

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dazublys 150 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο περιέχει 150 mg τραστοζουμάμπης, ενός εξανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος IgG1, το οποίο παράγεται από καλλιέργεια κυτταρικού εναιωρήματος θηλαστικού (Ωοθήκη Κινεζικού Κρικητού) και καθαρίζεται μέσω χρωματογραφίας συγγένειας και χρωματογραφίας ανταλλαγής ιόντων που περιλαμβάνουν ειδικές μεθόδους αδρανοποίησης και αφαίρεσης ιών.

Το ανασυσταθέν διάλυμα Dazublys περιέχει 21 mg/mL τραστοζουμάμπη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).

Λευκή προς ελαφρώς κίτρινη λυόφιλη σκόνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρκίνος μαστού

Μεταστατικός καρκίνος μαστού

Το Dazublys ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού (MKM).

- ως μονοθεραπεία για τους ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον δύο χημειοθεραπευτικά σχήματα για τη μεταστατική τους νόσο. Η προηγούμενη χημειοθεραπεία θα πρέπει να έχει συμπεριλάβει τουλάχιστον μια ανθρακυκλίνη και μια ταξάνη, εκτός αν οι ασθενείς είναι ακατάλληλοι για αυτές τις αγωγές. Οι θετικοί για ορμονικούς υποδοχείς ασθενείς θα πρέπει επίσης να έχουν αποτύχει στην ορμονική θεραπεία, εκτός αν οι ασθενείς είναι ακατάλληλοι για αυτές τις αγωγές.
- σε συνδυασμό με πακλιταξέλη για τη θεραπεία των ασθενών που δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία για τη μεταστατική τους νόσο και για τους οποίους μια ανθρακυκλίνη δεν είναι κατάλληλη.
- σε συνδυασμό με δοσεταξέλη για τη θεραπεία των ασθενών που δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία για τη μεταστατική τους νόσο.
- σε συνδυασμό με έναν αναστολέα αρωματάσης για τη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών

ασθενών με MKM θετικό στους ορμονικούς υποδοχείς, που δεν έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία με τραστοζουμάμπη.

Πρώιμος καρκίνος μαστού

Το Dazublys ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με HER2 θετικό πρώιμο καρκίνο μαστού (ΠΚΜ) με:

- μετά από χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία (εισαγωγική ή επικουρική) και ακτινοθεραπεία (εφόσον έχει εφαρμογή) (βλ. παράγραφο 5.1)
- μετά από επικουρική χημειοθεραπεία με δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη, σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή δοσεταξέλη.
- σε συνδυασμό με επικουρική χημειοθεραπεία που αποτελείται από δοσεταξέλη και καρβοπλατίνη.
- σε συνδυασμό με εισαγωγική χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από επικουρική θεραπεία Dazublys, για τοπικά προχωρημένη (συμπεριλαμβανομένης φλεγμονώδους) νόσο ή για όγκους > 2 cm σε διάμετρο (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1)

Το Dazublys θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με μεταστατικό ή πρώιμο καρκίνο μαστού οι όγκοι των οποίων είτε υπερεκφράζουν το HER2 ή έχουν ενίσχυση γονιδίου HER2, όπως προσδιορίζεται από επακριβή και επικυρωμένη δοκιμασία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Μεταστατικός γαστρικός καρκίνος

Το Dazublys σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη ή 5-φθοριοουρακίλη και σισπλατίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με HER2 θετικό μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του στομάχου ή γαστροοισοφαγικής συμβολής, που δεν έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε αντικαρκινική θεραπεία για τη μεταστατική τους νόσο.

Το Dazublys θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με μεταστατικό γαστρικό καρκίνο (ΜΓΚ) των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν το HER2 όπως ορίζεται με IHC2+ και με επιβεβαιωτικό αποτέλεσμα με SISH ή FISH, ή με ένα IHC3+ αποτέλεσμα. Πρέπει να χρησιμοποιούνται επακριβείς και επικυρωμένες μέθοδοι δοκιμών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ο έλεγχος του HER2 είναι απαραίτητος πριν την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Η θεραπεία με τραστοζουμάμπη θα πρέπει να ξεκινά μόνο από ιατρό έμπειρο στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4) και πρέπει να χορηγείται μόνο από επαγγελματία υγείας.

Το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης Dazublys δεν προορίζεται για υποδόρια χορήγηση και θα πρέπει να χορηγείται μόνο με ενδοφλέβια έγχυση.

Εάν απαιτείται εναλλακτική οδός χορήγησης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλα προϊόντα τραστοζουμάμπης που να προσφέρουν αυτή την επιλογή.

Προκειμένου να αποφευχθεί η λανθασμένη χορήγηση φαρμάκων, είναι σημαντικό να ελέγχονται οι ετικέτες των φιαλιδίων για να διασφαλιστεί ότι το φαρμακευτικό προϊόν που προετοιμάζεται και χορηγείται είναι το Dazublys (τραστοζουμάμπη) και όχι άλλο προϊόν που περιέχει τραστοζουμάμπη (π.χ. τραστοζουμάμπη εμτανσίνη ή τραστοζουμάμπη δερουξετεκάνη).

Δοσολογία

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Πρόγραμμα τριών-εβδομάδων

Η συνιστώμενη αρχική δόση εφόδου είναι 8 mg/kg σωματικού βάρους. Η συνιστώμενη δόση συντήρησης σε διαστήματα των τριών εβδομάδων είναι 6 mg/kg σωματικού βάρους, ξεκινώντας τρεις εβδομάδες μετά τη δόση εφόδου.

Εβδομαδιαίο πρόγραμμα

Η συνιστώμενη αρχική δόση εφόδου με τραστοζουμάμπη είναι 4 mg/kg σωματικού βάρους. Η συνιστώμενη εβδομαδιαία δόση συντήρησης με τραστοζουμάμπη είναι 2 mg/kg σωματικού βάρους, ξεκινώντας μια εβδομάδα μετά τη δόση εφόδου.

Χορήγηση σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή δοσεταξέλη

Στις βασικές δοκιμές (H0648g, M77001), η πακλιταξέλη ή η δοσεταξέλη χορηγήθηκαν την επόμενη μέρα μετά την πρώτη δόση τραστοζουμάμπης (για τη δόση, βλ. την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για την πακλιταξέλη ή τη δοσεταξέλη) και αμέσως μετά τις επακόλουθες δόσεις της τραστοζουμάμπης εάν η προηγούμενη δόση της τραστοζουμάμπης ήταν καλά ανεκτή.

Χορήγηση σε συνδυασμό με έναν αναστολέα αρωματάσης

Στην βασική δοκιμή (BO16216) η τραστοζουμάμπη και η αναστραζόλη χορηγήθηκαν από την ημέρα 1. Δεν υπήρχαν περιορισμοί στην σχετική επιλογή του χρόνου χορήγησης της τραστοζουμάμπης και της αναστραζόλης (για τη δόση, βλ. την ΠΧΠ για την αναστραζόλη ή για κάποιον άλλον αναστολέα αρωματάσης).

Πρώιμος καρκίνος του μαστού

Πρόγραμμα τριών-εβδομάδων και εβδομαδιαίο πρόγραμμα

Ως πρόγραμμα τριών εβδομάδων η συνιστώμενη αρχική δόση εφόδου με τραστοζουμάμπη είναι 8 mg/kg σωματικού βάρους. Η συνιστώμενη δόση συντήρησης με τραστοζουμάμπη σε διαστήματα των τριών-εβδομάδων είναι 6 mg/kg σωματικού βάρους, ξεκινώντας τρεις εβδομάδες μετά τη δόση εφόδου.

Ως εβδομαδιαίο πρόγραμμα (αρχική δόση εφόδου των 4 mg/kg, ακολουθούμενη από 2 mg/kg κάθε εβδομάδα) συγχρησιμοποιείται με πακλιταξέλη μετά από χημειοθεραπεία με δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη.

Βλ. παράγραφο 5.1 για τη δοσολογία χημειοθεραπείας συνδυασμού.

Μεταστατικός γαστρικός καρκίνος

Πρόγραμμα τριών-εβδομάδων

Η συνιστώμενη αρχική δόση εφόδου είναι 8 mg/kg σωματικού βάρους. Η συνιστώμενη δόση συντήρησης σε διαστήματα των τριών εβδομάδων είναι 6 mg/kg σωματικού βάρους, ξεκινώντας τρεις εβδομάδες μετά τη δόση εφόδου.

Καρκίνος μαστού και γαστρικός καρκίνος

Διάρκεια της θεραπείας

Οι ασθενείς με ΜΚΜ ή ΜΓΚ θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με τραστοζουμάμπη μέχρι την εξέλιξη της νόσου.

Οι ασθενείς με ΠΚΜ θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με τραστοζουμάμπη για 1 χρόνο ή έως

την υποτροπή της νόσου, οποιοδήποτε συμβεί πρώτο. Η επέκταση της θεραπείας στον ΠΚΜ πέραν του ενός έτους δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.1).

Μείωση της δόσης

Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών δεν πραγματοποιήθηκαν μειώσεις στη δόση της τραστουζουμάμπης. Κατά τη διάρκεια των περιόδων της μυελοκαταστολής η οποία οφείλεται στη χημειοθεραπεία και που είναι αναστρέψιμη, οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία, θα πρέπει όμως κατά το διάστημα αυτό να παρακολουθούνται προσεκτικά για επιπλοκές της ουδετεροπενίας. Για πληροφορίες σχετικά με τη μείωση ή την καθυστέρηση της δόσης, ανατρέξτε στην ΠΧΠ για την πακλιταξέλη, τη δοσεταξέλη ή για αναστολείς αρωματάσης.

Εάν το ποσοστό του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) μειωθεί κατά ≥ 10 μονάδες από την έναρξη της θεραπείας ΚΑΙ κάτω του 50%, η θεραπεία θα πρέπει να ανασταλεί και θα πρέπει να πραγματοποιηθεί επαναληπτική αξιολόγηση του LVEF εντός 3 εβδομάδων περίπου. Εάν το LVEF δεν έχει βελτιωθεί ή έχει μειωθεί περαιτέρω, ή εάν έχει εμφανιστεί συμπτωματική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη το ενδεχόμενο διακοπής της τραστουζουμάμπης, εκτός και εάν τα οφέλη για κάθε ασθενή ατομικά θεωρείται ότι υπερτερούν έναντι των κινδύνων. Όλοι αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται για εξέταση σε καρδιολόγο και να παρακολουθούνται.

Παραλειπόμενες δόσεις

Εάν ο ασθενής έχει παραλείψει μία δόση τραστουζουμάμπης για μία εβδομάδα ή λιγότερο, τότε η συνήθης δόση συντήρησης (εβδομαδιαίο σχήμα: 2 mg/kg, σχήμα τριών εβδομάδων: 6 mg/kg) θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό. Μην περιμένετε έως τον επόμενο προγραμματισμένο κύκλο. Οι επακόλουθες δόσεις συντήρησης θα πρέπει να χορηγούνται 7 ημέρες ή 21 ημέρες αργότερα ανάλογα με το αντίστοιχο σχήμα ανά μία ή τρεις εβδομάδες.

Εάν ο ασθενής έχει παραλείψει μία δόση τραστουζουμάμπης για περισσότερο από μία εβδομάδα, θα πρέπει να χορηγηθεί ξανά μία δόση εφόδου τραστουζουμάμπης σε διάστημα περίπου 90 λεπτών (εβδομαδιαίο σχήμα: 4 mg/kg, σχήμα τριών εβδομάδων: 8 mg/kg) το συντομότερο δυνατό. Οι επόμενες δόσεις συντήρησης τραστουζουμάμπης (εβδομαδιαίο σχήμα: 2 mg/kg, αγωγή τριών εβδομάδων 6 mg/kg αντίστοιχα) θα πρέπει να χορηγούνται 7 ημέρες ή 21 ημέρες αργότερα σύμφωνα με το εβδομαδιαίο ή τριεβδομαδιαίο πρόγραμμα αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές φαρμακοκινητικές μελέτες στους ηλικιωμένους και σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής επί του πληθυσμού, η ηλικία και η νεφρική δυσλειτουργία δεν φάνηκε να επηρεάζουν την κατανομή της τραστουζουμάμπης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση τραστουζουμάμπης στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Η δόση εφόδου της τραστουζουμάμπης πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 90 λεπτών. Να μην χορηγείται ως ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (push ή bolus). Η ενδοφλέβια έγχυση τραστουζουμάμπης θα πρέπει να χορηγείται από παρόχους υγειονομικής περίθαλψης οι οποίοι πρέπει να είναι προετοιμασμένοι να αντιμετωπίσουν την αναφυλαξία και θα πρέπει να έχουν διαθέσιμο ένα κουτί πρώτων βοηθειών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον έξι ώρες μετά την έναρξη της πρώτης έγχυσης και για δύο ώρες μετά την έναρξη των επακόλουθων εγχύσεων για συμπτώματα όπως πυρετός και ρίγη ή άλλα συμπτώματα σχετιζόμενα με την έγχυση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η διακοπή ή η μείωση του ρυθμού της έγχυσης μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο αυτών των συμπτωμάτων. Η έγχυση μπορεί να επαναληφθεί όταν τα συμπτώματα

υποχωρήσουν.

Εάν η αρχική δόση εφόδου ήταν καλά ανεκτή, οι επακόλουθες δόσεις μπορούν να χορηγηθούν ως έγχυση διάρκειας 30 λεπτών.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του σκευάσματος τραστουζουμάμπης για ενδοφλέβια χρήση πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Οι σάκοι έγχυσης που χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση του τελικού προϊόντος τραστουζουμάμπης θα πρέπει να είναι χωρίς DEHP.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στην τραστουζουμάμπη, σε πρωτεΐνες μυός ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή δύσπνοια σε κατάσταση ηρεμίας, που οφείλεται σε επιπλοκές της προχωρημένης κακοήθειας ή που χρειάζεται συμπληρωματική αγωγή με οξυγόνο.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Οι δοκιμασίες για τον έλεγχο HER2 θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε εξειδικευμένο εργαστήριο, το οποίο μπορεί να διασφαλίσει επαρκή εγκυρότητα των διαδικασιών της δοκιμασίας(βλ. παράγραφο 5.1).

Κατά την παρούσα περίοδο δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές δοκιμές σχετικά με την επαναχορήγηση της θεραπείας σε ασθενείς με προηγούμενη έκθεση στην τραστουζουμάμπη στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας.

Καρδιακή δυσλειτουργία

Γενικά στοιχεία

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με τραστουζουμάμπη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης CHF (Τάξης II-IV κατά την Καρδιολογική Εταιρεία της Νέας Υόρκης [NYHA]) ή ασυμπτωματικής καρδιακής δυσλειτουργίας. Τέτοιου είδους συμβάματα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με τραστουζουμάμπη ή σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή δοσεταξέλη, ιδιαίτερα μετά από χημειοθεραπεία, η οποία περιείχε ανθρακυκλίνες (δοξορουβικίνη ή επιρουβικίνη). Τέτοιες επιπλοκές μπορεί να είναι μέτριες έως σοβαρές και έχουν σχετιστεί με θάνατο(βλ. παράγραφο 4.8). Επιπλέον, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με αυξημένο καρδιακό κίνδυνο π.χ. υπέρταση, τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο, CHF, LVEF < 55%, και μεγαλύτερη ηλικία.

Όλοι οι υποψήφιοι για αγωγή με τραστουζουμάμπη, ειδικότερα όμως εκείνοι με προηγούμενη έκθεση σε ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφamide (AC), θα πρέπει να υποβάλλονται πριν τη θεραπεία σε αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας που περιλαμβάνει λήψη ιστορικού και κλινική εξέταση, ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), υπερηχογράφημα καρδιάς και/ή ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία (MUGA scan) ή μαγνητική τομογραφία. Η παρακολούθηση μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό των ασθενών που αναπτύσσουν καρδιακή δυσλειτουργία. Οι καρδιακές εκτιμήσεις, όπως διενεργούνται κατά την έναρξη, πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και κάθε 6 μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας μέχρι 24 μήνες από την τελευταία χορήγηση τραστουζουμάμπης. Η προσεκτική αξιολόγηση του κινδύνου έναντι του οφέλους θα πρέπει να

προηγείται της απόφασης για θεραπεία με τραστοζουμάμπη.

Η τραστοζουμάμπη μπορεί να παραμείνει στην κυκλοφορία του οργανισμού έως και 7 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Dazublys βάσει της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού όλων των διαθέσιμων δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανθρακυκλίνες μετά τη διακοπή της τραστοζουμάμπης μπορεί, πιθανώς, να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιακής δυσλειτουργίας. Οι ιατροί θα πρέπει να αποφεύγουν, εάν είναι δυνατόν, μια θεραπεία που θα βασίζεται σε ανθρακυκλίνες για διάστημα έως και 7 μήνες μετά τη διακοπή της τραστοζουμάμπης. Αν χρησιμοποιούνται ανθρακυκλίνες, η καρδιακή λειτουργία του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη η υποβολή σε τυπική καρδιολογική εξέταση, για τους ασθενείς για τους οποίους υπάρχουν καρδιαγγειακές ανησυχίες μετά από τη βασική διαδικασία διαλογής. Σε όλους τους ασθενείς η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. κάθε 12 εβδομάδες). Η παρακολούθηση μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση των ασθενών που αναπτύσσουν καρδιακή δυσλειτουργία. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν ασυμπτωματική καρδιακή δυσλειτουργία μπορεί να ωφεληθούν από συχνότερη παρακολούθηση (π.χ. κάθε 6-8 εβδομάδες). Αν οι ασθενείς παρουσιάζουν συνεχιζόμενη μείωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, παραμένουν όμως ασυμπτωματικοί, ο ιατρός θα πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας εφόσον δεν έχει παρατηρηθεί κλινικό όφελος από τη θεραπεία με τραστοζουμάμπη.

Δεν έχουν γίνει προοπτικές μελέτες ως προς την ασφάλεια της συνέχισης ή της επανέναρξης της θεραπείας με τραστοζουμάμπη σε ασθενείς που εμφάνισαν καρδιακή δυσλειτουργία. Εάν το ποσοστό του LVEF μειωθεί κατά ≥ 10 μονάδες από την έναρξη της θεραπείας ΚΑΙ είναι κάτω του 50%, η θεραπεία θα πρέπει να αναστέλλεται και θα πρέπει να διενεργείται μία επαναληπτική αξιολόγηση του LVEF σε διάστημα περίπου 3 εβδομάδων. Εάν το LVEF δεν έχει βελτιωθεί ή έχει μειωθεί περαιτέρω, ή έχει αναπτυχθεί συμπτωματική CHF, θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη η διακοπή της τραστοζουμάμπης εκτός εάν τα οφέλη για κάθε ασθενή ατομικά θεωρείται ότι υπερτερούν έναντι των κινδύνων. Όλοι αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται για εξέταση σε καρδιολόγο και να παρακολουθούνται.

