezzjoni 4.4).

Fi 3 studji kliniċi piviali b'trastuzumab mogħti b'mod awżiljarju flimkien ma' kimoterapija, l-incidenta ta' disfunzjoni kardijaka ta' grad ¾ (b'mod speċifiku insuffiċjenza kongestiva tal-qalb sintomatika) kienet simili f'pazjenti li ngħataw kimoterapija waħedha (jigħifieri ma rċevewx trastuzumab) u f'pazjenti li ngħataw trastuzumab b'mod sekwenzjali wara taxane (0.3-0.4 %). Ir-rata kienet l-oghla f'pazjenti li ngħataw trastuzumab flimkien ma' taxane (2.0 %). Fl-ambjent neoawżiljarju, l-esperjenza tal-ghoti ta' trastuzumab flimkien ma' kors ta' doża baxxa ta' anthracycline hija limitata (ara sezzjoni 4.4).

Meta trastuzumab inghata wara t-tmiem ta' kimoterapija awżiljarja, kienet osservata insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA klassi III-IV f'0.6 % tal-pazjenti fil-grupp ta' sena wara segwitu medjan ta' 12-il xahar. Fi studju BO16348, wara segwitu medjan ta' 8 snin l-inċidenza ta' CHF severa (NYHA klassi III u IV) fil-grupp ta' kura b'trastuzumab għal sena waħda kienet ta' 0.8 %, u r-rata ta' disfunzjoni 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' ≥ 50 % wara l-avveniment) kienet evidenti għal 71.4 % tal-pazjenti kkurati b'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 seħhew wara li ntemm trastuzumab.

Fl-istudji pivali dwar metastasi b'trastuzumab fil-vini, l-inċidenza ta' disfunzjoni kardijaka varjat bejn 9 % u 12 % meta dan kien ikkombinat ma' paclitaxel meta mqabbla ma' 1 % - 4 % għal paclitaxel waħdu. Għall-monoterapija, ir-rata kienet ta' 6 % - 9 %. L-ogħla rata ta' disfunzjoni kardijaka dehret f'pazjenti li kienu qed jirċievu trastuzumab flimkien ma' anthracycline/cyclophosphamide (27 %), u kienet ogħla b'mod sinifikanti milli għal anthracycline/cyclophosphamide waħedhom (7 % - 10 %). Fi studju sussegwenti b'sorveljanza prospettiva tal-funzjoni kardijaka, l-inċidenza ta' CHF sintomatika kienet ta' 2.2 % f'pazjenti li rċewew trastuzumab u docetaxel, meta mqabbel ma' 0 % fil-pazjenti li rċewew docetaxel waħdu. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (79 %) li żviluppaw disfunzjoni kardijaka f'dawn l-istudji kellhom titjib wara li rċewew kura standard għal CHF.

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

Huwa stmat li madwar 40 % tal-pazjenti kkurati b'trastuzumab ikollhom xi forma ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni. Madankollu, il-maġġoranza tar-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma ta' intensità ħafifa sa moderata (sistema ta' gradazzjoni NCI-CTC) u għandhom tendenza li jseħhu aktar kmieni waqt il-kura, jiġifieri waqt l-ewwel, it-tieni u t-tielet infużjoni, u jonqsu fil-frekwenza waqt infużjonijiet ta' wara. Ir-reazzjonijiet jinkludu, sirdat, deni, qtugħ ta' nifs, pressjoni baxxa, tħarhir, bronkospazmu, takikardija, saturazzjoni ta' ossiġnu mnaqqa, distress respiratorju, raxx, tqalligħ, 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-ġbir tad-dejta u jekk trastuzumab inghatax flimkien ma' kimoterapija jew bħala monoterapija.

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

Reazzjonijiet anafilattojdi kienu osservati f'każijiet iżolati.

Tossiċità ematoloġika

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

Avvenimenti pulmonari

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

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

Immunogeniċità

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

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu 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 studji kliniċi fil-bnedmin. Dożi singoli ta' trastuzumab waħdu ta' aktar minn 10 mg/kg ma kinux mogħtija fi studji kliniċi; doża ta' manteniment ta' 10 mg/kg q3w wara doża oġġla tal-bidu ta' 8 mg/kg ġiet studjata fi studju kliniku b'pazjenti b'MGC. Dożi sa dan il-livell kienu tollerati tajjeb.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L01FD01