Εάν εμφανισθεί συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραστοζουμάμπη, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί με τα καθιερωμένα φαρμακευτικά προϊόντα για τη CHF. Οι περισσότεροι ασθενείς που ανέπτυξαν CHF ή ασυμπτωματική καρδιακή δυσλειτουργία σε βασικές μελέτες βελτιώθηκαν με τη συνήθη αγωγή για τη CHF η οποία περιελάμβανε έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) ή αποκλειστή του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης (ARB) και ένα βήτα-αποκλειστή. Η πλειονότητα των ασθενών με καρδιακά συμπτώματα που παρουσίασαν στοιχεία κλινικού οφέλους από τη θεραπεία με τραστοζουμάμπη, συνέχισε τη θεραπεία με τραστοζουμάμπη χωρίς περαιτέρω εμφάνιση καρδιακών επεισοδίων.

Μεταστατικός καρκίνος μαστού

Η τραστοζουμάμπη και οι ανθρακυκλίνες δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα σε συνδυασμό στο πλαίσιο του ΜΚΜ.

Οι ασθενείς με ΜΚΜ που έχουν λάβει προηγουμένως ανθρακυκλίνες διατρέχουν επίσης κίνδυνο καρδιακής δυσλειτουργίας σε περίπτωση αγωγής με τραστοζουμάμπη, αν και ο κίνδυνος αυτός είναι μικρότερος σε σχέση με την ταυτόχρονη χρήση τραστοζουμάμπης και ανθρακυκλινών.

Πρώιμος καρκίνος μαστού

Για ασθενείς με ΠΚΜ, η καρδιολογική εξέταση, όπως διενεργείται κατά την έναρξη, πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και κάθε 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας μέχρι 24 μήνες από την τελευταία χορήγηση τραστοζουμάμπης. Σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία που περιλαμβάνει ανθρακυκλίνη, συνιστάται περαιτέρω παρακολούθηση και θα πρέπει να γίνεται κάθε χρόνο μέχρι και 5 έτη από την τελευταία χορήγηση τραστοζουμάμπης ή περισσότερο αν παρατηρηθεί συνεχής μείωση του LVEF.

Οι ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ), στηθάγχη χρήζουσα ιατρικής θεραπείας, ιστορικό ή υφιστάμενη CHF (NYHA Τάξη II –IV), LVEF < 55%, άλλη καρδιομυοπάθεια, καρδιακή αρρυθμία χρήζουσα ιατρικής θεραπείας, κλινικά σημαντική καρδιακή βαλβιδοπάθεια, ανεπαρκώς ελεγχόμενη υπέρταση (ασθενείς με υπέρταση, ελεγχόμενη με κατάλληλη ιατρική θεραπεία), και περικαρδιακή συλλογή η οποία έχει αιμοδυναμικές συνέπειες αποκλείστηκαν από τις πιλοτικές μελέτες επικουρικής και εισαγωγικής θεραπείας στον ΠΚΜ με την τραστοζουμάμπη, και επομένως η θεραπεία δεν μπορεί να συστηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Επικουρική θεραπεία

Η τραστοζουμάμπη και οι ανθρακυκλίνες δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα σε συνδυασμό στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας.

Σε ασθενείς με ΠΚΜ παρατηρήθηκε μια αύξηση στη συχνότητα συμπτωματικών και ασυμπτωματικών καρδιακών συμβαμάτων όταν η τραστοζουμάμπη χορηγήθηκε μετά από χημειοθεραπεία που περιελάμβανε ανθρακυκλίνη, συγκριτικά με τη χορήγηση σχήματος δοσεταξέλης και καρβοπλατίνης που δεν περιελάμβανε ανθρακυκλίνη και ήταν πιο έντονη όταν η τραστοζουμάμπη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ταξάνες από ό, τι όταν χορηγήθηκε μετά από ταξάνες. Ανεξάρτητα από το χρησιμοποιούμενο σχήμα, τα περισσότερα συμπτωματικά καρδιακά συμβάματα προέκυψαν εντός των πρώτων 18 μηνών. Σε μία από τις 3 βασικές μελέτες που διενεργήθηκαν (BCIRG006) της οποίας η διάμεση παρακολούθηση των 5,5 ετών ήταν διαθέσιμη, παρατηρήθηκε συνεχιζόμενη αύξηση στο συνολικό ποσοστό των συμπτωματικών καρδιακών συμβαμάτων ή συμβαμάτων του LVEF σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε τραστοζουμάμπη ταυτόχρονα με μια ταξάνη μετά τη θεραπεία με ανθρακυκλίνη έως και 2,37% σε σύγκριση με περίπου 1% στα δύο σκέλη σύγκρισης (ανθρακυκλίνη συν κυκλοφωσφαμίδη ακολουθούμενη από ταξάνη και ταξάνη, καρβοπλατίνη και τραστοζουμάμπη).

Οι παράγοντες κινδύνου για καρδιακό σύμβαμα που εντοπίστηκαν στις τέσσερις μεγάλες επικουρικές μελέτες περιελάμβαναν την προχωρημένη ηλικία (> 50 ετών), το χαμηλό LVEF (< 55%) κατά την έναρξη της θεραπείας, πριν από ή μετά από την έναρξη θεραπείας με πακλιταξέλη, μείωση στο LVEF κατά 10 - 15 μονάδες, και την προηγούμενη ή ταυτόχρονη χρήση αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Στους ασθενείς που έλαβαν τραστοζουμάμπη μετά από την ολοκλήρωση της επικουρικής χημειοθεραπείας, ο κίνδυνος καρδιακής δυσλειτουργίας σχετίστηκε με υψηλότερη αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης χορηγούμενη πριν από την έναρξη της τραστοζουμάμπης και με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) > 25 kg/m².

Εισαγωγική-επικουρική θεραπεία

Σε ασθενείς με ΠΚΜ που είναι επιλέξιμες για εισαγωγική-επικουρική θεραπεία, η τραστοζουμάμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με ανθρακυκλίνες μόνο σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία και μόνο σε δοσολογικά σχήματα χαμηλής δόσης ανθρακυκλίνης δηλ. μέγιστες συνολικές δόσεις δοξορουβικίνης 180 mg/m² ή επιρουβικίνης 360 mg/m².

Εάν οι ασθενείς έχουν λάβει ταυτόχρονα πλήρη κύκλο με ανθρακυκλίνες σε χαμηλή δόση και τραστοζουμάμπη στο πλαίσιο της εισαγωγικής αγωγής, δεν πρέπει να δοθεί επιπρόσθετη κυταροτοξική χημειοθεραπεία μετά τη χειρουργική επέμβαση. Σε άλλες περιπτώσεις, η απόφαση για την ανάγκη επιπρόσθετης κυταροτοξικής χημειοθεραπείας καθορίζεται βάσει ατομικών παραγόντων.

Η εμπειρία από την ταυτόχρονη χορήγηση τραστοζουμάμπης με σχήματα ανθρακυκλίνης χαμηλής δόσης περιορίζεται επί του παρόντος στη δοκιμή MO16432.

Στην πιλοτική μελέτη MO16432, η τραστοζουμάμπη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με εισαγωγική χημειοθεραπεία η οποία περιείχε τρεις κύκλους δοξορουβικίνης (αθροιστική δόση 180 mg/m²). Η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής καρδιακής δυσλειτουργίας ήταν 1,7% στο σκέλος της τραστοζουμάμπης.

Η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs) και υπερευαισθησία

Σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs) της τραστουζουμάμπης, συμπεριλαμβανομένης της δύσπνοιας, υπότασης, συριγμού, υπέρτασης, βρογχόσπασμου, υπερκοιλιακής ταχυαρρυθμίας, μειωμένου κορεσμού οξυγόνου, αναφυλαξίας, αναπνευστικής δυσχέρειας, κνίδωσης και αγγειοοιδήματος έχουν αναφερθεί (βλ. παράγραφο 4.8). Προκαταρκτική χορήγηση φαρμάκου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των συμβαμάτων. Η πλειονότητα αυτών των συμβαμάτων παρατηρείται κατά τη διάρκεια ή εντός 2,5 ωρών από την έναρξη της πρώτης έγχυσης. Σε περίπτωση εμφάνισης αντίδρασης από την έγχυση, η έγχυση τραστουζουμάμπης θα πρέπει να διακοπεί ή ο ρυθμός έγχυσης να μειωθεί και ο ασθενής να παρακολουθείται μέχρις ότου υποχωρήσουν όλα τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν (βλ. παράγραφο 4.2). Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να αντιμετωπισθούν με ένα αναλγητικό/αντιπυρετικό όπως είναι η μεπεριδίνη ή η παρακεταμόλη ή ένα αντισταμινικό όπως είναι η διφαινυδραμίνη. Τα συμπτώματα υποχώρησαν στην πλειοψηφία των ασθενών οι οποίοι έλαβαν ακολούθως περαιτέρω εγχύσεις τραστουζουμάμπης. Οι σοβαρές αντιδράσεις έχουν αντιμετωπιστεί επιτυχώς με υποστηρικτική θεραπεία, όπως οξυγόνο, βήτα-αγωνιστές και κορτικοστεροειδή. Σε σπάνιες περιπτώσεις οι αντιδράσεις αυτές σχετίστηκαν με κλινική πορεία που κορυφώθηκε με μοιραία έκβαση. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν δύσπνοια σε κατάσταση ηρεμίας που οφείλεται σε επιπλοκές της προχωρημένης κακοήθειας και σε συνοσηρότητες μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μοιραίας αντίδρασης κατά την έγχυση. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς αυτοί δε θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με τραστουζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.3).

Έχει επίσης αναφερθεί αρχική βελτίωση, ακολουθούμενη από κλινική επιδείνωση και όψιμες αντιδράσεις με ταχεία κλινική επιδείνωση. Έχουν εμφανιστεί θανατηφόρα περιστατικά εντός ωρών και έως μιας εβδομάδας μετά την έγχυση. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, τα συμπτώματα από την έναρξη της έγχυσης και τα πνευμονικά συμπτώματα παρατηρήθηκαν στους ασθενείς μετά την παρέλευση περισσότερων των έξι ωρών από την έναρξη της έγχυσης τραστουζουμάμπης. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για την πιθανότητα μιας τέτοιας όψιμης έναρξης και θα πρέπει να καθοδηγούνται να επικοινωνούν με το γιατρό τους, σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων συμπτωμάτων.

Πνευμονικά συμβάματα

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχουν αναφερθεί σοβαρά πνευμονικά συμβάματα με τη χρήση τραστουζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8). Τα συμβάματα αυτά ήταν σε ορισμένες περιπτώσεις μοιραία. Επιπροσθέτως, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας συμπεριλαμβανομένων πνευμονικών διηθήσεων, συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, πνευμονίας, πνευμονίτιδας, πλευριτικής συλλογής, αναπνευστικής δυσχέρειας, οξέος πνευμονικού οιδήματος και αναπνευστικής ανεπάρκειας. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη διάμεση πνευμονοπάθεια συμπεριλαμβάνουν προηγούμενη ή ταυτόχρονη θεραπεία με άλλες αντινεοπλασματικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυτή, όπως οι ταξάνες, η γεμισιταμίνη, η βινορελμπίνη και η ακτινοθεραπεία. Τα συμβάματα αυτά μπορεί να αποτελούν μέρος της αντίδρασης που σχετίζεται με την έγχυση ή να έχουν όψιμη έναρξη. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν δύσπνοια κατά την ηρεμία που οφείλεται σε επιπλοκές προχωρημένης κακοήθειας και συνοσηρότητες, πιθανόν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πνευμονικών συμβαμάτων. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς αυτοί δε θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με τραστουζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.3). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην πνευμονίτιδα, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ταξάνες.

Νάτριο

Το Dazublys περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή ουσιαστικά χωρίς νάτριο.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,6 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε 150 mg/φιαλίδιο (21 mg/mL) που ισοδυναμούν με 0,6 mg/60 kg/7,4 mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις..

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στη τραστουζουμάμπη και στα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα σε κλινικές δοκιμές.

Επίδραση της τραστουζουμάμπης στη φαρμακοκινητική άλλων αντineοπλασματικών παραγόντων

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από τις μελέτες BO15935 και M77004 σε γυναίκες με HER2-θετικό MKM υποστήριξαν ότι η έκθεση στην πακλιταξέλη και τη δοξορουβικίνη (και τους κύριους μεταβολίτες τους 6-α υδροξυλ-πακλιταξέλη, POH, και δοξορουβικινόλη, DOL) δεν μεταβλήθηκε με την παρουσία της τραστουζουμάμπης (8 mg/kg ή 4 mg/kg ΕΦ δόση εφόδου ακολουθούμενη από 6 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες ή 2 mg/kg κάθε 1 εβδομάδα ΕΦ, αντίστοιχα).

Ωστόσο, η τραστουζουμάμπη μπορεί να αυξήσει τη συνολική έκθεση ενός μεταβολίτη της δοξορουβικίνης, (7-δεοξυ-13 διϋδρο-δοξορουβικινόνη, D7D). Η βιοδραστικότητα της D7D και η κλινική επίδραση της αύξησης αυτού του μεταβολίτη ήταν ασαφής.

Τα δεδομένα από τη μελέτη JP16003, μία μελέτη ενός σκέλους της τραστουζουμάμπης (4 mg/kg IV δόση εφόδου και 2 mg/kg IV εβδομαδιαίως) και της δοσεταξέλης (60 mg/m² IV) σε Ιαπωνέζες γυναίκες με HER2-θετικό MKM, υποστήριξε ότι η ταυτόχρονη χορήγηση τραστουζουμάμπης δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφάπαξ δόσης δοσεταξέλης. Η μελέτη JP19959 ήταν μία υπομελέτη της μελέτης BO18255 (ToGA), η οποία πραγματοποιήθηκε σε Ιαπωνέζους ασθενείς, άνδρες και γυναίκες, με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο για να μελετηθεί η φαρμακοκινητική της καπεσιταβίνης και της σισπλατίνης όταν χρησιμοποιούνται με ή χωρίς τραστουζουμάμπη. Τα αποτελέσματα αυτής της υπομελέτης υποστήριξαν ότι η έκθεση στους βιοδραστικούς μεταβολίτες (π.χ. 5-FU) της καπεσιταβίνης δεν επηρεάστηκε από την ταυτόχρονη χρήση σισπλατίνης ή από την ταυτόχρονη χρήση σισπλατίνης συν τραστουζουμάμπη. Ωστόσο, η καπεσιταβίνη από μόνη της έδειξε υψηλότερες συγκεντρώσεις και μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής όταν συνδυάστηκε με τραστουζουμάμπη. Τα δεδομένα πρότειναν, επίσης, ότι η φαρμακοκινητική της σισπλατίνης δεν επηρεάστηκε από την ταυτόχρονη χρήση καπεσιταβίνης ή από την ταυτόχρονη χρήση καπεσιταβίνης συν τραστουζουμάμπη.

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από τη Μελέτη H4613g/GO01305 σε ασθενείς με μεταστατικό ή τοπικά προχωρημένο ανεγχείρητο HER2-θετικό καρκίνο υποδήλωσαν ότι η τραστουζουμάμπη δεν έχει καμία επίδραση στη ΦΚ της καρβοπλατίνης.

Επίδραση των αντineοπλασματικών παραγόντων στη φαρμακοκινητική της τραστουζουμάμπης

Με τη σύγκριση των προσομοιωμένων συγκεντρώσεων τραστουζουμάμπης στον ορό μετά από μονοθεραπεία με τραστουζουμάμπη (4 mg/kg δόση εφόδου/2 mg/kg κάθε 1 εβδομάδα IV) και των παρατηρηθέντων συγκεντρώσεων στον ορό σε Ιαπωνέζες γυναίκες με HER2-θετικό MKM (μελέτη JP16003) δεν βρέθηκαν στοιχεία ΦΚ επίδρασης από την ταυτόχρονη χορήγηση δοσεταξέλης στη φαρμακοκινητική της τραστουζουμάμπης.

Η σύγκριση των ΦΚ αποτελεσμάτων από δύο μελέτες Φάσης II (BO15935 και M77004) και μία μελέτη Φάσης III (H0648g) όπου οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία ταυτόχρονα με τραστουζουμάμπη και πακλιταξέλη και δύο μελέτες Φάσης II όπου η τραστουζουμάμπη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία (W016229 και MO16982), σε γυναίκες με HER2-θετικό MKM δείχνει ότι οι ατομικές και μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις της τραστουζουμάμπης στον ορό ποίκιλλαν μεταξύ και κατά τη διάρκεια των μελετών, αλλά δεν υπήρξε σαφής επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης πακλιταξέλης στη

φαρμακοκινητική της τραστουζουμάμπης. Η σύγκριση των ΦΚ δεδομένων τραστουζουμάμπης από τη Μελέτη M77004 στην οποία οι γυναίκες με HER2-θετικό ΜΚΜ ήταν υπό θεραπεία ταυτόχρονα με τραστουζουμάμπη, πακλιταξέλη και δοξορουβικίνη με τα ΦΚ δεδομένα της τραστουζουμάμπης σε μελέτες όπου η τραστουζουμάμπη χορηγείτο ως μονοθεραπεία (H0649g) ή σε συνδυασμό με ανθρακυκλίνη συν κυκλοφωσφαμίδη ή πακλιταξέλη (Μελέτη H0648g), έδειξαν ότι δεν υπάρχει επίδραση της δοξορουβικίνης και της πακλιταξέλης στη φαρμακοκινητική της τραστουζουμάμπης.

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από τη Μελέτη H4613g/GO01305 υποδήλωσαν ότι η καρβοπλατίνη δεν είχε καμία επίδραση στη ΦΚ της τραστουζουμάμπης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστροζόλης δεν φάνηκε να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της τραστουζουμάμπης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραστουζουμάμπη καθώς και για 7 μήνες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.2).