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Trastuzumab jehel b'affinità u speċifiċità għolja mas-sotto-dominju IV, reġjun juxta-membranu tad- dominju ekstraċellulari ta' HER2. Twaħħil ta' trastuzumab ma' HER2 jinibixxi sinjali ta' HER2 indipendenti mil-ligand u jipprevjeni l-qsim proteolitiku tad-dominju ekstraċellulari tiegħu, mekkaniżmu ta' attivazzjoni ta' HER2. Bħala riżultat, trastuzumab intwera, kemm f'analizi *in vitro*

kif ukoll fl-annimali, li jimpedixxi l-proliferazzjoni ta' ċelluli umani tat-tumur li jagħmlu ammont eċċessiv ta' HER2. Barra minn hekk, trastuzumab huwa medjatur qawwi ta' ċitotossicità medjata miċ- ċelluli dipendenti minn antikorpi (ADCC – *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). *In vitro*, ADCC medjata minn trastuzumab intweriet li taħdem bi preferenza fuq ċelluli tal-kanċer li jagħmlu ammont eċċessiv ta' HER2 meta mqabbla ma' ċelluli tal-kanċer li ma jagħmlux ammont eċċessiv ta' HER2.

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

Osservazzjoni ta' espressjoni żejda ta' HER2 jew amplifikazzjoni tal-ġene HER2 f'kanċer fis-sider

Trastuzumab għandu jintuża biss f'pazjenti li t-tumuri tagħhom jagħmlu ammont żejjed ta' HER2 jew għandhom amplifikazzjoni tal-ġene HER2 kif determinat minn analiżi preċiżi u ġġustifikat. Espressjoni żejda ta' HER2 għandha tiġi osservata permezz ta' analiżi bbażata fuq IHC ta' blokki fissi tat-tumur (ara sezzjoni 4.4). Amplifikazzjoni tal-ġene HER2 għandha tiġi osservata permezz ta' FISH jew CISH ta' blokki fissi tat-tumur. Il-pazjenti huma eliġibbli għall-kura b'trastuzumab jekk juru espressjoni żejda qawwija ta' HER2 kif deskritt b'punteġġ ta' 3+ b'IHC jew riżultat FISH jew CISH pożittiv.

Sabiex jiġu żgurati riżultati eżatti u riproducibbli, l-ittestjar għandu jsir f'laboratorju speċjalizzat, li jista' jassigura validazzjoni tal-proċeduri ta' ttestjar.

Is-sistema ta' punteġġ rakkomandata għall-valutazzjoni tad-dehra tat-tbajja (*staining patterns*) ta' IHC hija kif imniżżel f'Tabella 2:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

B'mod ġenerali, SISH jew FISH huwa kkunsidrat pożittiv jekk il-proporzjon tan-numru tal-kopji tal- 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 studji kliniċi bħala monoterapija għall-pazjenti b'MBC li għandhom tumuri b'espressjoni żejda ta' HER2 u li hadimx fuqhom kors wiehed jew aktar ta' kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom (trastuzumab waħdu).

Trastuzumab kien użat ukoll flimkien ma' paclitaxel jew docetaxel għall-kura ta' pazjenti li ma rċevewx kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom. Pazjenti li qabel kienu rċevew kimoterapija awżiljarja bbażata fuq anthracycline kienu kkurati b'paclitaxel (175 mg/m² mogħti bħala infużjoni fuq medda ta' 3 sigħat) bi jew mingħajr trastuzumab. Fl-istudju piviali ta' docetaxel (100 mg/m² mogħti bħala infużjoni fuq medda ta' siegħa) bi jew mingħajr trastuzumab, 60 % tal-pazjenti kienu rċevew kimoterapija awżiljarja bbażata fuq anthracycline minn qabel. Il-pazjenti kienu kkurati b'trastuzumab sal-progressjoni tal-marda.

L-effikaċja ta' trastuzumab flimkien ma' paclitaxel f'pazjenti li ma rċevewx anthracyclines awżiljarji minn qabel ma 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- istudji kliniċi piviali ta' trastuzumab bħala monoterapija u ta' trastuzumab flimkien ma' paclitaxel għamel użu minn metodu immunoistokimiku ta' tbajja għal HER2 ta' materjal fiss minn tumuri tas-sider bl- użu tal-antikorpi monoklonali tal-ġurdien CB11 u 4D5. Dawn it-tessuti kienu fissi fil-formalina jew fis-sustanza fissattiva ta' Bouin. Dan l-analiżi investigattiv tal-istudju kliniku li twettaq f'laboratorju ċentrali għamel użu minn skala ta' 0 sa 3+. Kienu inkluzi pazjenti kklassifikati bħala b'tebgħat 2+ jew 3+, waqt li dawk b'tebgħat 0 jew 1+ kienu esklużi. Aktar minn 70 % tal-pazjenti rreġistrati wrew espressjoni żejda ta' 3+. Id-dejta tindika li effetti tajbin kienu akbar fost dawk il-pazjenti b'livelli oġhla ta' espressjoni żejda ta' HER2 (3+).