Κύηση

Μελέτες αναπαραγωγής που διενεργήθηκαν σε πιθήκους *Cynomolgus* με δόσεις έως 25 φορές μεγαλύτερες από την εβδομαδιαία δόση συντήρησης σκευάσματος για ενδοφλέβια χορήγηση τραστουζουμάμπης των 2 mg/kg στους ανθρώπους, δεν αποκάλυψαν κανένα στοιχείο μειωμένης αναπαραγωγικής ικανότητας ή βλάβης στο έμβρυο. Παρατηρήθηκε μεταφορά μέσω του πλακούντα της τραστουζουμάμπης κατά τη διάρκεια της αρχικής (ημέρες 20 – 50 της κύησης) και τελικής (ημέρες 120 - 150 της κύησης) ανάπτυξης του εμβρύου. Δεν είναι γνωστό εάν η τραστουζουμάμπη μπορεί να επηρεάσει τη δυνατότητα αναπαραγωγής. Επειδή η ανθρώπινη ανταπόκριση δεν είναι πάντα δυνατόν να προβλεφθεί με βάση τις μελέτες σε ζώα, η τραστουζουμάμπη θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν τα δυνητικά οφέλη για τη μητέρα υπερτερούνσε σχέση με το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διαταραχής της εμβρυϊκής νεφρικής ανάπτυξης και/ή λειτουργίας σε σχέση με ολιγοϋδράμνιο σε έγκυες γυναίκες που λάμβαναν τραστουζουμάμπη, μερικές σχετιζόμενες με θανατηφόρα πνευμονική υποπλασία του εμβρύου. Οι γυναίκες που μένουν έγκυες θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα βλάβης στο έμβρυο. Εάν μία έγκυος γυναίκα υποβάλλεται σε θεραπεία με τραστουζουμάμπη, ή εάν μία ασθενής καταστεί έγκυος ενώ λαμβάνει τραστουζουμάμπη ή σε διάστημα 7 μηνών μετά από την τελευταία δόση της τραστουζουμάμπης είναι επιθυμητή η στενή παρακολούθηση από μία διεπιστημονική ομάδα.

Θηλασμός

Μελέτη που διενεργήθηκε σε πιθήκους *Cynomolgus* με δόσεις 25 φορές μεγαλύτερες από την εβδομαδιαία δόση συντήρησης σκευάσματος για ενδοφλέβια χορήγηση τραστουζουμάμπης των 2 mg/kg στους ανθρώπους για τις ημέρες 120 έως 150 της εγκυμοσύνης, κατέδειξε ότι η τραστουζουμάμπη εκκρίνεται στο γάλα μετά τον τοκετό. Η έκθεση στην τραστουζουμάμπη στη μήτρα και η παρουσία της τραστουζουμάμπης στον ορό των νεογνών πιθήκων δε σχετίστηκε με καμία ανεπιθύμητη ενέργεια σε ότι αφορά την ανάπτυξή τους από τη γέννηση έως την ηλικία του 1 μηνός. Δεν είναι γνωστό εάν η τραστουζουμάμπη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επειδή η ανθρώπινη IgG1 εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και η δυνατότητα βλάβης στο νεογνό είναι άγνωστη, οι γυναίκες δε θα πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραστουζουμάμπη καθώς και για 7 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Dazublys έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραστουζουμάμπη μπορεί να εμφανιστεί ζάλη και υπνηλία (βλ. παράγραφο 4.8). Στους ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα σχετιζόμενα με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4) θα πρέπει να γίνεται σύσταση να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να εξαλειφθούν τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη προφίλ ασφάλειας

Μεταξύ των πιο σοβαρών και/ή συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν αναφερθεί στα σκευάσματα ενδοφλέβιας χρήσης τραστουζουμάμπης μέχρι σήμερα είναι η καρδιακή δυσλειτουργία, οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση, η αιματοτοξικότητα (ιδίως η ουδετεροπενία), οι λοιμώξεις και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του αναπνευστικού.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στην παράγραφο αυτή, έχουν χρησιμοποιηθεί οι ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας : πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/1.0000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/1.0000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση ενδοφλέβιας τραστουζουμάμπης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στις βασικές κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Όλοι οι όροι οι οποίοι περιλαμβάνονται βασίζονται στο υψηλότερο παρατηρούμενο ποσοστό στις βασικές κλινικές μελέτες. Επιπρόσθετα, οι όροι που αναφέρθηκαν στο μετεγκριτικό πλαίσιο συμπεριλαμβάνονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με την τραστουζουμάμπη για ενδοφλέβια χορήγηση ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε πιλοτικές κλινικές δοκιμές (N = 8.386) και μετά από την κυκλοφορία

Κατηγορία /οργανικόσυστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη	Πολύ συχνή
	Ρινοφαρυγγίτιδα	Πολύ συχνή
	Ουδετεροπενική σηψαιμία	Συχνή
	Κυστίτιδα	Συχνή
	Γρίπη	Συχνή
	Ιγμορίτιδα	Συχνή
	Δερματική λοίμωξη	Συχνή
	Ρινίτιδα	Συχνή
	Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού	Συχνή
	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος	Συχνή
	Φαρυγγίτιδα	Συχνή
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολύποδων)	Εξέλιξη κακοήθους νεοπλάσματος	Μη γνωστής συχνότητας
	Εξέλιξη νεοπλάσματος	Μη γνωστής συχνότητας

Κατηγορία /οργανικόσύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του αίματος και λεμφικού συστήματος	Εμπύρετος ουδετεροπενία	Πολύ συχνή
	Αναιμία	Πολύ συχνή
	Ουδετεροπενία	Πολύ συχνή
	Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος /Λευκοπενία	Πολύ συχνή
	Θρομβοπενία	Πολύ συχνή
	Υποπροθρομβιναιμία	Μη γνωστής συχνότητας
	Ανοσολογική θρομβοπενία	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Συχνή
	⁺ Αναφυλακτική αντίδραση	Σπάνια
	⁺ Αναφυλακτική καταπληξία [shock]	Σπάνια
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μειωμένο βάρος /Απώλεια βάρους	Πολύ συχνή
	Ανορεξία	Πολύ συχνή
	Σύνδρομο λύσης όγκου	Μη γνωστής συχνότητας
	Υπερκαλιαιμία	Μη γνωστής συχνότητας
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Πολύ συχνή
	Άγχος	Συχνή
	Κατάθλιψη	Συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	¹ Τρόμος	Πολύ συχνή
	Ζάλη	Πολύ συχνή
	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνή
	Παραίσθησία	Πολύ συχνή
	Δυσγευσία	Πολύ συχνή
	Περιφερική νευροπάθεια	Συχνή
	Υπέρταση	Συχνή
	Υπνηλία	Συχνή
Διαταραχές του οφθαλμού	Επιπεφυκίτιδα	Πολύ συχνή
	Αυξημένη δακρύρροια	Πολύ συχνή
	Ξηρός οφθαλμός	Συχνή
	Οίδημα της οπτικής θηλής	Μη γνωστής συχνότητας
	Αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Κώφωση	Μη γνωστής συχνότητας
Καρδιακές διαταραχές	¹ Αρτηριακή πίεση μειωμένη	Πολύ συχνή
	¹ Αρτηριακή πίεση αυξημένη	Πολύ συχνή
	¹ Μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός	Πολύ συχνή
	¹ Καρδιακός πτερυγισμός	Πολύ συχνή
	Κλάσμα εξώθησης μειωμένο*	Πολύ συχνή
	⁺ Καρδιακή ανεπάρκεια (συμφορητική)	Συχνή
	⁺ ¹ Υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμία	Συχνή
	Μυοκαρδιοπάθεια	Συχνή
	¹ Αίσθημα παλμών	Συχνή
	Περικαρδιακή συλλογή	Μη γνωστής συχνότητας
	Καρδιογενής καταπληξία	Μη γνωστής συχνότητας
	Καλπαστικός ρυθμός	Μη γνωστής συχνότητας
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη	Πολύ συχνή
	⁺ ¹ Υπόταση	Συχνή
	Αγγειοδιαστολή	Συχνή
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	⁺ Δύσπνοια	Πολύ συχνή
	Βήχας	Πολύ συχνή

Κατηγορία /οργανικόσύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
	Επίσταξη	Πολύ συχνή
	Ρινόρροια	Πολύ συχνή
	⁺ Πνευμονία	Συχνή
	Άσθμα	Συχνή
	Διαταραχή πνευμόνων	Συχνή
	⁺ Πλευρητική συλλογή	Συχνή
	⁺ Συριγμός	Όχι συχνή
	Πνευμονίτιδα	Όχι συχνή
	⁺ Πνευμονική ίνωση	Μη γνωστής συχνότητας
	⁺ Αναπνευστική δυσχέρεια	Μη γνωστής συχνότητας
	⁺ Αναπνευστική ανεπάρκεια	Μη γνωστής συχνότητας
	⁺ Διήθηση πνεύμονα	Μη γνωστής συχνότητας
	⁺ Οξύ πνευμονικό οίδημα	Μη γνωστής συχνότητας
	⁺ Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας	Μη γνωστής συχνότητας
	⁺ Βρογχόσπασμος	Μη γνωστής συχνότητας
	⁺ Υποξία	Μη γνωστής συχνότητας
	⁺ Μειωμένος κορεσμός οξυγόνου	Μη γνωστής συχνότητας
	Οίδημα λάρυγγα	Μη γνωστής συχνότητας
	Ορθόπνοια	Μη γνωστής συχνότητας
	Πνευμονικό οίδημα	Μη γνωστής συχνότητας
	Διάμεση πνευμονοπάθεια	Μη γνωστής συχνότητας
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Πολύ συχνή
	Έμετος	Πολύ συχνή
	Ναυτία	Πολύ συχνή
	¹ Πρήξιμο χείλους	Πολύ συχνή
	Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνή
	Δυσπενία	Πολύ συχνή
	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνή
	Στοματίτιδα	Πολύ συχνή
	Αιμορροΐδες	Συχνή
	Ξηρό στόμα	Συχνή
Ηπατοχολικές διαταραχές	Ηπατοκυτταρική βλάβη	Συχνή
	Ηπατίτιδα	Συχνή
	Ηπατική ευαισθησία	Συχνή
	Ίκτερος	Σπάνια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού	Ερύθημα	Πολύ συχνή
	Εξάνθημα	Πολύ συχνή
	¹ Διόγκωση προσώπου	Πολύ συχνή
	Αλωπεκία	Πολύ συχνή
	Διαταραχή ονύχων	Πολύ συχνή
	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας	Πολύ συχνή
	Ακμή	Συχνή
	Ξηρό δέρμα	Συχνή
	Εκχύμωση	Συχνή
	Υπερίδρωση	Συχνή

Κατηγορία /οργανικόσύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα	Συχνή
	Κνησμός	Συχνή
	Ρήξη όνυχα	Συχνή
	Δερματίτιδα	Συχνή
	Κνίδωση	Μη συχνή
	Αγγειοοίδημα	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Πολύ συχνή
	Μυϊκό σφίξιμο	Πολύ συχνή
	Μυαλγία	Πολύ συχνή
	Αρθρίτιδα	Συχνή
	Πόνος σε ράχη	Συχνή
	Οστικό άλγος	Συχνή
	Μυϊκοί σπασμοί	Συχνή
	Αυχεναλγία	Συχνή
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Άλγος σε άκρο	Συχνή
	Νεφρική διαταραχή	Συχνή
	Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα	Μη γνωστής συχνότητας
	Σπειραματονεφρίτιδα	Μη γνωστής συχνότητας
Καταστάσεις κατά την κύηση, τη λοχεία και την περιγεννητική περίοδο	Νεφρική ανεπάρκεια	Μη γνωστής συχνότητας
	Ολιγοϋδράμνιο	Μη γνωστής συχνότητας
	Υποπλασία του νεφρού	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Υποπλασία του πνεύμονα	Μη γνωστής συχνότητας
	Φλεγμονή του μαστού / Μαστίτιδα	Συχνή
	Εξασθένηση	Πολύ συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Θωρακικό άλγος	Πολύ συχνή
	Ρίγη	Πολύ συχνή
	Κόπωση	Πολύ συχνή
	Γριπώδης συνδρομή	Πολύ συχνή
	Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση	Πολύ συχνή
	Άλγος	Πολύ συχνή
	Πυρεξία	Πολύ συχνή
	Φλεγμονή βλεννογόνου	Πολύ συχνή
	Περιφερικό οίδημα	Πολύ συχνή
	Κακουχία	Συχνή
	Οίδημα	Συχνή
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Θλάση	Συχνή

+ ποδηλώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε σχέση με μοιραία έκβαση.

¹ Υποδηλώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ευρέως αναφέρθηκαν σε σχέση με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις. Συγκεκριμένα ποσοστά για αυτές δεν είναι διαθέσιμα.

* Παρατηρούμενες σε θεραπεία συνδυασμού μετά από ανθρακυκλίνες και συνδυασμένη με ταξάνες

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Καρδιακή δυσλειτουργία

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, (Τάξης II-IV κατά NYHA) είναι μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη χρήση της τραστουζουμάμπης και έχει συσχετιστεί με μοιραία έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4). Τα σημεία και συμπτώματα της καρδιακής δυσλειτουργίας, όπως είναι η δύσπνοια, η ορθόπνοια, ο αυξημένος βήχας, το πνευμονικό οίδημα, ο καλπασμός S3 ή το μειωμένο

κλάσμα εξώθησης κοιλίας έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστοζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε 3 βασικές κλινικές δοκιμές με τραστοζουμάμπη ως επικουρική θεραπεία χορηγούμενη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, η συχνότητα καρδιακής δυσλειτουργίας βαθμού 3/4 (συγκεκριμένα συμπτωματική Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια) ήταν παρόμοια σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μόνο χημειοθεραπεία (δηλαδή δεν έλαβαν τραστοζουμάμπη), καθώς και σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε τραστοζουμάμπη διαδοχικά μετά από μια ταξάνη (0,3 - 0,4%). Το ποσοστό ήταν υψηλότερο σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε τραστοζουμάμπη ταυτόχρονα με μια ταξάνη (2,0%). Στο πλαίσιο της εισαγωγικής αγωγής, η εμπειρία από την ταυτόχρονη χορήγηση τραστοζουμάμπης και σχήματος χαμηλής δόσης ανθρακυκλίνης είναι περιορισμένη (βλ. παράγραφο 4.4).

Όταν η τραστοζουμάμπη χορηγήθηκε μετά από την ολοκλήρωση της επικουρικής χημειοθεραπείας, παρατηρήθηκε καρδιακή ανεπάρκεια Τάξης III-IV κατά NYHA στο 0,6% των ασθενών στο σκέλος ενός έτους μετά από διάμεση παρακολούθηση 12 μηνών. Στη μελέτη BO16348, μετά από διάμεση παρακολούθηση 8 ετών, η επίπτωση της σοβαρής CHF (Τάξης III & IV κατά NYHA) στο σκέλος που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμάμπη για 1 έτος ήταν 0,8%, και το ποσοστό της ήπιας συμπτωματικής και ασυμπτωματικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας ήταν 4,6%.

Η αναστρεψιμότητα της σοβαρής CHF (ορίζεται ως ακολουθία τουλάχιστον δύο διαδοχικών τιμών LVEF $\geq$ 50% μετά από το συμβάν) ήταν εμφανής για το 71,4% των ασθενών υπό θεραπεία με τραστοζουμάμπη. Η αναστρεψιμότητα της ήπιας συμπτωματικής και ασυμπτωματικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας καταδείχθηκε για το 79,5% των ασθενών. Το 17% περίπου των σχετιζόμενων με καρδιακή δυσλειτουργία συμβάντων σημειώθηκε μετά από την ολοκλήρωση της τραστοζουμάμπης.

Στις πιλοτικές δοκιμές του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης τραστοζουμάμπης σε μεταστατική νόσο, η επίπτωση της καρδιακής δυσλειτουργίας ποίκιλε ανάμεσα σε 9% και 12% όταν συνδυάστηκε με πακλιταξέλη συγκριτικά με 1% – 4% για πακλιταξέλη μόνη της. Για τη μονοθεραπεία, το ποσοστό ήταν 6% – 9%. Το μεγαλύτερο ποσοστό καρδιακής δυσλειτουργίας παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν τραστοζουμάμπη ταυτόχρονα με ανθρακυκλίνη/κυκλοφωσφαμίδη (27%), και ήταν σημαντικά υψηλότερο από αυτό των ασθενών υπό μονοθεραπεία με ανθρακυκλίνη/κυκλοφωσφαμίδη (7% – 10%). Σε μία επόμενη μελέτη με προοπτική παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας, η επίπτωση της συμπτωματικής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας CHF ήταν 2,2% στους ασθενείς που έλαβαν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη, συγκριτικά με το 0% στους ασθενείς που έλαβαν μόνο δοσεταξέλη. Οι περισσότεροι ασθενείς (79%), οι οποίοι εμφάνισαν καρδιακή δυσλειτουργία σε αυτές τις μελέτες εμφάνισαν βελτίωση μετά από τη λήψη καθιερωμένης θεραπείας για τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια CHF.

Αντιδράσεις από την έγχυση, αλλεργικού τύπου αντιδράσεις και υπερευαισθησία

Εκτιμάται ότι περίπου 40% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με τραστοζουμάμπη θα παρουσιάσει κάποια μορφή αντίδρασης που σχετίζεται με την έγχυση. Εντούτοις, η πλειοψηφία των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων είναι ήπιες έως μέτριες σε ένταση (σύστημα βαθμολόγησης NCI-CTC) και τείνουν να εμφανίζονται στα πρώιμα στάδια της θεραπείας, δηλ. κατά την πρώτη, δεύτερη και τρίτη έγχυση και η συχνότητά τους μειώνεται στις επακόλουθες εγχύσεις. Οι αντιδράσεις περιλαμβάνουν ρίγη, πυρετό, δύσπνοια, υπόταση, συριγμό, βρογχόσπασμο, ταχυκαρδία, μειωμένο κορεσμό οξυγόνου, αναπνευστική δυσχέρεια, εξάνθημα, ναυτία, έμετο και κεφαλαλγία (βλ. παράγραφο 4.4). Το ποσοστό των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων όλων των βαθμών ποίκιλε μεταξύ των μελετών ανάλογα με την ένδειξη, τη μέθοδο συλλογής δεδομένων, και το εάν η τραστοζουμάμπη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με χημειοθεραπεία ή ως μονοθεραπεία.

Σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις, οι οποίες απαιτούν άμεση πρόσθετη παρέμβαση εκδηλώνονται συνήθως κατά τη διάρκεια είτε της πρώτης είτε της δεύτερης έγχυσης της τραστοζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.4) και έχουν σχετιστεί με μοιραία έκβαση.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις.

Αιματοτοξικότητα

Η εμπύρετη ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία και ουδετεροπενία προέκυψαν πολύ συχνά. Η συχνότητα εμφάνισης της υποπροθρομβιναιμίας δεν είναι γνωστή. Ο κίνδυνος ουδετεροπενίας μπορεί να είναι ελαφρώς αυξημένος όταν η τραστοζουμάμπη χορηγείται με δοσεταξέλη μετά τη θεραπεία με ανθρακυκλίνες.

Πνευμονικά συμβάματα

Σοβαρές πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες συμβαίνουν σε σχέση με τη χρήση της τραστοζουμάμπης και έχουν σχετιστεί με μοιραία έκβαση. Αυτές συμπεριλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε πνευμονικές διηθήσεις, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, πνευμονία, πνευμονίτιδα, πλευρητική συλλογή, αναπνευστική δυσχέρεια, οξύ πνευμονικό οίδημα και πνευμονική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι λεπτομέρειες των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που είναι σύμφωνες με το Ευρωπαϊκό Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου παρουσιάζονται στην (παράγραφο 4.4) Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Ανοσογονικότητα

Στην εισαγωγική–επικουρική μελέτη για τον ΠΚΜ (BO22227), σε μια διάμεση παρακολούθηση η οποία ξεπερνούσε τους 70 μήνες, το 10,1% (30/296) των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβια τραστοζουμάμπη ανέπτυξε αντισώματα έναντι της τραστοζουμάμπης. Τα εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τραστοζουμάμπης εντοπίστηκαν σε δείγματα μετά την αρχή της θεραπείας σε 2 από 30 ασθενείς στο ενδοφλέβιο σκέλος τραστοζουμάμπης.

Η κλινική συσχέτιση αυτών των αντισωμάτων δεν είναι γνωστή. Η παρουσία αντισωμάτων κατά της τραστοζουμάμπης δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική, στην αποτελεσματικότητα (η οποία ορίζεται από την Πλήρη Παθολογική Ανταπόκριση [pCR] και στην επιβίωση ελεύθερης συμβαμάτων [EFS] και στην ασφάλεια η οποία ορίζεται από την εμφάνιση σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων (ARRs) της ενδοφλέβιας τραστοζουμάμπης.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ανοσογονικότητας για την τραστοζουμάμπη στο γαστρικό καρκίνο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας σε κλινικές δοκιμές με ανθρώπους. Εφάπαξ δόσεις τραστοζουμάμπης ως μονοθεραπεία, μεγαλύτερες από 10 mg/kg δεν έχουν χορηγηθεί στις κλινικές δοκιμές. Δόση εφόδου 8 mg/kg ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες έχει μελετηθεί σε κλινική δοκιμή σε ασθενείς με μεταστατικό γαστρικό καρκίνο. Δόσεις έως αυτό το επίπεδο ήταν καλά ανεκτές.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα
κωδικός ATC: L01FD01

Η τραστουζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2). Υπερέκφραση του HER2 εμφανίζεται στο 20%–30% των πρωτοπαθών καρκίνων μαστού. Μελέτες του ποσοστού θετικότητας HER2 γαστρικών καρκίνων (GC) στις οποίες χρησιμοποιήθηκε ανοσοϊστοχημεία (IHC) και φθορίζων *in situ* υβριδισμός (FISH) ή χρωμογενικός *in situ* υβριδισμός (CISH) έχουν δείξει ότι υπάρχει ευρεία διακύμανση της HER-2 θετικότητας από 6,8% έως 34% για τη μέθοδο IHC και 7,1% έως 42,6% για τη μέθοδο FISH. Μελέτες υποδεικνύουν ότι, οι ασθενείς με καρκίνο μαστού των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν το HER2 έχουν βραχύτερο διάστημα ελεύθερο νόσου, συγκριτικά με ασθενείς των οποίων οι όγκοι δεν υπερεκφράζουν το HER2. Το εξωκυτταρικό τμήμα του υποδοχέα (ECD, p105) μπορεί να εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος και να μετρηθεί σε δείγματα ορού.

Μηχανισμός δράσης

Η τραστουζουμάμπη δεσμεύεται με υψηλή συγγένεια και εξειδίκευση στην υπο-περιοχή IV, μια παραμεμβρανική περιοχή του εξωκυττάριου τμήματος του HER2. Η δέσμευση της τραστουζουμάμπης στο HER2 αναστέλλει την ανεξάρτητη από το συνδότη μετάδοση σήματος του HER2 και εμποδίζει την πρωτεολυτική αποδόμηση του εξωκυττάριου χώρου, ενός μηχανισμού ενεργοποίησης του HER2. Ως αποτέλεσμα, έχειδειχθεί, σε προσδιορισμούς *in vitro* και σε ζώα, ότι η τραστουζουμάμπη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των ανθρώπινων ογκογόνων κυττάρων τα οποία υπερεκφράζουν το HER2. Επιπρόσθετα, η τραστουζουμάμπη είναι ένας ισχυρός μεσολαβητής της αντισωματοεξαρτώμενης, κυτταρικής επαγόμενης κυτταροτοξικότητας (ADCC). Έχειδειχθεί *in vitro* ότι η επαγόμενη από την τραστουζουμάμπη ADCC, ασκείται επιλεκτικά στα καρκινικά κύτταρα που υπερεκφράζουν το HER2 σε σχέση με τα καρκινικά κύτταρα που δεν υπερεκφράζουν το HER2.

Ανίχνευση της υπερέκφρασης του HER2 ή της ενίσχυσης γονιδίου HER2

Ανίχνευση της υπερέκφρασης του HER2 ή της ενίσχυσης γονιδίου HER2 στον καρκίνο μαστού

Η τραστουζουμάμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς οι όγκοι των οποίων διαθέτουν υπερέκφραση του HER2 ή ενίσχυση γονιδίου HER2 όπως καθορίζεται από μία επακριβή και αξιολογημένη ως επικυρωμένη δοκιμασία. Η υπερέκφραση του HER2 θα πρέπει να ανιχνεύεται με τη χρήση βασιζόμενης στην ανοσοϊστοχημεία (IHC) αξιολόγηση των σταθερών τμημάτων του όγκου (βλέπε παράγραφο 4.4). Η ενίσχυση γονιδίου HER2 θα πρέπει να ανιχνεύεται με τη χρήση φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού (FISH) ή χρωμογενικού *in situ* υβριδισμού (CISH) σε σταθερά τμήματα του όγκου. Οι ασθενείς είναι κατάλληλοι για θεραπεία με τραστουζουμάμπη εφόσον παρουσιάζουν ισχυρή υπερέκφραση του HER2, όπως περιγράφεται από αποτέλεσμα 3+ κατά IHC ή θετικό αποτέλεσμα FISH ή CISH.

Για να εξασφαλιστούν ακριβή και αναπαραγώγιμα αποτελέσματα, οι δοκιμασίες θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε εξειδικευμένο εργαστήριο, το οποίο μπορεί να διασφαλίσει την εγκυρότητα των διαδικασιών της δοκιμασίας.

Το συνιστώμενο σύστημα βαθμολόγησης για την αξιολόγηση των μορφών χρώσης IHC έχει όπως αναφέρεται στον Πίνακα 2:

Πίνακας 2 Συνιστώμενο σύστημα βαθμολόγησης για την αξιολόγηση των μορφών χρώσης IHC στον καρκίνο του μαστού

Βαθμός	Μορφή χρώσης	Αξιολόγηση της υπερέκφρασης του HER2
0	Δεν παρατηρείται καμία χρώση ή παρατηρείται χρώση	Αρνητικό

	της μεμβράνης σε < 10% των κυττάρων του όγκου	
1+	Ανιχνεύεται αμυδρή/μόλις αντιληπτή χρώση της μεμβράνης σε > 10% των κυττάρων του όγκου. Παρατηρείται χρώση μόνο σε μέρος των μεμβρανών των κυττάρων.	Αρνητικό
2+	Ανιχνεύεται ασθενής έως μέτρια πλήρης χρώση των μεμβρανών σε > 10% των κυττάρων του όγκου.	Αμφίσημο
3+	Ανιχνεύεται ισχυρή πλήρης χρώση των μεμβρανών σε > 10% των κυττάρων του όγκου	Θετικό

Γενικά, η FISH θεωρείται θετική εάν η αναλογία του αριθμού αντιγράφων γονιδίου HER2 ανά κύτταρο όγκου προς τον αριθμό αντιγράφων χρωμοσώματος 17 είναι μεγαλύτερη ή ίση του 2 ή εάν υπάρχουν περισσότερα από 4 αντίγραφα γονιδίου HER2 ανά κύτταρο όγκου σε περίπτωση που δεν χρησιμοποιείται το χρωμόσωμα 17 για σύγκριση.

Γενικά, η CISH θεωρείται θετική εάν υπάρχουν περισσότερα από 5 αντίγραφα γονιδίου HER2 ανά πυρήνα σε περισσότερο από 50% των κυττάρων του όγκου.

Για πλήρεις οδηγίες σχετικά με την εκτέλεση και την ερμηνεία των μετρήσεων, παρακαλούμε ανατρέξτε στα φύλλα οδηγιών χρήσης των αξιολογημένων ως επικυρωμένων μετρήσεων FISH και CISH. Μπορεί επίσης να έχουν εφαρμογή και επίσημες συστάσεις για τη δοκιμασία HER2.

Για οποιαδήποτε άλλη μέθοδο που πιθανόν χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της έκφρασης της πρωτεΐνης ή του γονιδίου HER2, οι αναλύσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται μόνο σε εργαστήρια που παρέχουν επαρκή, προηγμένης τεχνολογίας εκτέλεση των αξιολογημένων ως επικυρωμένων μεθόδων. Σαφώς, οι μέθοδοι αυτές πρέπει να είναι αρκετά επακριβείς και ορθές ώστε να καταδείξουν την υπερέκφραση του HER2 και πρέπει να παρέχουν την δυνατότητα διάκρισης μεταξύ μέτριας (σύμφωνης με το 2+) και ισχυρής (σύμφωνης με το 3+) υπερέκφρασης του HER2.

Ανίχνευση της HER2 υπερέκφρασης ή της ενίσχυσης γονιδίου HER2 στο γαστρικό καρκίνο

Μόνο μία επικυρωμένη δοκιμασία ακριβείας πρέπει να χρησιμοποιείται για την ανίχνευση της υπερέκφρασης του HER2 ή της ενίσχυσης του γονιδίου HER2. Ο έλεγχος με IHC συνιστάται ως πρώτος τρόπος διερεύνησης και σε περιπτώσεις όπου απαιτείται γνώση και της κατάστασης ενίσχυσης του γονιδίου HER2, πρέπει να χρησιμοποιείται είτε τεχνική *in-situ* υβριδισμού με άργυρο SISH ή μία τεχνική FISH. Συνιστάται εν τούτοις τεχνολογία SISH ώστε να είναι επιτρεπτή η παράλληλη αξιολόγηση της ιστολογίας και της μορφολογίας του όγκου. Για να εξασφαλιστεί η εγκυρότητα των διαδικασιών ελέγχου και η λήψη επακριβών και αναπαραγώγιμων αποτελεσμάτων, ο έλεγχος του HER2 πρέπει να διεξάγεται σε εργαστήρια επανδρωμένα με εκπαιδευμένο προσωπικό. Πλήρεις οδηγίες για την εκτέλεση των μεθόδων και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων πρέπει να λαμβάνονται από τις πληροφορίες του προϊόντος που παρέχονται με τις δοκιμασίες ελέγχου του HER2 που χρησιμοποιούνται.

Στη δοκιμή ToGA (BO18255), ασθενείς των οποίων οι όγκοι ήταν είτε IHC3+ ή θετικοί κατά FISH χαρακτηρίστηκαν ως HER2 θετικοί και έτσι συμπεριελήφθησαν στη δοκιμή. Με βάση τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής, τα ευεργετικά αποτελέσματα περιορίστηκαν σε ασθενείς με το υψηλότερο επίπεδο HER2 υπερέκφρασης της πρωτεΐνης, όπως καθορίστηκε με θετικό αποτέλεσμα με τιμή 3+ με τη μέθοδο IHC, ή 2+ με IHC και με θετικό αποτέλεσμα με τη FISH μέθοδο.

Σε μία μελέτη σύγκρισης μεθόδων (μελέτη D008548) παρατηρήθηκε υψηλός βαθμός αντιστοιχίας (> 95%) για τις τεχνικές FISH και SISH ως προς την ανίχνευση της ενίσχυσης του γονιδίου HER2 σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο.

Η υπερέκφραση του HER2 θα πρέπει να ανιχνεύεται με τη χρήση βασισμένης στην ανοσοϊστοχημεία (IHC) αξιολόγησης των μονιμοποιημένων τμημάτων του όγκου. Η ενίσχυση γονιδίου HER2 θα πρέπει να ανιχνεύεται με τη χρήση *in situ* υβριδισμού, χρησιμοποιώντας είτε SISH ή FISH σε μονιμοποιημένα τμήματα του όγκου.

Το συνιστώμενο σύστημα βαθμολόγησης για την αξιολόγηση των μορφών χρώσης IHC έχει όπως αναφέρεται στον Πίνακα 3:

Πίνακας 3 Συνιστώμενο σύστημα βαθμολόγησης για την αξιολόγηση των μορφών χρώσης IHC στον γαστρικό καρκίνο

Βαθμός	Δείγμα χειρουργείου - Μορφή χρώσης	Δείγμα βιοψίας – μορφή χρώσης	Αξιολόγηση της Υπερέκφρασης του HER2
0	Καμία αντιδραστικότητα ή αντιδραστικότητα της μεμβράνης σε < 10% των κυττάρων	Καμία αντιδραστικότητα ή αντιδραστικότητα της μεμβράνης σε οποιοδήποτε κύτταρο του όγκου	Αρνητικό
1+	Αμυδρή/μόλις αντιληπτή αντιδραστικότητα της μεμβράνης σε $\geq 10\%$ των κυττάρων του όγκου. Τα κύτταρα αντιδρούν μόνο σε τμήμα των μεμβρανών τους.	Ομάδα κυττάρων όγκου με αμυδρή / μόλις αντιληπτή αντιδραστικότητα της μεμβράνης ανεξάρτητα από το ποσοστό των κυττάρων του όγκου στα οποία παρατηρείται χρώση	Αρνητικό
2+	Ασθενής έως μέτρια αντιδραστικότητα ολόκληρης ή της πλαγιοβασικής μεμβράνης σε $\geq 10\%$ των κυττάρων του όγκου.	Ομάδα κυττάρων όγκου με ασθενή έως μέτρια αντιδραστικότητα ολόκληρης ή της πλαγιοβασικής μεμβράνης ανεξάρτητα από το ποσοστό των κυττάρων του όγκου στα οποία παρατηρείται χρώση	Αμφίσημο
3+	Ισχυρή αντιδραστικότητα ολόκληρης ή της πλαγιοβασικής μεμβράνης σε $\geq 10\%$ των κυττάρων του όγκου.	Ομάδα κυττάρων όγκου με ισχυρή αντιδραστικότητα ολόκληρης ή της πλαγιοβασικής μεμβράνης ανεξάρτητα από το ποσοστό των κυττάρων του όγκου στα οποία παρατηρείται χρώση	Θετικό

Γενικά, η SISH ή η FISH θεωρείται θετική εάν η αναλογία του αριθμού αντιγράφων γονιδίου HER2 ανά κύτταρο όγκου προς τον αριθμό αντιγράφων χρωμοσώματος 17 είναι μεγαλύτερη ή ίση του 2.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Η τραστοζουμάμπη έχει χρησιμοποιηθεί σε κλινικές δοκιμές ως μονοθεραπεία για ασθενείς με MKM οι οποίοι έχουν όγκους που υπερεκφράζουν το HER2 και έχουν αποτύχει σε ένα ή περισσότερα χημειοθεραπευτικά σχήματα για τη μεταστατική τους νόσο (τραστοζουμάμπη μόνο).

Η τραστοζουμάμπη έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή δοσεταξέλη για τη θεραπεία ασθενών που δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία για τη μεταστατική τους νόσο. Οι ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει επικουρική χημειοθεραπεία βασιζόμενη σε ανθρακυκλίνη αντιμετωπίστηκαν με πακλιταξέλη (έγχυση 175 mg/m² επί 3 ώρες) με ή χωρίς τραστοζουμάμπη. Στην βασική δοκιμή της δοσεταξέλης (έγχυση 100 mg/m² επί 1 ώρα) με ή χωρίς τραστοζουμάμπη, 60% των ασθενών είχαν προηγουμένως λάβει επικουρική χημειοθεραπεία βασιζόμενη σε ανθρακυκλίνη. Οι ασθενείς λάμβαναν τραστοζουμάμπη μέχρι την εξέλιξη της νόσου.

Δεν έχει μελετηθεί η αποτελεσματικότητα της τραστοζουμάμπης σε συνδυασμό με πακλιταξέλη σε ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενη επικουρική αγωγή με ανθρακυκλίνες. Ωστόσο, η τραστοζουμάμπη σε συνδυασμό με δοσεταξέλη ήταν αποτελεσματική σε ασθενείς, ανεξαρτήτως εάν είχαν ή όχι λάβει προηγούμενη επικουρική αγωγή με ανθρακυκλίνες.

Στη μέθοδο δοκιμασίας που αφορούσε την υπερέκφραση του HER2, για τον προσδιορισμό της καταλληλότητας των ασθενών στις βασικές κλινικές δοκιμές μονοθεραπείας με τραστοζουμάμπη και τραστοζουμάμπης σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, έγινε χρήση ανοσοϊστοχημικής χρώσης για το HER2 από μονιμοποιημένο υλικό όγκων του μαστού, με τη βοήθεια των μονοκλωνικών αντισωμάτων μυός CB11 και 4D5. Οι ιστοί αυτοί, ήταν μονιμοποιημένοι σε φορμόλη ή σταθεροποιητικό Bouin. Ο ερευνητικός αυτός προσδιορισμός πραγματοποιήθηκε κατά τις κλινικές δοκιμές σε ένα κεντρικό εργαστήριο με τη χρήση μιας κλίμακας από 0 έως 3+. Συμπεριελήφθησαν οι ασθενείς με κατάταξη 2+ ή 3+ βάσει της χρώσης ενώ οι ασθενείς των οποίων η χρώση ήταν της τάξης του 0 ή 1+ αποκλείστηκαν. Ποσοστό άνω του 70% των ασθενών που συμπεριελήφθησαν παρουσίαζε υπερέκφραση 3+. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα ήταν μεγαλύτερα μεταξύ των ασθενών με υψηλότερα επίπεδα υπερέκφρασης HER2 (3+).

Στη βασική δοκιμή της δοσεταξέλης, με ή χωρίς τραστοζουμάμπη, η κύρια μέθοδος δοκιμασίας που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της θετικότητας HER2 ήταν η ανοσοϊστοχημεία. Μια μειονότητα ασθενών εξετάστηκε με χρήση φθορίζοντος υβριδισμού *in-situ* (fluorescence *in-situ* hybridisation, FISH). Στη δοκιμή αυτή, 87% των εγγεγραμμένων ασθενών είχαν νόσο IHC3+ και 95% των εγγεγραμμένων ασθενών είχαν νόσο IHC3+ και/ή FISH-θετική.

Εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού

Η αποτελεσματικότητα από μελέτες μονοθεραπείας και θεραπείας συνδυασμού συνοψίζονται στον Πίνακα 4:

Πίνακας 4 Αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα από τις μελέτες μονοθεραπείας και συνδυαστικής θεραπείας

Παράμετρος	Μονοθεραπεία			Θεραπεία συνδυασμού	
	Τραστοζουμάμπη ¹ N = 172	Τραστοζουμάμπη και πακλιταξέλη ² N = 68	Πακλιταξέλη ² N = 77	Τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη ³ N = 92	Δοσεταξέλη ³ N = 94
Ποσοστό ανταπόκρισης (95%CI)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Διάρκεια διάρκειας ανταπόκρισης (μήνες) (95%CI)	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)
Διάρκεια TTP (μήνες) (95%CI)	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)
Διάρκεια επιβίωσης (μήνες) (95%CI)	16,4 (12,3-δυ)	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: χρόνος έως την εξέλιξη, το “δυ” υποδεικνύει ότι δεν ήταν δυνατόν να υπολογιστεί ή δεν έχει ακόμη επιτευχθεί.

1. Μελέτη H0649g: υποομάδα ασθενών IHC3+

2. Μελέτη H0648g: υποομάδα ασθενών IHC3+

3. Μελέτη M77001: Πλήρης ομάδα ανάλυσης με πρόθεση θεραπείας (intent-to-treat), αποτελέσματα 24 μηνών

Συνδυαστική θεραπεία με τραστοζουμάμπη και αναστραζόλη

Η τραστοζουμάμπη έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αναστραζόλη για θεραπεία πρώτης γραμμής στο MKM σε μετεμηνιόπαυσιακές ασθενείς με υπερέκφραση του HER2, θετικούς στους ορμονικούς υποδοχείς (π.χ. οιστρογονικούς υποδοχείς (ER) και/ή υποδοχείς προγεστερόνης (PR)). Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν διπλάσια στο σκέλος υπό τραστοζουμάμπη συν αναστραζόλη

συγκρινόμενη με αυτήν στο σκέλος της αναστραζόλης (4,8 μήνες έναντι 2,4 μήνες). Για τις άλλες παραμέτρους οι βελτιώσεις που παρατηρήθηκαν για τον συνδυασμό ήταν: για την συνολική ανταπόκριση (16,5% έναντι 6,7%), για το δείκτη κλινικού οφέλους (42,7% έναντι 27,9%), για τον χρόνο ως την εξέλιξη της νόσου (4,8 μήνες έναντι 2,4 μήνες). Δεν καταγράφηκε καμία διαφοροποίηση μεταξύ των σκελών ως προς τον χρόνο ως την ανταπόκριση και τη διάρκεια της ανταπόκρισης. Η διάμεση συνολική επιβίωση επιμηκύνθηκε κατά 4,6 μήνες στους ασθενείς στο σκέλος του συνδυασμού. Η διαφοροποίηση δεν ήταν στατιστικά σημαντική, εν τούτοις περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς από το σκέλος της αναστραζόλης προχώρησαν σε ένα σχήμα που περιείχε τραστοζουμάμπη μετά την εξέλιξη της νόσου.

Δοσολογικό σχήμα τριών-εβδομάδων στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού

Τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από μη συγκριτικές μελέτες μονοθεραπείας και μελέτες θεραπείας συνδυασμού συνοψίζονται στον Πίνακα 5:

Πίνακας 5 Αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα από τις μη συγκριτικές μελέτες μονοθεραπείας και συνδυαστικής θεραπείας

Παράμετρος	Μονοθεραπεία		Θεραπεία συνδυασμού	
	Τραστοζουμάμπη ¹ N = 105	Τραστοζουμάμπη ² N = 72	Τραστοζουμάμπη και πακλιταξέλη ³ N = 32	Τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη ⁴ N = 110
Ποσοστό ανταπόκρισης (95%CI)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41 - 76)	73% (63 - 81)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης (μήνες) (εύρος)	10,1 (2,8 - 35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 2,1)	13,4 (2,1 - 55,1)
Διάμεσος TTP (μήνες) (95%CI)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - μν)	13,6 (11 - 16)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95%CI)	δυ	δυ	δυ	47,3 (32 - δυ)

TTP: χρόνος έως την εξέλιξη, το “δυ” υποδεικνύει ότι δεν ήταν δυνατόν να υπολογιστεί ή δεν έχει ακόμη επιτευχθεί.

1. Μελέτη WO16229: δόση εφόδου 8 mg/kg, ακολουθούμενη από 6 mg/kg πρόγραμμα 3 εβδομάδων
2. Μελέτη MO16982: δόση εφόδου 6 mg/kg 3 φορές την εβδομάδα, ακολουθούμενη από 6 mg/kg πρόγραμμα 3 εβδομάδων
3. Μελέτη BO15935
4. Μελέτη MO16419

Εστίες εξέλιξης

Η συχνότητα υποτροπής στο ήπαρ ήταν σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με το συνδυασμό τραστοζουμάμπης και πακλιταξέλης, σε σύγκριση με πακλιταξέλη ως μονοθεραπεία (21,8% έναντι 45,7%; $p = 0,004$). Περισσότεροι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τραστοζουμάμπη και πακλιταξέλη παρουσίασαν υποτροπή στο κεντρικό νευρικό σύστημα από εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με πακλιταξέλη μόνο (12,6% έναντι 6,5%; $p = 0,377$).

Πρώιμος καρκίνος του μαστού (επικουρικό πλαίσιο)

Ο πρώιμος καρκίνος μαστού ορίζεται ως μη μεταστατικό πρωτοπαθές διηθητικό καρκίνωμα του μαστού. Στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας, η τραστοζουμάμπη διερευνήθηκε σε 4 μεγάλες πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες δοκιμές:

- Η Μελέτη BO16348 η οποία σχεδιάστηκε για να συγκρίνει την αγωγή με τραστοζουμάμπη ανά τρεις εβδομάδες επί ένα έτος και δύο έτη έναντι της παρακολούθησης ασθενών με ΠΚΜ με θετικό HER2 μετά από χειρουργική επέμβαση, καθιερωμένη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία (εφόσον έχει εφαρμογή). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε σύγκριση των δύο ετών θεραπείας με τραστοζουμάμπη έναντι του ενός έτους θεραπείας με τραστοζουμάμπη. Οι ασθενείς οι οποίοι ορίστηκε να λάβουν τραστοζουμάμπη, έλαβαν μία αρχική δόση εφόδου των 8 mg/kg, ακολουθούμενη από 6 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες επί ένα έτος ή δύο έτη.

- Οι μελέτες NSABP B-31 και NCCTG N9831 που περιλαμβάνουν την από κοινού ανάλυση, οι οποίες σχεδιάστηκαν για να διερευνήσουν την κλινική χρησιμότητα του συνδυασμού της θεραπείας τραστοζουμάμπης με πακλιταξέλη μετά από χημειοθεραπεία AC, επιπλέον η μελέτη NCCTG N9831 διερεύνησε επίσης την προσθήκη τραστοζουμάμπης διαδοχικά με τη χημειοθεραπεία AC→P σε ασθενείς με HER2 θετικό ΠΚΜ μετά από χειρουργική επέμβαση.
- Η μελέτη BCIRG 006 η οποία σχεδιάστηκε για να διερευνήσει τη θεραπεία συνδυασμού τραστοζουμάμπης με δοσεταξέλη είτε μετά από χημειοθεραπεία με AC είτε σε συνδυασμό με δοσεταξέλη και καρβοπλατίνη σε ασθενείς με HER2 θετικό ΠΚΜ μετά από χειρουργική επέμβαση.

Ο πρώιμος καρκίνος του μαστού στη δοκιμή HERA περιορίστηκε σε εγχειρίσιμο, πρωτοπαθές, διηθητικό αδеноκαρκίνωμα του μαστού, με μασχαλιαίους αδένες θετικούς ή μασχαλιαίους αδένες αρνητικούς εάν οι όγκοι ήταν τουλάχιστον 1 cm σε διάμετρο.

Στην από κοινού ανάλυση των μελετών NSABP B-31 και NCCTG N9831, ο ΠΚΜ περιοριζόταν σε γυναίκες με χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού σε υψηλό κίνδυνο, που ορίζεται ως HER2-θετικό και θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες ή HER2 θετικό και αρνητικούς λεμφαδένες με χαρακτηριστικά υψηλής επικινδυνότητας (μέγεθος όγκου > 1 cm και υποδοχείς οιστρογόνου αρνητικούς ή όγκος μεγέθους > 2 cm, ανεξάρτητα από την ορμονική κατάσταση).

Στη μελέτη BCIRG 006, ο HER2 θετικός, ΠΚΜ ορίστηκε ως είτε με θετικούς λεμφαδένες ή με αρνητικούς αδένες σε υψηλού κινδύνου ασθενείς χωρίς τη συμμετοχή (pN0) των λεμφαδένων, και τουλάχιστον 1 από τους ακόλουθους παράγοντες: μέγεθος όγκου μεγαλύτερο από 2 cm, αρνητικοί οιστρογονικοί και προγεστερικοί υποδοχείς, βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης ή/και βαθμός διαφοροποίησης του πυρήνα 2 - 3, ή ηλικία < 35 ετών).

Τα αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα που προέκυψαν από τη δοκιμή BO16348 μετά από διάμεση παρακολούθηση 12 μηνών* και 8 ετών** συνοψίζονται στον Πίνακα 6:

Πίνακας 6 Αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη BO16348

Παράμετρος	Διάμεση παρακολούθηση 12 μηνών		Διάμεση παρακολούθηση 8 ετών	
	Παρατήρηση N = 1.693	Τραστοζουμά μπη 1 έτος N = 1.693	Παρατήρηση N = 1.697***	Τραστοζουμά μπη 1 έτος N = 1.702***
Επιβίωση ελεύθερη νόσου				
- Αριθμός ασθενών με σύμβαμα	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Αριθμός ασθενών χωρίς σύμβαμα	1.474 (87,1%)	1.566 (92,5%)	1.127 (66,4%)	1.231 (72,3%)
Τιμή P έναντι παρατήρησης	< 0,0001		< 0,0001	
Λόγος επικινδυνότητας έναντι παρατήρησης	0,54		0,76	
Επιβίωση ελεύθερη υποτροπής				
- Αριθμός ασθενών με σύμβαμα	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Αριθμός ασθενών χωρίς σύμβαμα	1.485 (87,7%)	1.580 (93,3%)	1.191 (70,2%)	1.303 (76,6%)
Τιμή P έναντι παρατήρησης	< 0,0001		< 0,0001	
Λόγος επικινδυνότητας έναντι παρατήρησης	0,51		0,73	
Επιβίωση ελεύθερη απομακρυσμένης νόσου				
- Αριθμός ασθενών με σύμβαμα	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- Αριθμός ασθενών χωρίς σύμβαμα	1.508 (89,1%)	1.594 (94,6%)	1.209 (71,2%)	1.303 (76,6%)
Τιμή P έναντι παρατήρησης	< 0,0001		< 0,0001	
Λόγος επικινδυνότητας έναντι παρατήρησης	0,50		0,76	
Συνολική επιβίωση (θάνατος)				
- Αριθμός ασθενών με σύμβαμα	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Αριθμός ασθενών χωρίς σύμβαμα	1.653 (97,6%)	1.662 (98,2%)	1.347 (79,4%)	1.424 (83,7%)
Τιμή P έναντι παρατήρησης	0,24		0,0005	
Λόγος επικινδυνότητας έναντι παρατήρησης	0,75		0,76	

* Το συγκύριο καταληκτικό σημείο της επιβίωσης ελεύθερης νόσου (DFS) για το 1 έτος έναντι της παρατήρησης ικανοποίησε το προκαθορισμένο στατιστικό όριο

- ** Τελική ανάλυση (συμπεριλαμβανομένης της διασταύρωσης του 52% των ασθενών από το σκέλος παρατήρησης στην τραστοζουμάμπη)
- *** Υπάρχει διαφορά στο συνολικό μέγεθος του δείγματος λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν μετά από την καταληκτική ημερομηνία για την ανάλυση διάμεσης παρακολούθησης των 12 μηνών

Τα αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα από την ενδιάμεση ανάλυση αποτελεσματικότητας υπερέβησαν το προκαθορισμένο από το πρωτόκολλο στατιστικό όριο για τη σύγκριση του 1 έτους της τραστοζουμάμπης έναντι της παρατήρησης. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 12 μηνών, ο λόγος επικινδυνότητας (HR) για την επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS) ήταν 0,54 (95% CI 0,44, 0,67), το οποίο μεταφράζεται σε απόλυτο όφελος 7,6 επί τοις εκατό ποσοστιαίων μονάδων (85,8% έναντι 78,2%) υπέρ του σκέλους υπό τραστοζουμάμπη, στο πλαίσιο ενός ποσοστού επιβίωσης ελεύθερης νόσου επί 2 χρόνια.

Μία τελική ανάλυση πραγματοποιήθηκε μετά από διάμεση παρακολούθηση 8 ετών, η οποία έδειξε ότι 1 έτος θεραπείας με τραστοζουμάμπη σχετίζεται με μείωση του κινδύνου κατά 24% συγκριτικά με την ομάδα παρατήρησης μόνο (HR = 0,76, 95% ΔΕ 0,67, 0,86). Αυτό μεταφράζεται σε απόλυτο όφελος 6,4 ποσοστιαίων μονάδων υπέρ του 1 έτους θεραπείας με τραστοζουμάμπη, στο πλαίσιο ενός ποσοστού επιβίωσης ελεύθερης νόσου επί 8 χρόνια.

Σε αυτή την τελική ανάλυση, η επέκταση της θεραπείας με τραστοζουμάμπη για διάστημα δύο ετών δεν έδειξε επιπρόσθετο όφελος έναντι της θεραπείας για 1 έτος [DFS HR στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) για 2 έτη έναντι του 1 έτους=0,99 (95% CI: 0,87, 1,13), τιμή $p = 0,90$ και OS HR = 0,98(0,83, 1,15), τιμή $p = 0,78$]. Το ποσοστό της ασυμπτωματικής καρδιακής δυσλειτουργίας ήταν αυξημένο στο σκέλος της διετούς θεραπείας (8,1% έναντι 4,6% στο σκέλος θεραπείας 1 έτους). Περισσότεροι ασθενείς εμφάνισαν τουλάχιστον ένα ανεπιθύμητο συμβάν 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού (20,4%) στο σκέλος διετούς θεραπείας συγκριτικά με το σκέλος θεραπείας ενός έτους (16,3%).

Στις μελέτες NSAPB B-31 και NCCTG N9831 η τραστοζουμάμπη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, μετά τη χημειοθεραπεία AC.

Δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη χορηγήθηκαν ταυτόχρονα ως εξής:

- ενδοφλέβια δοξορουβικίνη (push), στα 60 mg/m², χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους.
- ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη, στα 600 mg/m² για πάνω από 30 λεπτά, χορηγήθηκε κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους.

Η πακλιταξέλη, σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη, χορηγήθηκε ως εξής:

- ενδοφλέβια πακλιταξέλη - 80 mg/m² ως μια συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, χορηγούμενη κάθε εβδομάδα για 12 εβδομάδες.
- ή
- ήενδοφλέβια πακλιταξέλη - 175 mg/m² ως μια συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους (ημέρα 1 κάθε κύκλου).

Τα αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα από την από κοινού ανάλυση των NSABP B-31 και NCCTG 9831 μελετών τη στιγμή της οριστικής ανάλυσης της επιβίωσης ελεύθερης νόσου* συνοψίζονται στον Πίνακα 7. Η μέση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 1,8 χρόνια για τους ασθενείς στο σκέλος AC → P και 2,0 χρόνια για τους ασθενείς στο σκέλος AC → PH.

Πίνακας 7 Περίληψη της αποτελεσματικότητας από την από κοινού ανάλυση των NSABP B-31 και NCCTG 9831 μελετών τη στιγμή της οριστικής ανάλυσης της επιβίωσης ελεύθερης νόσου*

Παράμετρος	AC→P (n = 1.679)	AC→PH (n = 1.672)	Σχετικός κίνδυνος έναντι AC→P (95% CI) τιμή p
Επιβίωση ελεύθερη νόσου Αρ. ασθενών με σύμβαμα (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) $p < 0,0001$
Απομακρυσμένη υποτροπή Αρ.	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60)

ασθενών με σύμβαμα			p< 0,0001
Θάνατος (Σύμβαμα συνολικής επιβίωσης): Αρ. ασθενών με σύμβαμα	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014**

A: δοξορουβικίνη, C: κυκλοφωσφαμίδη, P: πακλιταξέλη, H: τραστουζουμάμπη

* Κατά τη διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης των 1,8 ετών για τους ασθενείς στο σκέλος AC→P και 2,0 ετών για τους ασθενείς στο σκέλος AC→PH.

** η τιμή p για τη συνολική επιβίωση δεν ξεπέρασε το προκαθορισμένο στατιστικό όριο για τη σύγκριση του AC→PH έναντι του AC→P

Για το κύριο καταληκτικό σημείο, την DFS, η προσθήκη της τραστουζουμάμπης στη χημειοθεραπεία με πακλιταξέλη οδήγησε σε μείωση 52% του κινδύνου υποτροπής της νόσου. Ο σχετικός κίνδυνος μεταφράζεται σε απόλυτο όφελος, στα πλαίσια των 3 ετών επιβίωσης ελεύθερης νόσου κατά 11,8 ποσοστιαίες μονάδες (87,2% έναντι 75,4%) υπέρ του σκέλους AC → PH (τραστουζουμάμπη).

Κατά τη στιγμή της ενημερωμένης έκδοσης ασφαλείας μετά από ένα μέσο όρο 3,5 – 3,8 ετών παρακολούθησης, η ανάλυση της DFS επαναεπιβεβαιώνει το μέγεθος του οφέλους που φαίνεται στην οριστική ανάλυση της DFS. Παρά τη διασταύρωση των ασθενών από την ομάδα ελέγχου στην τραστουζουμάμπη, η προσθήκη της τραστουζουμάμπης στη χημειοθεραπεία με πακλιταξέλη οδήγησε σε μείωση 52% του κινδύνου υποτροπής της νόσου. Η προσθήκη της τραστουζουμάμπης στη χημειοθεραπεία με πακλιταξέλη, οδήγησε επίσης σε μείωση 37% του κινδύνου θανάτου.