Immunoistokimika kienet il-metodu prinċipali tat-test użat biex tiġi determinata l-pożittività ta' HER2 fl-istudju piviali ta' docetaxel, bi jew mingħajr trastuzumab. Minnoranza ta' pazjenti ġew ittestjati bl- użu ta' FISH. F'dan l-istudju, 87 % tal-pazjenti li daħlu kellhom marda li kienet IHC3+, u 95 % tal-pazjenti li daħlu kellhom marda li kienet IHC3+ u/jew pożittiva skont FISH.

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

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

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

Parametru	Monoterapija	Terapija kombinata			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab ma' paclitaxel ² N = 68	Paclitaxel ² N = 77	Trastuzumab ma' docetaxel ³ N = 92	Docetaxel ³ N = 94
Rata ta' respons (CI ta' 95 %)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50 - 71)	34 % (25 - 45)
Tul medjan tar- rispons (xhur) (CI ta' 95 %)	9.1 (5.6 - 10.3)	8.3 (7.3 - 8.8)	4.6 (3.7 - 7.4)	11.7 (9.3 - 15.0)	5.7 (4.6 - 7.6)

Parametru	Monoterapija	Terapija kombinata			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab ma' paclitaxel ² N = 68	Paclitaxel ² N = 77	Trastuzumab ma' docetaxel ³ N = 92	Docetaxel ³ N = 94
TTP medjan (xhur) (CI ta' 95 %)	3.2 (2.6 - 3.5)	7.1 (6.2 - 12.0)	3.0 (2.0 - 4.4)	11.7 (9.2 - 13.5)	6.1 (5.4 - 7.2)
Sopravivenza medjana (xhur) (CI ta' 95 %)	16.4 (12.3 - ne)	24.8 (18.6 - 33.7)	17.9 (11.2 - 23.8)	31.2 (27.3 - 40.8)	22.74 (19.1 - 30.8)

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

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

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

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

Kura kombinata b' trastuzumab u anastrozole

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

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

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

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

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

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

1 Studju WO16229: doża oghla tal-bidu ta' 8 mg/kg, segwita minn kors ta' 6 mg/kg kull 3 ġimgħat

2 Studju MO16982: doża oghla 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 kkurati bil- kombinazzjoni ta' trastuzumab u paclitaxel, meta mqabbel ma' paclitaxel wahdu (21.8 % kontra 45.7 %, $p = 0.004$). Numru akbar ta' pazjenti kkurati b' trastuzumab u paclitaxel kellhom progressjoni fis-sistema nervuża ċentrali minn dawk ikkurati b' paclitaxel wahdu (12.6 % kontra 6.5 %, $p = 0.377$).

Kanċer bikri tas-sider (ambjent awżiljarju)

EBC huwa definit bhala karċinoma primarja, invasiva, mhix metastatika tas-sider. Fl- ambjent ta' trattament awżiljarju, trastuzumab kien investigat f' 4 studji kbar, b' aktar minn ċentru wiehed u randomised:

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

Fl-istudju HERA EBC 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 bhala 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 daqs tat-tumur ta' > 2 ċm, irrispettivament mill-istat tal-ormoni).

Fl-istudju BCIRG 006, EBC pożittiv għal HER2 kien definit bhala pożittiv għall-glandoli limfatiċi jew pazjenti negattivi għall-glandoli b' riskju għoli bl-ebda (pN0) involviment tal-glandoli limfatiċi, u mill- inqas wiehed mill-fatturi li ġejjin: daqs tat-tumur akbar minn 2 ċm, negattivi għar-riċetturi tal-oestrogen u riċetturi tal-progesterone, grad istologiku u/jew nukleari ta' 2- 3, jew età ta' < 35 sena).

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-istudju 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	

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 ma terġa toħroġ il-marda				
- Numru ta' pazjenti bl- avveniment	208 (12.3 %)	113 (6.7 %)	506 (29.8 %)	399 (23.4 %)
- Numru ta' pazjenti mingħajr l-avveniment	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	

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

**Analizi finali (inkluż 22azar-over ta' 52 % tal-pazjenti mill-grupp ta' osservazzjoni għal trastuzumab)

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

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-analizi interim tal-effikaċja qasmu l-konfin statistiku speċifikat minn qabel tal-protokoll għat-tqabbil ta' sena waħda ta' trastuzumab kontra osservazzjoni. Wara segwitu medjan ta' 12-il xahar, il-proporzjon ta' periklu (HR – *hazard ratio*) għas-sopravivenza mingħajr il- marda (DFS – *disease free survival*) kien ta' 0.54 (CI ta' 95 % 0.44, 0.67) li huwa definit bħala benefiċċju assolut, f' termini ta' rata ta' sopravivenza mingħajr il-marda ta' sentejn, ta' 7.6 punti perċentwali (85.8 % kontra 78.2 %) favur il-grupp ikkurat b' trastuzumab.

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

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

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

Doxorubicin u cyclophosphamide ingħataw flimkien kif ġej:

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

Paclitaxel, flimkien ma' trastuzumab, ingħat kif ġej:

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

Jew

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

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-analizi kongunta tal-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831 fil-hin tal-analizi definittiva ta' DFS* huma miġbura fil-qosor f'Tabella 7. It-tul medjan ta' segwitu kien ta' 1.8 snin għall-pazjenti fil-grupp ta' AC→P u ta' sentejn għall-pazjenti fil-grupp ta' AC→PH.

Tabella 7: Sommarju ta' riżultati tal-effikaċja mill-analizi kongunta tal-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831 fil-hin tal-analizi 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). Kura b'AC→PH irriżultat f'titjib statistikament sinifikanti f'OS meta mqabbel ma' AC→P (HR stratifikat = 0.64; CI ta' 95 % [0.55, 0.74]; valur p log-rank < 0.0001). Wara 8 snin, ir-rata ta' sopravivenza kienet stmata bħala 86.9 % fil-grupp ta' AC→PH u 79.4 % fil-grupp ta' AC→P, benefiċċju assolut ta' 7.4 % (CI ta' 95 % 4.9 %, 10.0 %).

Ir-rizultati finali ta' OS mill-analizi kongunta tal-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831 huma miġbura fil-qosor f' Tabella 8 taht:

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

Parametru	AC→P (N = 2 032)	AC→PH (N = 2 031)	Valur p kontra AC→P	Proporzjon ta' periklu kontra AC→P (CI ta' 95 %)
Mewt (avveniment ta' OS): Numru ta' pazjenti bl-avveniment (%)	418 (20.6 %)	289 (14.2 %)	< 0.0001	0.64 (0.55, 0.74)

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

Analizi ta' DFS twettqet ukoll fl-analizi finali ta' OS mill-analizi kongunta tal-istudji NSABP B-31 u NCCTG N9831. Ir-rizultati aġġornati tal-analizi ta' DFS (HR stratifikat = 0.61; CI ta' 95 % [0.54, 0.69]) urew benefiċċju ta' DFS simili meta mqabbla mal-analizi primarja definittiva ta' DFS, minkejja li 24.8 % tal-pazjenti fil-grupp ta' AC→P qalbu biex jirċievu trastuzumab. Wara 8 snin, ir-rata ta' sopravivenza mingħajr marda kienet stmata bħala 77.2 % (CI ta' 95 %: 75.4, 79.1) fil-grupp ta' AC→PH, benefiċċju assolut ta' 11.8 % meta mqabbel mal-grupp ta' AC→P.

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

Docetaxel inġhata kif ġej:

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

jew

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

li kien segwit minn:

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

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

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

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

Parametru	AC→D (n = 1 073)	AC→DH (n = 1 074)	Proporzjon ta' Periklu kontra AC→D (CI ta' 95 %) valur p
Sopravivenza mingħajr marda Numru ta' pazjenti bl-avveniment	195	134	0.61 (0.49, 0.77) p < 0.0001

Parametru	AC→D (n = 1 073)	AC→DH (n = 1 074)	Proporzjon ta' Periklu kontra AC→D (CI ta' 95 %) valur p
Metastasi Numru ta' pazjenti bl-avveniment	144	95	0.59 (0.46, 0.77) p < 0.0001
Mewt (avveniment OS): Numru ta' pazjenti bl-avveniment	80	49	0.58 (0.40, 0.83) p = 0.0024

AC→D = doxorubicin flimkien ma' cyclophosphamide, segwit minn docetaxel;

AC→DH = doxorubicin

flimkien ma' cyclophosphamide, segwit minn docetaxel flimkien ma' trastuzumab; CI = intervall ta' kunfidenza

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

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

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

Fl-istudju BCIRG 006 għall-punt finali primarju, DFS, il-proporzjon ta' periklu 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' hila Karnofsky ta' ≤ 90 (80 jew 90). Ma kien innutat l-ebda benefiċċju ta' DFS 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 analizi esploratorja post-hoc fuq is-settijiet ta' dejta mill-analizi kongunta (JA – *joint analysis*) tal-istudji kliniċi NSABP B-31/NCCTG N9831* u BCIRG006 li jikkombinaw avvenimenti ta' DFS u avvenimenti sintomatiċi tal-qalb li huma miġbura fil-qosor f'Tabella 11:

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

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

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

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

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

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

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

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

li kien segwit minn

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

li kien segwit minn

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

li kien segwit wara l-kirurgija minn

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

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

Tabella 12 Riżultati tal-effikaċja minn MO16432

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

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

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

Kanċer metastatiku tal-istonku

Trastuzumab kien investigat fi studju wieħed randomised, open-label, ta' fazi III, ToGA (BO18255) flimkien ma' kimoterapija mqabbel ma' kimoterapija waħedha.