Η προσχεδιασμένη τελική ανάλυση της OS από την από κοινού ανάλυση των μελετών NSABP B-31 και NCCTG N9831 διεξήχθη όταν είχαν λάβει χώρα 707 θάνατοι (μέση παρακολούθηση 8,3 έτη στην ομάδα AC→PH). Η θεραπεία με AC→P H είχε ως αποτέλεσμα μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS συγκριτικά με AC→P (στρωματοποιημένο HR = 0,64; 95% CI [0,55, 0,74]; log-rank p-value < 0,0001). Στα 8 έτη, υπολογίζεται ότι το ποσοστό επιβίωσης ήταν 86,9% στο σκέλος AC→PH και 79,4% στο σκέλος AC→P, απόλυτο όφελος 7,4% (95% CI 4,9%, 10,0%).

Τα τελικά αποτελέσματα της OS από την από κοινού ανάλυση των μελετών NSABPB-31 και NCCTG N9831 συνοψίζονται στον Πίνακα 8 παρακάτω:

Πίνακας 8 Τελική συνολική ανάλυση συνολικής επιβίωσης από την από κοινού ανάλυση των μελετών NSABP B-31 και NCCTG N9831

Παράμετρος	AC→P (N = 2.032)	AC→PH (N = 2.031)	p-value έναντι AC→P	Λόγος επικινδυνότητας έναντι AC→P(95%CI)
Θάνατος (σύμβαμα OS): Αριθμός ασθενών με σύμβαμα(%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: δοξορουβικίνη, C: κυκλοφωσφαμίδη, P: πακλιταξέλη, H: τραστουζουμάμπη

Η ανάλυση της DFS πραγματοποιήθηκε επίσης κατά την τελική ανάλυση της OS από την από κοινού ανάλυση των μελετών NSABP B-31 και NCCTG N9831. Η επικαιροποιημένη ανάλυση των αποτελεσμάτων της DFS (στρωματοποιημένο HR = 0,61; 95% CI [0,54, 0,69]) έδειξε παρόμοιο όφελος DFS σε σύγκριση με την οριστική πρωταρχική ανάλυση DFS, παρά το 24,8% των ασθενών στο σκέλος AC→P οι οποίοι προχώρησαν στη λήψη τραστουζουμάμπης. Στα 8 έτη, το ποσοστό της επιβίωσης ελεύθερης νόσου υπολογίστηκε στο 77,2% (95% CI: 75,4, 79,1) στο σκέλος AC→PH, απόλυτο όφελος 11,8% σε σύγκριση με το σκέλος AC→P.

Στη μελέτη BCIRG 006 η τραστουζουμάμπη χορηγήθηκε είτε σε συνδυασμό με δοσεταξέλη, μετά τη χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη (AC → DH) ή σε συνδυασμό με δοσεταξέλη και καρβοπλατίνη (DCarbH).

Η δοσεταξέλη χορηγήθηκε ως εξής:

- ενδοφλέβια δοσεταξέλη - 100 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας, χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους (ημέρα 2 του πρώτου κύκλου δοσεταξέλης, στη συνέχεια, την ημέρα 1 κάθε επόμενου κύκλου)

ή

- ενδοφλέβια δοσεταξέλη - 75 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας, χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους (ημέρα 2 του κύκλου 1, στη συνέχεια, ημέρα 1 κάθε επόμενου κύκλου)
- η οποία ακολουθείται από:
- καρβοπλατίνη - με στόχο AUC = 6 mg/mL / min χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση επί 30-60 λεπτά και επαναλαμβάνονται κάθε 3 εβδομάδες για συνολικά έξι κύκλους

Η τραστουζουμάμπη χορηγήθηκε σε εβδομαδιαία βάση με χημειοθεραπεία και 3 εβδομαδιαίως εν συνεχεία για συνολικά 52 εβδομάδες.

Τα αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα από την BCIRG 006 συνοψίζονται στους Πίνακες 9 και 10. Η μέση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 2,9 χρόνια στο σκέλος AC → D και 3,0 χρόνια σε καθένα από τα σκέλη AC → DH και DCarbH.

Πίνακας 9 Επισκόπηση της αποτελεσματικότητας των αναλύσεων BCIRG 006 AC → D έναντι AC → DH

Παράμετρος	AC→D (n = 1.073)	AC→DH (n = 1.074)	Σχετικός κίνδυνος έναντι AC→D (95% CI) τιμή p
Επιβίωση ελεύθερη νόσου Αρ. ασθενών με σύμβαμα (%)	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Απομακρυσμένη υποτροπή Αρ. ασθενών με σύμβαμα	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Θάνατος (Σύμβαμα συνολικής επιβίωσης): Αρ. ασθενών με σύμβαμα	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

AC→D = δοξουροβικίνη συν κυκλοφωσφαμίδη ακολουθούμενη από δοσεταξέλη, AC→DH = δοξουροβικίνη συν κυκλοφωσφαμίδη ακολουθούμενη από δοσεταξέλη και τραστουζουμάμπη, CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Πίνακας 10 Επισκόπηση της αποτελεσματικότητας των αναλύσεων BCIRG 006 AC→D έναντι DCarbH

Παράμετρος	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Σχετικός κίνδυνος έναντι AC→D (95% CI) τιμή p
Επιβίωση ελεύθερη νόσου Αρ. ασθενών με σύμβαμα (%)	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Απομακρυσμένη υποτροπή Αρ. ασθενών με σύμβαμα	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Θάνατος (Σύμβαμα συνολικής επιβίωσης): Αρ. ασθενών με σύμβαμα	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

AC→D = δοξουροβικίνη συν κυκλοφωσφαμίδη ακολουθούμενη από δοσεταξέλη, DCarbH = δοσεταξέλη, καρβοπλατίνη και τραστουζουμάμπη, CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Στη μελέτη BCIRG 006 για το κύριο καταληκτικό σημείο, την DFS, η αναλογία κινδύνου μεταφράζεται σε απόλυτο όφελος, στα πλαίσια των 3 ετών επιβίωσης ελεύθερης νόσου σε ποσοστό επιβίωσης της τάξης του 5,8 ποσοστιαίες μονάδες (86,7% έναντι 80,9%) υπέρ του σκέλους AC → DH (τραστουζουμάμπη) και 4,6 ποσοστιαίες μονάδες (85,5% έναντι 80,9%) υπέρ του DCarbH (τραστουζουμάμπη), σε σύγκριση με το σκέλος AC → D

Στη μελέτη BCIRG 006, 213/1.075 ασθενείς στο σκέλος της DCarbH (TCH), 221/1.074 ασθενείς στο σκέλος AC→DH (AC→TH και 217/1.073 στο σκέλος AC → D (AC→T) είχαν κατά Karnofsky δείκτη φυσικής κατάστασης ≤ 90 (είτε 80 ή 90). Δεν παρατηρήθηκε όφελος ως προς την ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) σε αυτή την υποομάδα ασθενών (σχετικός κίνδυνος = 1,16 95% CI [0,73, 1,83] για DCarbH (TCH) έναντι AC→D (AC→T), σχετικός κίνδυνος 0,97, 95% CI [0,60, 1,55] για AC→DH (AC→TH) έναντι AC→D).

Επιπλέον, μια post-hoc διερευνητική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τα δεδομένα που τίθενται από την κοινή ανάλυση (JA) των NSABP B-31/NCCTG N9831* και BCIRG006 κλινικών μελετών που συνδυάζει τα συμβάματα της DFS και τα συμπτωματικά καρδιακά γεγονότα και τα οποία συνοψίζονται στον Πίνακα 11:

Πίνακας 11 Αποτελέσματα post-hoc διερευνητικής ανάλυσης από τις κλινικές μελέτες JA NSABP B-31/NCCTG N9831* και BCIRG006, η οποία συνδυάζει συμβάντα DFS και συμπτωματικά καρδιακά συμβάντα

	AC→PH (έναντι AC→P) (NSABP B-31 και NCCTG N9831)*	AC→DH (έναντι AC→D) (BCIRG 006)	DcarbH (έναντι AC→D) (BCIRG006)
Πρωταρχική Ανάλυση Αποτελεσματικότητας Σχετικός κίνδυνος DFS (95% CI) Τιμή 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
Ανάλυση μακροπρόθεσμης παρακολούθησης αποτελεσματικότητας **Σχετικός κίνδυνος DFS (95% CI) Τιμή 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
Post-hoc διερευνητική ανάλυση με DFS και συμπτωματικών καρδιακών συμβαμάτων Μακροπρόθεσμη παρακολούθηση **Σχετικός κίνδυνος(95% CI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: δοξορουβικίνη, C: κυκλοφωσφαιμίδη, P: πακλιταξέλη, D: δοσεταξέλη, Carb: καρβοπλατίνη, H: τραστουζουμάμπη, CI: διάστημα εμπιστοσύνης

* Κατά τη στιγμή της οριστικής ανάλυσης της DFS. Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 1,8 έτη στο σκέλος AC→P και 2,0 έτη στο σκέλος AC→PH.

** Διάμεση διάρκεια της μακροπρόθεσμης παρακολούθησης της από κοινού ανάλυσης κλινικών μελετών ήταν 8,3 έτη (διακύμανση: 0,1 έως 12,1) για το σκέλος AC→PH και 7,9 έτη (διακύμανση: 0,0 έως 12,2) για το σκέλος AC→P. Η διάμεση διάρκεια της μακροπρόθεσμης παρακολούθησης για τη μελέτη BCIRG 006 ήταν 10,3 έτη και σκέλος AC→D (διακύμανση: 0,0 έως 12,6 έτη) και στο σκέλος DCarbH (διακύμανση: 0,0 έως 13,1 έτη) και 10,4 έτη (διακύμανση: 0,0 έως 12,7 έτη) στο σκέλος AC→DH

Πρώιμος καρκίνος του μαστού (εισαγωγικό-επικουρικό πλαίσιο)

Μέχρι στιγμής, δεν είναι διαθέσιμα αποτελέσματα τα οποία συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα της τραστουζουμάμπης όταν χορηγείται με χημειοθεραπεία στο πλαίσιο της επικουρικής αγωγής με εκείνη που αποκομίζεται στο πλαίσιο της εισαγωγικής/επικουρικής αγωγής.

Στο πλαίσιο της εισαγωγικής-επικουρικής θεραπείας, η μελέτη MO16432, μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη σχεδιάστηκε προκειμένου να διερευνηθεί η κλινική αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χορήγησης τραστουζουμάμπης με εισαγωγική χημειοθεραπεία συμπεριλαμβανομένης της ανθρακυκλίνης και της ταξάνης, ακολουθούμενης από επικουρική αγωγή με τραστουζουμάμπη, μέχρι συνολική διάρκεια θεραπείας 1 έτους. Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν διαγνωσθεί πρόσφατα με τοπικά προχωρημένο (Σταδίου III) ή φλεγμονώδη ΠΚΜ. Ασθενείς με HER2+ όγκους τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εισαγωγική χημειοθεραπεία ταυτόχρονα με εισαγωγική-επικουρική θεραπεία με τραστουζουμάμπη είτε μόνο εισαγωγική χημειοθεραπεία.

Στη μελέτη MO16432, χορηγήθηκε τραστουζουμάμπη (8 mg/kg δόση εφόδου ακολουθούμενη από 6 mg/kg δόση συντήρησης κάθε 3 εβδομάδες) ταυτόχρονα με 10 κύκλους εισαγωγικής χημειοθεραπείας ως εξής:

- Δοξορουβικίνη 60 mg/m² και πακλιταξέλη 150 mg/m², χορηγούμενα 3 φορές εβδομαδιαίως για 3 κύκλους, τα οποία ακολουθήθηκαν από:

- Πακλιταξέλη 175 mg/m² χορηγούμενη 3 φορές εβδομαδιαίως για 4 κύκλους, το οποίο ακολουθήθηκε από:
- CMF την ημέρα 1 και 8 κάθε 4 εβδομάδες για 3 κύκλους το οποίο ακολουθήθηκε μετά τη χειρουργική επέμβαση από
- Επιπρόσθετους κύκλους επικουρικής θεραπείας με τραστοζουμάμπη (μέχρι να συμπληρωθεί 1 χρόνος θεραπείας)

Τα αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα από τη Μελέτη MO16432 συνοψίζονται στον Πίνακα 12. Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης στο σκέλος της τραστοζουμάμπης ήταν 3,8 χρόνια.

Πίνακας 12 Αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MO16432

Παράμετρος	Χημειοθεραπεία+ τραστοζουμάμπη (n = 115)	Χημειοθεραπεία μόνο (n = 116)	
Επιβίωση ελεύθερης συμβαμάτων Αρ. ασθενών με σύμβαμα	46	59	Σχετικός Κίνδυνος (95%CI) 0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Συνολική παθολογοανατομική πλήρης ανταπόκριση * (95% CI)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	p = 0,0014
Συνολική επιβίωση Αρ. ασθενών με σύμβαμα	22	33	Σχετικός Κίνδυνος (95%CI) 0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

* οριζόμενη ως απουσία οποιουδήποτε επιθετικού καρκίνου τόσο στο μαστό όσο και στους μασχαλιαίους αδένες

Απόλυτο όφελος 13 ποσοστιαίων μονάδων εκτιμήθηκε υπέρ του σκέλους της τραστοζουμάμπης ως προς την τριετή επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων (65% έναντι 52%).

Μεταστατικός γαστρικός καρκίνος

Η τραστοζουμάμπη μελετήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης δοκιμή φάσης III ΤοGA (BO18255) σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έναντι χημειοθεραπείας μόνο. Η χημειοθεραπεία χορηγήθηκε ως εξής:

- καπεσιταβίνη - 1000 mg/m² από το στόμα, δύο φορές ημερησίως για 14 μέρες κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους (απόγευμα της 1ης ημέρας έως πρωί της 15ης ημέρας κάθε κύκλου)

Η

- ήνδοφλέβια 5-φθοριοουρακίλη - 800 mg/m²/ημέρα ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση σε χρονικό διάστημα 5 ημερών, χορηγούμενα κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους (ημέρες 1η έως 5η κάθε κύκλου).

Το κάθε ένα από αυτά χορηγήθηκε με:

- σισπλατίνη - 80 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους την 1η ημέρα κάθε κύκλου.

Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας από τη μελέτη BO18255 συνοψίζονται στον Πίνακα 13:

Πίνακας 13 Αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη BO18225

Παράμετρος	FP N = 290	FP + H N = 294	HR (95 % CI)	Τιμή – p
Συνολική επιβίωση, μήνες(διάμεση τιμή)	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, μήνες (διάμεση τιμή)	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου, μήνες (διάμεση τιμή)	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Συνολικό ποσοστό απόκρισης, %	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017

Διάρκεια απόκρισης, μήνες(διάμεση τιμή)	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001
FP+H: Φθοριοπυριμιδίνη/Σισπλατίνη + τραστοζουμάμπη				
FP: Φθοριοπυριμιδίνη/Σισπλατίνη				
^a Λόγος πιθανοτήτων				

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία για HER2-θετικό, μη εγχειρήσιμο, τοπικά προχωρημένο ή υποτροπιάζον και/ή μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα στομάχου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής, που δεν επιδεχόταν θεραπευτική αγωγή. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, ήταν η συνολική επιβίωση η οποία ορίστηκε ως ο χρόνος από τη μέρα της τυχαιοποίησης έως τη μέρα του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία. Έως τη στιγμή της ανάλυσης των αποτελεσμάτων είχαν πεθάνει συνολικά 349 τυχαιοποιημένοι ασθενείς: 182 ασθενείς (62,8%) από το σκέλος της ομάδας ελέγχου και 167 ασθενείς (56,8%) από την ομάδα που ελάμβανε θεραπευτική αγωγή. Η πλειονότητα των θανάτων οφείλονταν σε συμβάματα που σχετίζονταν με τον υποκείμενο καρκίνο.

Εκ των υστέρων αναλύσεις υποομάδων καταδεικνύουν ότι οι θετικές επιδράσεις της θεραπείας περιορίζονται στη στόχευση όγκων με υψηλότερα επίπεδα πρωτεΐνης HER2 (IHC 2+/FISH+ ή IHC 3+). Η διάμεση συνολική επιβίωση για την ομάδα με υψηλή έκφραση HER2 ήταν 11,8 μήνες έναντι 16 μηνών, HR 0,65 (95% CI 0,51-0,83) και η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν 5,5 μήνες έναντι 7,6 μηνών, HR 0,64 (95% CI 0,51 - 0,79) για το σκέλος FP έναντι του σκέλους FP+H, αντίστοιχα. Για τη συνολική επιβίωση το HR ήταν 0,75 (95% CI 0,51 – 1,11) στην ομάδα IHC2+/FISH+ και το HR ήταν 0,58 ((95% CI 0,41 – 0,81) στην ομάδα IHC3+/FISH+.

Σε μια διερευνητική ανάλυση υποομάδων που διεξάχθηκε στη δοκιμή ToGA (BO18255) δεν υπήρχε κανένα εμφανές όφελος στη συνολική επιβίωση με την προσθήκη της τραστοζουμάμπης σε ασθενείς με ECOG PS 2 κατά την έναρξη της θεραπείας [HR 0,96 (95% CI 0,51 – 1,79)], μη μετρήσιμη [HR 1,78 (95% CI 0,87 – 3,66)] και τοπικά προχωρημένη νόσο [HR 1,20 (95% CI 0,29 – 4,97)].