Kimoterapija ingħatat kif ġej:

- capecitabine – 1 000 mg/m² orali darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata kull 3 ġimghat għal 6 ċikli (fil-ghaxija tal-ewwel ġurnata sa fil-ghodu ta' ġurnata 15 ta' kull ċiklu)

jew

- 5-fluorouracil fil-vini - 800 mg/m²/jum bħala infużjoni kontinwa fil-vini fuq 5 ijiem, mogħtija kull 3 ġimghat għal 6 ċikli (granet 1 sa 5 ta' kull ċiklu)

It-tnejn ingħataw ma':

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

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

Tabella 13 Riżultati tal-effikaċja minn BO18225

Parametru	FP N = 290	FP +H N = 294	HR (95 % CI)	Valur p
Sopravivenza globali, xhur medjana	11.1	13.8	0.74 (0.60-0.91)	0.0046
Sopravivenza mingħajr progressjoni, xhur medjana	5.5	6.7	0.71 (0.59-0.85)	0.0002

Parametru	FP N = 290	FP +H N = 294	HR (95 % CI)	Valur p
Żmien sal-progressjoni tal-marda, xhur medjana	5.6	7.1	0.70 (0.58-0.85)	0.0003
Rata ta' rispons globali, %	34.5 %	47.3 %	1.70 ^a (1.22, 2.38)	0.0017
Tul tar-rispons, xhur medjana	4.8	6.9	0.54 (0.40-0.73)	< -0.0001

FP + H: Fluoropyrimidine/cisplatin + trastuzumab

FP: Fluoropyrimidine/cisplatin

^a Proporzjon ta' periklu

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

Analiżi post-hoc ta' sottogrupperi tindika li effetti pożittivi tal-kura 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 is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta' 5.5 xhur kontra 7.6 xhur, HR 0.64 (CI ta' 95 % 0.51-0.79) għal FP kontra FP + H, rispettivament. Għas-sopravivenza globali, HR kien ta' 0.75 (CI ta' 95 % 0.51 - 1.11) fil-grupp ta' IHC 2+/FISH+ u HR kien ta' 0.58 (CI ta' 95 % 0.41 - 0.81) fil-grupp ta' IHC 3+/FISH+.

F'analizi esploratorja tas-sottogrupp li saret fl-istudju TOGA (BO18255) ma kien hemm l-ebda benefiċċju apparenti fuq is-sopravivenza globali biż-żieda ta' trastuzumab f'pazjenti b'marda ECOG PS 2 fil-linja bażi [HR 0.96 (CI ta' 95 % 0.51 - 1.79)], li ma tistax titkejjel [HR 1.78 (CI ta' 95 % 0.87 - 3.66)] u avanzata lokalment [HR 1.20 (CI ta' 95 % 0.29 - 4.97)].

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' trastuzumab kienet evalwata f'analizi ta' mudell tal-farmakokinetika tal- popolazzjoni bl-użu ta' dejta miġbura minn 1 582 individwu, fosthom pazjenti b'MBC, EBC, AGC jew tipi oħra ta' tumuri pożittivi għal HER2, u voluntiera f'saħħithom, fi 18-il studju ta' fażi I, II u III li kienu qed jirċievu trastuzumab fil-vini. Mudell ta' żewġ kompartmenti b'eliminazzjoni parallela lineari u mhux lineari mill-kompartiment ċentrali ddeskriva l-profil tal-koncentrazzjoni-hin ta' trastuzumab. Minhabba eliminazzjoni mhux lineari, it-tneħħija totali żdiedet b'koncentrazzjoni aktar baxxa. Għalhekk wieħed ma jistax jasal għall-valur kostanti tal-*half-life* ta' trastuzumab. $t_{1/2}$ tonqos b'koncentrazzjonijiet aktar baxxi fi hdan intervall ta' dożaġġ (ara Tabella 16). Pazjenti b'MBC u EBC kellhom parametri PK (eż. tneħħija (CL - *clearance*), volum tal-kompartiment ċentrali (V_c - *central compartment volume*)) u esponimenti fi stat fiss imbassa mill-popolazzjoni (C_{min} , C_{max} u AUC) simili. It-tneħħija lineari kienet ta' 0.136 L/jum għal MBC, 0.112 L/jum għal EBC u 0.176 L/jum għal AGC. Il-valuri tal-parametru ta' eliminazzjoni mhux lineari kienu ta' 8.81 mg/jum għar-rata massima ta' eliminazzjoni (V_{max} - *maximum elimination rate*) u ta' 8.92 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 Percentiles) u valuri tal-parametru PK f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti (C_{max} u C_{min}) għall-pazjenti b'MBC, EBC u AGC ikkurati bil-korsijiet ta' dożaġġ q1w u q3w approvati huma murija fit-Tabella 14 (ċiklu 1), Tabella 15 (stat fiss), u Tabella 16 (parametri PK).

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

Kors	Tip ta' tumor primarju	N	$C_{min,ss}$ * (µg/mL)	$C_{max,ss}$ ** (µg/mL)	$AUC_{ss, 0-21jum}$ (µg.jum/mL)	Żmien sa stat fiss*** (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 (1 332 - 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 fil-vini f'pazjenti b'MBC, EBC u AGC

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

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)
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 fil-vini bl-użu tal-mudell PK tal-popolazzjoni. Ir-riżultati ta' dawn is-simulazzjonijiet jindikaw li mill-inqas 95 % tal-pazjenti se jilhqqu konċentrazzjonijiet li huma $< 1 \mu\text{g/mL}$ (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 issuġġeriet li pazjenti b'livell oġhla 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 ta' transaminase ossalo-aċetika/aspartate aminotransferase fis-serum (SGOT/AST, *serum glutamic oxaloacetic transaminase/aspartate aminotransferase*); 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' dawk f'pazjenti b'MBC u EBC u ma kien osservat l-ebda impatt evidenti fuq it-tneħħija ta' trastuzumab.

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

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effett tossiku akut jew relatat ma' 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 mhux ġenotossiku. Studju dwar trehalose, eċċipjent maġġuri fil-formulazzjoni, ma wera l-ebda tossiċità.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibiltajiet

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

Il-prodott mediċinali m'għandux jiġi dilwit b'soluzzjonijiet tal-glukosju 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 għall-injezzjonijiet sterili, l-istabbiltà kimika u fiżika tas-soluzzjoni rikostitwita għet murija għal 7 ijiem f' temperatura ta' 2 °C – 8 °C.

Wara dilwizzjoni asettika f' boroż tal-polyvinylchloride, polyethylene jew polypropylene li fihom soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride, l-istabbiltà kimika u fiżika ta' Herwenda għet murija għal perjodu sa 33 jum f' temperatura ta' 2 °C – 8 °C, u sussegwentement għal 48 siegħa f' temperaturi li ma jaqbzux 30 °C.

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Kunjett ta' 20 mL magħmul minn ħġieġ ċar tip I b'tapp tal-gomma butyl miksi bi fluoropolymer u b'siġill tal-aluminju b'għatu flip-off li fih 150 mg ta' trastuzumab.

Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

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

Preparazzjoni, immaniġġjar u hażna asettici

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

- titwettaq taht kondizzjonijiet asettici minn ħaddiema mharrġa skont ir-regoli ta' Prattika tajba b'mod speċjali fir-rigward tal-preparazzjoni asettika tal-prodotti parenterali.
- tiġi ppreparata f' kabinett ta' fluss laminari jew armarju tas-sigurtà bijoloġika bl-użu tal-prekawzjonijiet standard għall-immaniġġjar sikur ta' sustanzi għall-użu fil-vini.

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

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

Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-friza.

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

Dan jagħti 7.4 mL ta' soluzzjoni għall-użu ta' darba, li fiha madwar 21 mg/mL ta' trastuzumab, b'pH ta' madwar 6.0. Volum ta' 4 % aktar jiżgura li d-doża mmarkata ta' 150 mg tkun tista' tittella' minn kull kunjett.

Struzzjonijiet għar-rikostituzzjoni asettika

- 1) Permezz ta' siringa sterili, injetta bil-mod 7.2 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet sterili fil-kunjett li fih it- trab lajofilizzat ta' Herwenda, billi timmira l-fluss got-trab lajofilizzat.
- 2) Dawwar il-kunjett bil-mod biex tgħin fir-rikostituzzjoni. THAWWADX.

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

Instruzzjonijiet għad-dilwizzjoni asettika tas-soluzzjoni rikostitwita

Ikkalkula l-volum ta' soluzzjoni meħtieġ:

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

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

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

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

L-ammont xieraq ta' soluzzjoni għandu jittella' mill-kunjett bl-użu ta' labra u siringa sterili u jizdied ma' borża tal-infużjoni li fiha 250 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni 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' taht fuq sabiex tithallat is-soluzzjoni filwaqt li jiġi evitat li tiffirma r-ragħwa.

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

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

Herwenda huwa għal użu ta' darba biss, peress li l-prodott mediċinali ma fih l-ebda preservattiv. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7 DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
L-Awstrija

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

EU/1/23/1762/001

9 DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10 DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

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

EirGenix, Inc.
Zhubei Facility
No. 168, Sec. 1, Shengyi Rd., Zhubei City
Hsinchu County, 30261
It-Tajwan, R.O.C.

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanja

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
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

Kunnett wiehed ta' trab fih 150 mg trastuzumab.

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

trab għal konċentrat

Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg.

Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6520 Kundl
L-Awstrija

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

EU/1/23/1762/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Herwenda 150 mg trab għal konċentrat
trastuzumab
Użu IV wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

6. OHRAJN

PC

Informazzjoni li għandha tidher fuq l-istiker li titqaxxar

Herwenda 150 mg
trastuzumab
PC
EXP
Lot

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

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

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Herwenda u għalxiex jintuża

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Herwenda

Tużax Herwenda:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

Testijiet tal-qalb

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

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

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

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Herwenda

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

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

Tqala

- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tieghek qabel tieħu din il-mediċina.
- Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura b'Herwenda u għal mill-inqas 7 xhur wara li tkun spiċċat il-kura.
- It-tabib tieghek se jagħtik parir dwar ir-riskji u l-benefiċċji li tieħu Herwenda waqt it-tqala. F'każijiet rari, tnaqqis fl-ammont ta' fluwidu (amnijotiku) ta' madwar it-tarbija li qed jiżviluppa fil-ġuf kien osservat f'nisa tqal li qed jieħdu trastuzumab. Din il-kondizzjoni tista' tkun ta' ħsara għat-tarbija tieghek li għada fil-ġuf u kienet assoċjata ma' pulmuni li ma jiżviluppawx b'mod komplut li twassal għal mewt tal-fetu.

Treddigh

Treddghax lit-tarbija tiegħek matul it-terapija b'Herwenda u għal 7 xhur wara l-aħħar doża ta' Herwenda press li Herwenda jista' jgħaddi għat-tarbija tiegħek permezz tal-halib tas-sider tiegħek.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Herwenda fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif jinghata Herwenda

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

Il-formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' Herwenda mhix għall-użu taht il-gilda u għandha tinghata bħala infużjoni fil-vini biss.

Herwenda jinghata bħala infużjoni fil-vini ("drip") direttament fil-vini tiegħek. L-ewwel doża tal-kura tiegħek tinghata fuq medda ta' 90 minuta u waqt li qed tinghata se tiġi ssorveljat minn professjonist fil-kura tas-saħħa, f'każ li jkollok xi effetti sekondarji. Jekk l- ewwel doża tkun ittollerata sew, id-doži ta' wara jistgħu jinghataw fuq perjodu ta' 30 minuta (ara sezzjoni 2 taht "Twissijiet u prekawzjonijiet"). In-numru ta' infużjonijiet li tirċievi jiddependu fuq kif tirrispondi għall-kura. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

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

Biex jiġu evitati zbalji fl-għoti tal-mediċina huwa importanti li t-tikketti tal-kunjett jiġu ċċekkjati biex jiġi żgurat li l-mediċina li qed tiġi ppreparata u mogħtija hija Herwenda (trastuzumab) u mhux xi prodott ieħor li fih trastuzumab (eż. trastuzumab emtansine jew trastuzumab deruxtecan).

Jekk tieqaf tuża Herwenda

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

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Uħud minn dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jistgħu jwasslu għal dħul l-isptar.

Waqt infużjoni ta' Herwenda, jistgħu jseħhu tertir, deni u sintomi oħra li jixbħu l-influwenza. Dawn huma komuni hafna (jistgħu jaffettaw aktar minn persuna waħda minn kull 10). Sintomi oħra relatati mal-infużjoni huma: tħossok 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- wiçç u x-xufftejn, raxx u tħossok għajjen/a. Xi wħud minn dawn is-sintomi jistgħu jkunu serji u xi pazjenti mietu (ara sezzjoni 2 taħt "Twissijiet u prekawzjonijiet").

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

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

Effetti sekondarji serji

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

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

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

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

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

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

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

- uġiġh fil-muskoli
- konguntivite
- għajnejn idemmġhu
- fsada mill-immieher
- immieher inixxi
- telf ta' xagħar
- roġħda
- fwawar
- sturdament
- disturbi fid-dwiefer
- telf ta' piż
- telf ta' aptit
- diffikultà biex torqod (insomnija)
- bidla fit-togħma
- għadd ta' plejtlits baxx
- tbengil
- nuqqas ta' sensazzjoni jew tnefnim fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn, li xi drabi jistgħu jimxu
- għall-kumplement tad-driegħ jew tar-riġel
- ħmura, nefha jew feriti f'ħalqek u/jew grizmejk
- uġiġh, nefha, ħmura jew tnefnim tal-idejn u/jew saqajn
- qtuġħ ta' nifs
- uġiġh ta' ras
- sogħla
- rimettar
- dardir

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda 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
- zjienda fit-ton jew tensjoni tal-muskoli (ipertonija)
- uġiġh fid-dirġħajn u/jew fir-riġlejn
- raxx bil-ħakk
- ngħas (ħedla ta' ngħas)
- murliti
- ħakk
- ħalq u ġilda xotti
- għajnejn jinħassu xotti
- għaraq
- thossok dgħajjef u mhux f'sikktek
- ansjetà
- depressjoni
- azzma
- infezzjoni fil-pulmun
- disturbi fil-pulmun
- uġiġh ta' dahar
- uġiġh fl-ghonq
- uġiġh fl-ghadam
- akne
- buġħawwieġ fis-saqajn

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- telf ta' smigh
- raxx bil-ponot
- tharhir
- infjammazzjoni jew ċikatriċi fil-pulmun

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000):

- suffejra
- reazzjonijiet anafilattiċi

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-dejta 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 hafna ta' ossiġnu fid-demem
- diffikultà biex tieħu nifs meta mindud
- ħsara fil-fwied
- nefha fil-wiċċ, xufftejn u griżmejn
- insuffiċjenza tal-kliewi
- livelli baxxi hafna ta' fluwidu madwar it-tarbija fil-ġuf
- il-pulmuni tat-tarbija ma jiżviluppawx fil-ġuf
- il-kliewi tat-tarbija jiżviluppaw b'mod mhux normali fil-ġuf

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Herwenda

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa ta' barra u fuq it- tikketta tal-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix- xahar.

Aħzen fi frigg (2 °C – 8 °C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Soluzzjonijiet għall-infużjoni għandhom jintużaw immedjatament wara d-dilwazzjoni. Jekk ma jintużawx immedjatament, iż-żmien u l-kondizzjonijiet ta' hażna qabel l-użu u ta' kemm idumu tajbin għall-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużahom, u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C. Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-friża.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi frak jew bidla fil-kulur qabel l-għoti.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Herwenda

- Is-sustanza attiva hi trastuzumab. Kull kunjett fih 150 mg trastuzumab li għandu jiġi mdewweb f'7.2 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet. Is-soluzzjoni li tirriżulta fiha madwar 21 mg/mL trastuzumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, α,α -trehalose dihydrate, polysorbate 20 (E 432).

Kif jidher Herwenda u l-kontenut tal-pakkett

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
L-Awstrija

II-Manifattur

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

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

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

Herwenda huwa pprovdut f'kunjetti sterili, mingħajr preservattivi, mhux piroġeniċi, li jintużaw darba 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 Herwenda (trastuzumab) u mhux xi prodott ieħor li fih trastuzumab (eż. trastuzumab emtansine jew trastuzumab deruxtecán).

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

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

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

Wara dilwizzjoni asettika f'boroż tal-polyvinylchloride, polyethylene jew polypropylene li fihom soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride, l-istabbiltà kimika u fiżika ta' Herwenda ġiet murija għal perjodu sa 33 jum f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C, u sussegwentement għal 48 siegħa f'temperaturi li ma jaqbzux 30 °C.

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

Preparazzjoni, immaniġġjar u hażna asettiċi

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

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

Kull kunjett ta' Herwenda huwa rikostitwit b'7.2 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet sterili (mhux fornut). L-użu ta' solventi oħra għar-rikostituzzjoni għandu jiġi evitat. Dan jagħti 7.4 mL ta' soluzzjoni għal doża waħda biss, li fih madwar 21 mg/mL ta' trastuzumab. Volum ta' 4 % aktar jiżgura li d-doża fuq it-tikketta ta' 150 mg tkun tista' tittieħed minn kull kunjett.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni asettika

Herwenda għandu jiġi mmaniġġat b'attenzjoni waqt ir-rikostituzzjoni. Ragħwa eċċessiva waqt ir-rikostituzzjoni jew tahwid tas-soluzzjoni rikostitwita jistgħu jikkawżaw problemi bl-ammont ta' Herwenda li jista' jittella' mill-kunjett.

- 1) Permezz ta' siringa sterili, injetta bil-mod 7.2 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet fil-kunjett li fih Herwenda lajofilizzat, billi timmira l-fluss għal fuq it-trab lajofilizzat.
- 2) Dawwar il-kunjett bil-mod sabiex tgħin fir-rikostituzzjoni. THAWWADX.

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

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni asettika tas-soluzzjoni rikostitwita

Ikkalkula l-volum ta' soluzzjoni meħtieġa:

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

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

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

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

L-ammont xieraq ta' soluzzjoni għandu jittella' mill-kunjett bl-użu ta' labra u siringa sterili u jizdied ma' borża tal-infużjoni magħmula minn polyvinylchloride, polyethylene jew polypropylene li jkun fiha 250 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride. Tużax ma' soluzzjonijiet li fihom il-glukożju. Il-borża għandha tinqaleb bil-mod rasha 'l isfel sabiex tithallat is-soluzzjoni filwaqt li tiġi evitata r-ragħwa.

Soluzzjonijiet parenterali għandhom jiġu spezzjonati għal frak viżibbli u tibdil fil-kulur qabel ma jingħataw lill-pazjent.