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς σε όλες τις υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού για τον καρκίνο του μαστού και του στομάχου (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της τραστοζουμάμπης αξιολογήθηκε σε ένα μοντέλο ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού, το οποίο χρησιμοποίησε συγκεντρωτικά δεδομένα από 1.582 άτομα, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με HER2-θετικό MKM, ΠΚΜ, ΠΓΚ ή άλλους τύπους όγκου, και υγιών εθελοντών, σε 18 μελέτες φάσης I, II και III, οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβια τραστοζουμάμπη. Ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων με παράλληλη γραμμική και μη γραμμική απομάκρυνση από το κεντρικό διαμέρισμα περιέγραψε το προφίλ συγκέντρωσης χρόνου της τραστοζουμάμπης. Λόγω της μη γραμμικής απομάκρυνσης, η ολική κάθαρση αυξήθηκε με μειούμενη συγκέντρωση. Επομένως δεν μπορεί να εξαχθεί σταθερή τιμή για το χρόνο ημίσειας ζωής της τραστοζουμάμπης. Ο χρόνος t_{1/2} μειώνεται με τη μείωση των συγκεντρώσεων εντός ενός δοσολογικού διαστήματος (βλέπε Πίνακα 16). Οι ασθενείς με MKM και ΠΚΜ είχαν παρόμοιες ΦΚ παραμέτρους (π.χ. κάθαρση (CL), όγκος κεντρικού διαμερίσματος, (V_c)) και προβλεπόμενες από τον πληθυσμό εκθέσεις σταθερής κατάστασης (C_{min}, C_{max} και AUC). Η γραμμική κάθαρση ήταν 0,136 l/ημέρα για τον MKM, 0,112 l/ημέρα για τον ΠΚΜ και 0,176 l/ημέρα για τον ΠΓΚ. Οι τιμές της παραμέτρου μη γραμμικής απομάκρυνσης ήταν 8,81 mg/ημέρα για τον μέγιστο ρυθμό απομάκρυνσης (V_{max}) και 8,92 µg/mL για τη σταθερά Michaelis-Menten (K_m) για τις ασθενείς με MKM, ΠΚΜ και ΠΓΚ. Ο όγκος κεντρικού διαμερίσματος ήταν 2,62 l για τις ασθενείς με MKM και ΠΚΜ, και 3,63 l για τις ασθενείς με ΠΓΚ. Στο τελικό μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού, επιπλέον του τύπου του πρωτοπαθούς όγκου, το σωματικό βάρος και η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση και η λευκωματίνη ορού εντοπίστηκαν ως στατιστικά σημαντικές συµμεταβλητές, οι οποίες επηρεάζουν την έκθεση της τραστοζουμάμπης. Ωστόσο, το μέγεθος της επίδρασης αυτών των συµμεταβλητών στην έκθεση της τραστοζουμάμπης υποδεικνύει

ότι οι συγκεκριμένες συµµεταβλητές είναι απίθανο να ασκήσουν οποιαδήποτε κλινικά σηµαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της τραστουζουµάμπης.

Οι προβλεπόμενες από τον πληθυσμό τιμές έκθεσης της ΦΚ (διάµεση τιμή με 5° – 95° εκατοστημόριο) και οι τιμές των παραμέτρων ΦΚ σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις (C_{max} και C_{min}) για τις ασθενείς με ΜΚΜ, ΠΚΜ και ΠΓΚ, οι οποίες έλαβαν θεραπεία με τα εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα ανά 1 εβδομάδα (q1w) και ανά τρεις εβδομάδες (q3w) εμφανίζονται στον Πίνακα 14 (Κύκλος 1), στον Πίνακα 15 (σταθερή κατάσταση) και στον Πίνακα 16 (ΦΚ παράμετροι) στη συνέχεια.

Πίνακας 14 Προβλεπόμενες από τον πληθυσμό τιμές έκθεσης ΦΚ στον Κύκλο 1 (διάµεση τιμή με 5ο - 95ο εκατοστημόριο) για τα δοσολογικά σχήματα της ενδοφλέβιας τραστουζουµάμπης σε ασθενείς με ΜΚΜ, ΠΚΜ και ΠΓΚ

Σχήμα	Τύπος πρωτοπαθούς όγκου	N	C_{min} (µg/mL)	C_{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₁ ηµέρες (µg .ηµέρα/mL)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	ΜΚΜ	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1.376 (728 - 1.998)
	ΠΚΜ	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1.039 - 1.895)
	ΠΓΚ	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1109 (588 - 1.938)
4mg/kg + 2mg/kg qw	ΜΚΜ	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 - 1.584)
	ΠΚΜ	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1.502)

Πίνακας 15 Προβλεπόμενες από τον πληθυσμό τιμές έκθεσης ΦΚ σε σταθερή κατάσταση (διάµεση τιμή με 5ο - 95ο εκατοστημόριο) για τα δοσολογικά σχήματα της ενδοφλέβιας τραστουζουµάμπης σε ασθενείς με ΜΚΜ, ΠΚΜ και ΠΓΚ

Σχήμα	Τύπος πρωτοπαθούς όγκου	N	$C_{min,ss}$ (µg/mL)	$C_{max,ss}$ (µg/mL)	AUC _{ss 0-21} ηµέρες (µg.ηµέρα/ mL)	Χρόνος έως τη σταθερή κατάσταση* ** (εβδομάδα)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	ΜΚΜ	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1.736 (618 - 2.756)	12
	ΠΚΜ	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1.927 (1.332 - 2.771)	15
	ΠΓΚ	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1.338 (557 - 2.875)	9
4mg/kg + 2mg/kg qw	ΜΚΜ	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1.710 (581 - 2.715)	12
	ΠΚΜ	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 - 2.734)	14

* $C_{min,ss} - C_{min}$ σε σταθεροποιηµένη κατάσταση

** $C_{max,ss} = C_{max}$ σε σταθεροποιηµένη κατάσταση

*** χρόνος έως 90% της σταθεροποιηµένης κατάστασης

Πίνακας 16 Προβλεπόμενες από τον πληθυσμό τιμές παραμέτρου ΦΚ σε σταθερή κατάσταση για τα δοσολογικά σχήματα της ενδοφλέβιας τραστουζουµάμπης σε ασθενείς με ΜΚΜ, ΠΚΜ και ΠΓΚ

	Τύπος	Ολικό εύρος CL	Εύρος t1/2 από
--	-------	----------------	----------------

Σχήμα	πρωτοπαθούς όγκου	N	από C _{max,ss} to C _{min,ss} (l/ημέρα)	C _{max,ss} σε C _{min,ss} (ημέρα)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	MKM	805	0,183 - 0,302	15,1 - 23,3
	ΠΚΜ	390	0,158 - 0,253	17,5 - 26,6
	ΠΓΚ	274	0,189 - 0,337	12,6 - 20,6
4mg/kg + 2mg/kg qw	MKM	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	ΠΚΜ	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

Έκπλυση τραστουζουμάμπης

Η περίοδος έκπλυσης της τραστουζουμάμπης εκτιμήθηκε μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ανά 1 εβδομάδα (q1w) ή ανά 3 εβδομάδες (q3w) χρησιμοποιώντας το μοντέλο ΦΚ πληθυσμού. Τα αποτελέσματα αυτών των προσομοιώσεων υποδεικνύουν ότι τουλάχιστον το 95% των ασθενών θα φτάσει συγκεντρώσεις, οι οποίες είναι < 1 μg/mL (περίπου 3% της προβλεπόμενης από τον πληθυσμό C_{min,ss}, ή περίπου 97% έκπλυση) έως τους 7 μήνες.

Κυκλοφορία του Αποκολλημένου Αντιγόνου HER2 ECD

Οι διερευνητικές αναλύσεις των συμμεταβλητών με πληροφορίες μόνο σε ένα υποσύνολο ασθενών υπέδειξαν ότι οι ασθενείς με μεγαλύτερα επίπεδα αποκολλημένου HER2-ECD είχαν ταχύτερη μη γραμμική κάθαρση (χαμηλότερη K_m) (p < 0,001). Υπήρξε συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του αποκολλημένου αντιγόνου και τα επίπεδα SGOT/AST. Ο αντίκτυπος του αποκολλημένου αντιγόνου στην κάθαρση ενδέχεται να εξηγείται εν μέρει από τα επίπεδα SGOT/AST.

Κατά την έναρξη της θεραπείας, τα επίπεδα του αποκολλημένου HER2-ECD που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ΜΓΚ ήταν συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με MKM και ΠΚΜ και δεν παρατηρήθηκε καμία εμφανής επίδραση στην κάθαρση της τραστουζουμάμπης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπήρξαν ενδείξεις οξείας τοξικότητας ή τοξικότητας σχετιζόμενης με επανειλημμένα δοσολογικά σχήματα σε μελέτες έως 6 μηνών ούτε ενδείξεις αναπαραγωγικής τοξικότητας σε μελέτες τερατογένεσης, γονιμότητας θηλέων ή τοξικότητας σε μελέτες κατά το τέλος της κύησης/μεταφορά μέσω πλακούντα. Η τραστουζουμάμπη δεν είναι τοξική για τα γονίδια. Μια μελέτη τρεαλόζης, που είναι κύριο έκδοχο του φαρμάκου, δεν έδειξε καμία τοξικότητα.

Δεν πραγματοποιήθηκαν μακράς διάρκειας μελέτες σε ζώα για να τεκμηριωθεί η δυνατότητα καρκινογένεσης της τραστουζουμάμπης, ή για να καθορισθούν οι επιδράσεις του στην ανδρική γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
α,α-τρεαλόζη διυδρική
πολυσорβικό 20 (E 432)**

** Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,6 mg πολυσорβικού 20 σε κάθε 150 mg/φιαλίδιο (21 mg/mL) που ισοδυναμούν με 0,6 mg/60 kg/7,4 mL. Τα πολυσорβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται ή να διαλύεται με άλλα φαρμακευτικά

προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Μην αραιώνετε με διαλύματα γλυκόζης καθώς αυτά προκαλούν συσσωμάτωση της πρωτεΐνης.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

Άσηπτη ανασύσταση και αραιώση:

Μετά την άσηπτη ανασύσταση με στείρο ύδωρ για ενέσιμα, η χημική και φυσική σταθερότητα του ανασυσταμένου διαλύματος αποδείχθηκε ότι κυμαινόταν μεταξύ 2 °C – 8 °C για διάστημα 48 ωρών.

Μετά από άσηπτη αραιώση σε σακούλες από πολυβινυλοχλωρίδιο, πολυαιθυλένιο ή πολυπροπυλένιο, που περιέχουν ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), η χημική και φυσική σταθερότητα της Dazublys αποδείχθηκε ότι κυμαινόταν στους 5 °C ± 3 °C και 30 °C ± 2 °C για διάστημα έως και 48 ωρών.

Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταμένο διάλυμα και το διάλυμα έγχυσης τραστουζουμάμπης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης κατά τη χρήση πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C εκτός εάν η ανασύσταση και η αραιώση έχουν πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε το ανασυσταθέν διάλυμα.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανοιγμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παραγράφους 6.3 και 6.6.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ένα διαφανές γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 15 mL με πώμα από βουτυλικό καουτσούκ επικαλυμμένο με φιλμ φθορο-ρητίνης που περιέχει 150 mg τραστουζουμάμπης.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ενδοφλέβια τραστουζουμάμπη παρέχεται σε αποστειρωμένα φιαλίδια μιας χρήσης, χωρίς συντηρητικά και μη πυρετογόνα.

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατάλληλη άσηπτη τεχνική για τις διαδικασίες ανασύστασης και αραιώσης. Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να διασφαλίζεται η αποστείρωση των παρασκευασμένων διαλυμάτων. Δεδομένου ότι το φαρμακευτικό προϊόν δεν περιέχει κανένα αντιμικροβιακό συντηρητικό ή βακτηριοστατικό παράγοντα, πρέπει να τηρείται μια άσηπτη τεχνική.

Άσηπτη προετοιμασία, χειρισμός και αποθήκευση:

Πρέπει να διασφαλίζεται άσηπτος χειρισμός κατά την προετοιμασία της έγχυσης. Η προετοιμασία πρέπει να έχει ως εξής:

- εκτελείται υπό άσηπτες συνθήκες από εκπαιδευμένο προσωπικό σύμφωνα με τους κανόνες καλής πρακτικής, ειδικά όσον αφορά την ασηπτική παρασκευή παρεντερικών προϊόντων.
- γίνεται σε απορροφητήρα με ελαστική ροή ή βιολογικό θάλαμο ασφαλείας με τη χρήση τυποποιημένων προφυλάξεων για τον ασφαλή χειρισμό ενδοφλέβιων παραγόντων.
- ακολουθείται από επαρκή αποθήκευση του παρασκευασμένου διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση για να διασφαλιστεί η διατήρηση των ασηπτικών συνθηκών

Κάθε φιαλίδιο τραστουζουμάμπης ανασυστήνεται με 7,2 mL στείρου ύδωρ για ενέσιμα (δεν παρέχεται). Η χρήση άλλων διαλυτών ανασύστασης θα πρέπει να αποφεύγεται.

Αυτό αποδίδει ένα διάλυμα 7,4 mL για χρήση εφάπαξ δόσης, που περιέχει περίπου 21 mg/mL τραστουζουμάμπης σε pH περίπου 6,0. Μια υπέρβαση όγκου 4% διασφαλίζει ότι η επισημασμένη δόση των 150 mg μπορεί να αποσυρθεί από κάθε φιαλίδιο.

Ο χειρισμός της τραστουζουμάμπης πρέπει να γίνεται προσεκτικά κατά την ανασύσταση. Η πρόκληση υπερβολικού αφρού κατά την ανασύσταση ή η ανακίνηση του ανασυσταμένου διαλύματος μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα με την ποσότητα της τραστουζουμάμπης που μπορεί να αποσυρθεί από το φιαλίδιο.

Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται.

Οδηγίες για άσηπτη ανασύσταση:

1. Χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα, εγχύστε αργά 7,2 mL στείρου ύδωρ για ενέσιμα στο φιαλίδιο που περιέχει τη λυοφιλοποιημένη τραστουζουμάμπη, κατευθύνοντας τη ροή προς το λυοφιλοποιημένο στρώμα.
2. Περιδινίστε το φιαλίδιο ελαφρά για να υποβοηθήσετε την ανασύσταση. ΜΗΝΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ!

Η εμφάνιση ελαφρού αφρισμού κατά την ανασύσταση δεν είναι ασυνήθης. Αφήστε το φιαλίδιο να παραμείνει σε ηρεμία για 5 περίπου λεπτά. Η ανασυσταθείσα τραστουζουμάμπη δημιουργεί ένα άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διαφανές διάλυμα και θα πρέπει να είναι πρακτικώς ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

Οδηγίες για την άσηπτη διάλυση του ανασυσταθέντος διαλύματος

Υπολογίστε τον όγκο του διαλύματος που απαιτείται:

- με βάση τη δόση εφόδου των 4 mg τραστουζουμάμπη/kg σωματικού βάρους ή την επακόλουθη εβδομαδιαία δόση των 2 mg τραστουζουμάμπη/kg σωματικού βάρους:

$$\text{Όγκος (mL)} = \frac{\text{Σωματικό βάρος (kg)} \times \text{δόση (4 mg/kg εφόδου ή 2 mg/kg συντήρησης)}}{21 \text{ (mg/mL, συγκέντρωση του ανασυσταθέντος διαλύματος)}}$$

- με βάση τη δόση εφόδου των 8 mg τραστουζουμάμπη/kg σωματικού βάρους ή την επακόλουθη δόση ανά 3 εβδομάδες των 6 mg τραστουζουμάμπη/kg σωματικού βάρους:

$$\text{Όγκος (mL)} = \frac{\text{Σωματικό βάρος (kg)} \times \text{δόση (8 mg/kg εφόδου ή 6 mg/kg συντήρησης)}}{21 \text{ (mg/mL, συγκέντρωση του ανασυσταθέντος διαλύματος)}}$$

Η κατάλληλη ποσότητα του διαλύματος θα πρέπει να αναρροφηθεί από το φιαλίδιο χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα και να προστεθεί στο σάκο έγχυσης που περιέχει 250 mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%. Να μη χρησιμοποιείται με διαλύματα που περιέχουν γλυκόζη (βλ. παράγραφο 6.2). Με σκοπό την ανάμιξη του διαλύματος και την αποφυγή αφρισμού, ο σάκος θα πρέπει να αναστραφεί απαλά.

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να εξετάζονται οπτικά για τυχόν ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ των τραστουζουμάμπης και σακούλες από πολυβινυλοχλωρίδιο, πολυαιθυλένιο ή πολυπροπυλένιο σακουλών. Οι σάκοι έγχυσης που χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση του τελικού προϊόντος τραστουζουμάμπης θα πρέπει να είναι χωρίς DEHP.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1949/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ (ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dazublys 150 mg Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τραστουζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο περιέχει 150 mg τραστουζουμάμπης. Μετά την ανασύσταση, 1 mL πυκνού διαλύματος περιέχει 21 mg τραστουζουμάμπης. Να ανασυσταθεί με 7,2 mL στείρο ύδωρ για ενέσιμα.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, L-ιστιδίνη, πολυσορβικό 20 (E 432), α,α-τρεαλόζη διυδρική

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. 1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μόνο μετά από ανασύσταση και αραιώση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
Μην καταψύχετε το ανασυσταμένο διάλυμα.
Διατηρείτε τον περιέκτη στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε το αχρησιμοποίητο μέρος

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1949/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Μην ανακινείτε μετά την ανασύσταση.
Μίας χρήσης μόνο.

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Αποδεκτή αιτιολόγηση για τη μη συμπερίληψη της γραφής Braille

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Dazublys 150 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα
τραστούζουμάμπη
Για ενδοφλέβια χρήση μόνο

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Dazublys 150 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Τραστουζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Dazublys και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Dazublys
3. Πώς χορηγείται το Dazublys
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Dazublys
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Dazublys και ποια είναι η χρήση του

Το Dazublys περιέχει τη δραστική ουσία τραστουζουμάμπη, η οποία είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα προσκολλώνται σε συγκεκριμένες πρωτεΐνες ή αντιγόνα. Η τραστουζουμάμπη είναι σχεδιασμένη να δεσμεύεται εκλεκτικά με ένα αντιγόνο που ονομάζεται ανθρώπινος επιδερμικός αυξητικός παράγοντας υποδοχέα 2 (HER2). Το HER2 βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στην επιφάνεια ορισμένων καρκινικών κυττάρων, απ' όπου διεγείρει την ανάπτυξή τους. Όταν η τραστουζουμάμπη δεσμεύεται με το HER2, σταματά την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων και προκαλεί το θάνατό τους.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει Dazublys για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού και του γαστρικού καρκίνου όταν:

- Έχετε πρώιμο καρκίνο του μαστού, με υψηλά επίπεδα μιας πρωτεΐνης που λέγεται HER2.
- Έχετε μεταστατικό καρκίνο του μαστού (καρκίνο του μαστού που έχει εξαπλωθεί πέραν του αρχικού όγκου) με υψηλά επίπεδα HER2. Η τραστουζουμάμπη μπορεί να συνταγογραφείται σε συνδυασμό με τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα πακλιταξέλη ή δοσεταξέλη ως πρώτη θεραπεία για το μεταστατικό καρκίνο του μαστού ή μπορεί να συνταγογραφείται μόνο του εφόσον οι άλλες θεραπείες έχουν αποδειχθεί ανεπιτυχείς. Χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με φάρμακα που ονομάζονται αναστολείς αρωματάσης σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα HER2 και με μεταστατικό καρκίνο του μαστού θετικό στους ορμονικούς υποδοχείς (ο καρκίνος που είναι ευαίσθητος στην παρουσία των θηλυκών ορμονών).
- Έχετε μεταστατικό γαστρικό καρκίνο με υψηλά επίπεδα HER2, σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα κατά του καρκίνου, την καπεσιταβίνη ή την 5-φθοριοουρακίλη και τη σισπλατίνη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Dazublys

Μην χρησιμοποιήσετε το Dazublys εάν

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τραστουζουμάμπη, στις πρωτεΐνες από μυ (ποντικό), ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- αντιμετωπίζετε σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα κατά την ηρεμία που οφείλονται στον καρκίνο ή σε περίπτωση που χρειάζεστε θεραπεία με οξυγόνο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί στενά τη θεραπεία σας.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,6 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε 150 mg/φιαλίδιο (21 mg/mL) που ισοδυναμούν με 0,6 mg/60 kg/7,4 mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

Καρδιακοί έλεγχοι

Η θεραπεία με Dazublys ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ταξάνη μπορεί να επηρεάσει την καρδιά, ειδικά εάν έχετε χρησιμοποιήσει ανθρακυκλίνη (οι ταξάνες και οι ανθρακυκλίνες είναι δύο άλλα είδη φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου). Οι επιδράσεις μπορεί να είναι μέτριες έως σοβαρές και μπορεί να προκαλέσουν θάνατο. Επομένως, η καρδιακή σας λειτουργία θα ελέγχεται πριν, κατά τη διάρκεια (κάθε τρεις μήνες) και μετά (μέχρι δύο έως πέντε χρόνια) τη θεραπεία με Dazublys. Εάν αναπτύξετε οποιαδήποτε σημεία καρδιακής ανεπάρκειας (ανεπαρκή ώθηση του αίματος από την καρδιά), η καρδιακή σας λειτουργία μπορεί να ελέγχεται πιο συχνά (κάθε έξι έως οχτώ εβδομάδες), μπορεί να λάβετε θεραπεία για την καρδιακή ανεπάρκεια ή μπορεί να χρειαστεί να σταματήσετε τη θεραπεία με το Dazublys.

Συζητήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Dazublys εάν:

- έχετε καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο, ασθένεια σχετιζόμενη με τις καρδιακές βαλβίδες (φυσήματα καρδιάς), υψηλή αρτηριακή πίεση, έχετε πάρει οποιοδήποτε φάρμακο για υψηλή αρτηριακή πίεση ή παίρνετε τώρα οποιοδήποτε φάρμακο για υψηλή αρτηριακή πίεση.
- έχετε χρησιμοποιήσει ποτέ ή χρησιμοποιείτε τώρα ένα φάρμακο που ονομάζεται δοξορουβικίνη ή επιρουβικίνη (φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου). Αυτά τα φάρμακα (ή οποιεσδήποτε άλλες ανθρακυκλίνες) μπορούν να βλάψουν τον καρδιακό μυ και να αυξήσουν τον κίνδυνο καρδιακών προβλημάτων με το Dazublys.
- υποφέρετε από δύσπνοια, ειδικά εάν χρησιμοποιείτε επί του παρόντος μία ταξάνη. Το Dazublys μπορεί να προκαλέσει αναπνευστικές δυσκολίες, ιδιαίτερα όταν χορηγείται για πρώτη φορά. Αυτό μπορεί να είναι σοβαρότερο εάν έχετε ήδη δύσπνοια. Πολύ σπάνια, ασθενείς με σοβαρές αναπνευστικές δυσκολίες πριν από την αγωγή, πέθαναν όταν τους χορηγήθηκε Dazublys.
- λαμβάνετε στο παρελθόν οποιαδήποτε άλλη θεραπεία για τον καρκίνο.

Εάν λαμβάνετε το Dazublys με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο για τη θεραπεία του καρκίνου, όπως πακλιταξέλη, δοσεταξέλη, αναστολέα αρωματάσης, καπεσιταβίνη, 5-φθοριοουρακίλη, ή σισπλατίνη θα πρέπει επίσης να διαβάσετε τα φύλλα οδηγιών χρήσης για τον ασθενή για τα προϊόντα αυτά.

Παιδιά και έφηβοι

Το Dazublys δεν συνιστάται σε οποιοδήποτε άτομο ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Dazublys

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μπορεί να χρειαστούν έως και 7 μήνες για να απομακρυνθεί το Dazublys από τον οργανισμό σας. Για το λόγο αυτό, εάν στους 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας αρχίσετε να παίρνετε οποιοδήποτε νέο φάρμακο, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας για το ότι παίρνατε Dazublys.

Κύηση

- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Dazublys και για τουλάχιστον 7 μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας.
- Ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της λήψης Dazublys κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε έγκυες γυναίκες που έπαιρναν τραστουζουμάμπη και σε σπάνιες περιπτώσεις, έχει παρατηρηθεί μείωση της ποσότητας του (αμνιακού) υγρού το οποίο περιβάλλει το αναπτυσσόμενο μωρό μέσα στη μήτρα. Η κατάσταση αυτή μπορεί να είναι επιβλαβής για το μωρό σας στη μήτρα και έχει σχετισθεί με την ατελή ανάπτυξη των πνευμόνων με αποτέλεσμα τον εμβρυϊκό θάνατο.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε το μωρό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Dazublys και για 7 μήνες μετά την τελευταία δόση του Dazublys καθώς το Dazublys μπορεί να περάσει στο μωρό σας μέσω του μητρικού γάλακτος. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Dazublys μπορεί να επιδράσει στην ικανότητα οδήγησης αυτοκινήτου ή χειρισμού μηχανημάτων. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρουσιάσετε συμπτώματα, όπως ζάλη, υπνηλία, ρίγη ή πυρετό, δεν θα πρέπει να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα έως ότου αυτά τα συμπτώματα εξαφανιστούν.

Νάτριο

Το Dazublys περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή ουσιαστικά χωρίς νάτριο.

Πολυσορβικό-20

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,6 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε 150 mg/φιαλίδιο (21 mg/mL) που ισοδυναμούν με 0,6 mg/60 kg/7,4 mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες

3. Πώς χορηγείται το Dazublys

Πριν την έναρξη της θεραπείας ο γιατρός σας θα καθορίσει την ποσότητα του HER2 στον όγκο σας. Μόνο οι ασθενείς με μεγάλη ποσότητα του HER2 θα υποβάλλονται σε θεραπεία με Dazublys. Το Dazublys θα πρέπει να χορηγείται μόνο από γιατρό ή νοσοκόμο. Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει τη δόση και τη θεραπευτική αγωγή που είναι κατάλληλη για σας. Η δόση του Dazublys εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος.

Η πρώτη δόση της θεραπείας σας χορηγείται σε διάστημα 90 λεπτών και θα παρακολουθείστε από επαγγελματία υγείας σε περίπτωση που αναπτύξετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Αν η αρχική δόση είναι καλά ανεκτή, οι επόμενες δόσεις μπορούν να χορηγηθούν σε διάστημα 30 λεπτών (βλ. παράγραφο 2 στο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»). Ο αριθμός των εγχύσεων που θα λάβετε εξαρτάται από το πώς ανταποκρίνεστε στην αγωγή. Ο γιατρός σας θα το συζητήσει αυτό μαζί σας.

Το Dazublys χορηγείται ως έγχυση σε φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση, ενστάλαξη). Αυτό το ενδοφλέβιο σκεύασμα δεν προορίζεται για υποδόρια χρήση και θα πρέπει να χορηγείται μόνο ως ενδοφλέβια έγχυση.

Προκειμένου να αποφευχθεί η λανθασμένη χορήγηση φαρμάκων, είναι σημαντικό να ελέγχονται οι ετικέτες των φιαλιδίων για να διασφαλιστεί ότι το φάρμακο που προετοιμάζεται και χορηγείται είναι το Dazublys (τραστοουζουμάμπη) και όχι άλλο προϊόν που περιέχει τραστοουζουμάμπη (π.χ. τραστοουζουμάμπη εμτανσίνη ή τραστοουζουμάμπη δερουντεκάνη).

Για τον πρώιμο καρκίνο μαστού, το μεταστατικό καρκίνο μαστού και το μεταστατικό γαστρικό καρκίνο, το Dazublys χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες. Το Dazublys μπορεί επίσης να χορηγηθεί μια φορά την εβδομάδα στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Dazublys

Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο χωρίς να έχετε μιλήσει πρώτα στον γιατρό σας. Όλες οι δόσεις θα πρέπει να λαμβάνονται τη σωστή ώρα ανά εβδομάδα ή ανά τρεις εβδομάδες (αναλόγως το δοσολογικό σχήμα). Αυτό θα βοηθήσει το φάρμακο σας να δράσει όσο το δυνατόν καλύτερα.

Μπορεί να χρειαστούν έως και 7 μήνες για να απομακρυνθεί το Dazublys από τον οργανισμό σας. Επομένως, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να συνεχίσει τον έλεγχο της καρδιακής σας λειτουργίας ακόμα και αφού έχετε τελειώσει τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και η τραστοουζουμάμπη μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Μερικές από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να οδηγήσουν σε νοσηλεία.

Κατά τη διάρκεια μιας έγχυσης Dazublys, μπορεί να εμφανιστούν ρίγη, πυρετός και άλλα συμπτώματα που μοιάζουν με εκείνα της γρίπης. Αυτά είναι πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάζει περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους). Άλλα συμπτώματα που σχετίζονται με την έγχυση είναι: αδιαθεσία (ναυτία), έμετος, πόνος, αυξημένος μυϊκός τόνος και τρεμούλιασμα, πονοκέφαλος, ζάλη, αναπνευστικές δυσκολίες, υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (αίσθημα παλμών, πτερυγισμός ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός), πρήξιμο του προσώπου και των χειλιών, εξάνθημα και αίσθημα κοπώσεως.

Μερικά από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι σοβαρά και μερικοί ασθενείς έχουν πεθάνει (βλ. παράγραφο 2 υπό τον τίτλο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Οι επιδράσεις αυτές εμφανίζονται κυρίως με την πρώτη ενδοφλέβια έγχυση («στάγδην» στη φλέβα σας), καθώς και κατά τις πρώτες λίγες ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης. Συνήθως είναι προσωρινά. Θα πρέπει να είστε υπό την παρακολούθηση ενός επαγγελματία υγείας κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον έξι ώρες μετά την έναρξη της πρώτης έγχυσης και για δύο ώρες μετά την έναρξη των άλλων εγχύσεων. Εάν αναπτύξετε μια αντίδραση, θα επιβραδύνουν ή θα διακόψουν την έγχυση και μπορεί να σας δώσουν θεραπεία για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η έγχυση

μπορεί να συνεχιστεί μετά τη βελτίωση των συμπτωμάτων.

Μερικές φορές, τα συμπτώματα αρχίζουν το αργότερο έξι ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης. Αν σας συμβεί κάτι τέτοιο, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως. Μερικές φορές, τα συμπτώματα μπορεί να βελτιωθούν και αργότερα να επιδεινωθούν.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Dazublys, χωρίς απλώς να σχετίζονται με κάποια έγχυση.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο αμέσως, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Μερικές φορές μπορεί να παρατηρηθούν καρδιακά προβλήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και περιστασιακά μετά το τέλος της θεραπείας και να είναι σοβαρά. Περιλαμβάνουν εξασθένηση του καρδιακού μυός που πιθανώς να οδηγεί σε καρδιακή ανεπάρκεια, φλεγμονή στο περίβλημα της καρδιάς και διαταραχές του ρυθμού της καρδιάς. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα όπως δύσπνοια (συμπεριλαμβανομένης της νυκτερινής δύσπνοιας), βήχα, κατακράτηση υγρών (πρήξιμο) στα πόδια ή στα χέρια, αίσθημα παλμών (πτερυγισμός ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός) (βλ. παράγραφο 2. Καρδιακοί έλεγχοι).

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την καρδιά σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά από τη θεραπεία, αλλά θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα παραπάνω συμπτώματα.

- Σύνδρομο λύσης όγκου (μία ομάδα μεταβολικών επιπλοκών που εμφανίζονται μετά από θεραπεία με καρκίνο που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα καλίου και φωσφορικών στο αίμα και χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν νεφρικά προβλήματα (αδυναμία, δυσκολία στην αναπνοή, κόπωση και σύγχυση), καρδιακά προβλήματα (πτερυγισμός της καρδιάς ή ταχύτερος ή βραδύτερος καρδιακός παλμός), επιληπτικές κρίσεις, έμετος ή διάρροια και μυρμήγκιασμα στο στόμα, τα χέρια ή τα πόδια.

Εάν αισθανθείτε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα όταν η θεραπεία σας με Dazublys έχει τελειώσει, θα πρέπει να επισκεφθείτε τον γιατρό σας και να τον ενημερώσετε ότι έχετε προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με Dazublys.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της τραστουζουμάμπης: μπορεί να επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους:

- λοιμώξεις
- διάρροια
- δυσκοιλιότητα
- καύσος (δυσπεψία)
- κόπωση
- δερματικά εξανθήματα
- πόνος στο θώρακα
- πόνος στην κοιλιά
- πόνος στις αρθρώσεις
- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων και λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση της λοίμωξης) ορισμένες φορές με πυρετό
- πόνος στους μύς
- επιπεφυκίτιδα
- δακρύρροια
- ρινορραγίες
- ρινική καταρροή

- τριχόπτωση
- τρόμος
- έξαψη
- ζάλη
- διαταραχές των ονύχων
- απώλεια βάρους
- απώλεια όρεξης
- αϋπνία
- αλλοίωση της γεύσης
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων
- μώλωπες
- μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα των δαχτύλων των χεριών και των ποδιών, τα οποία περιστασιακά μπορεί να εκτείνονται στο υπόλοιπο άκρο
- ερυθρότητα, πρήξιμο ή πληγές στο στόμα και/ή στο λαιμό σας
- πόνος, πρήξιμο, ερυθρότητα ή μυρμήγκιασμα των χεριών και/ή των ποδιών
- δύσπνοια
- πονοκέφαλος
- βήχας
- έμετος
- ναυτία

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της τραστουζουμάμπης: μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους

- αλλεργικές αντιδράσεις
- φαρυγγικές λοιμώξεις
- λοιμώξεις της ουροδόχου κύστης και του δέρματος
- φλεγμονή του μαστού
- φλεγμονή του ήπατος
- διαταραχές των νεφρών
- αυξημένος μυϊκός τόνος ή τάση (υπερτονία)
- πόνος στα χέρια και/ή πόδια
- κνησμώνδες εξάνθημα
- υπνηλία
- αιμορροΐδες
- φαγούρα
- ξηρότητα του στόματος και του δέρματος
- μάτια ξηρά
- εφίδρωση
- αίσθημα αδυναμίας και αδιαθεσίας
- άγχος
- κατάθλιψη
- άσθμα
- λοίμωξη των πνευμόνων
- διαταραχές των πνευμόνων
- πόνος στην πλάτη
- πόνος στον αυχένα
- πόνος στα οστά
- acne
- leg cramps

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της τραστουζουμάμπης: μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους:

- κώφωση
- εξάνθημα με ανώμαλη υφή
- συριγμός κατά την αναπνοή
- φλεγμονή ή ουλή στους πνεύμονες

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες της τραστουζουμάμπης: μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στους 1.000 ανθρώπους:

- ίκτερος
- αναφυλακτικές αντιδράσεις

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση της τραστουζουμάμπης: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα:

- μη φυσιολογική ή διαταραγμένη πήξη του αίματος
- υψηλά επίπεδα καλίου
- οίδημα ή αιμορραγία στο πίσω μέρος των οφθαλμών
- καταπληξία
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
- αναπνευστική δυσχέρεια
- αναπνευστική ανεπάρκεια
- οξεία συσσώρευση υγρών στους πνεύμονες
- οξεία στένωση των αεραγωγών
- μη φυσιολογικά χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα
- δυσκολία στην αναπνοή όταν είστε ξαπλωμένος
- ηπατική βλάβη
- οίδημα στο πρόσωπο, χείλη και φάρυγγα
- νεφρική ανεπάρκεια
- μη φυσιολογικά χαμηλά επίπεδα υγρού γύρω από το μωρό στη μήτρα
- αδυναμία των πνευμόνων του μωρού να αναπτυχθούν στη μήτρα
- μη φυσιολογική ανάπτυξη των νεφρών του μωρού στη μήτρα

Κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρείτε μπορεί να οφείλονται στον υποκείμενο καρκίνο. Εάν λαμβάνετε Dazublys σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, κάποιες από αυτές μπορεί επίσης να οφείλονται στη χημειοθεραπεία.

Εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Dazublys

Το Dazublys θα αποθηκεύεται από επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο ή την κλινική.

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο εξωτερικό κουτί και

στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

- Το μη ανοιγμένο φιαλίδιο θα πρέπει να φυλάσσεται σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).
- Μην καταψύχετε το ανασυσταθέν διάλυμα.
- Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 48 ώρες στους 2 °C – 8 °C.
- Να μην χρησιμοποιείτε το Dazublys, εφόσον παρατηρήσετε τυχόν ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση.
- Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή τα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Dazublys

- Η δραστική ουσία είναι η τραστοζουμάμπη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 150 mg τραστοζουμάμπη η οποία πρέπει να διαλυθεί σε 7,2 mL ύδωρ για ενέσιμα. Το διάλυμα το οποίο προκύπτει περιέχει περίπου 21 mg/mL τραστοζουμάμπη.
- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, L-ιστιδίνη, α-α-τρεαλόζη διυδρική, πολυσορβικό 20 (E 432).
- Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,6 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε 150 mg/φιαλίδιο (21 mg/mL) που ισοδυναμούν με 0,6 mg/60 kg/7,4 mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

Εμφάνιση της τραστοζουμάμπης και περιεχόμενα της συσκευασίας

Η τραστοζουμάμπη είναι μία κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, η οποία διατίθεται μέσα σε γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα και περιέχει 150 mg τραστοζουμάμπης. Η σκόνη αυτή είναι σε μορφή λυόφιλων κόκκων λευκού ή υποκίτρινου χρώματος. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο σκόνης.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540	Lietuva UAB Orion Pharma Tel: +370 5 276 9499
България	Luxembourg/Luxemburg

Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Aurobindo NV/SA Tel/Tél: +32 24753540
Česká republika Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Magyarország Orion Pharma Kft. Tel.: +36 1 239 9095
Danmark Orion Pharma A/S Tlf.: +45 8614 0000	Malta Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Deutschland PUREN Pharma GmbH Co. KG Tel: + 49 895589090	Nederland Aurobindo Pharma B.V. Tel: +31 35 542 99 33
Eesti Orion Pharma Eesti OÜ Tel: +372 66 44 550	Norge Orion Pharma AS Tlf: +47 4000 42 10
Ελλάδα Curateq Biologics s.r.o. Τηλ: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Österreich Orion Pharma GmbH Tel: +49 40 899 6890
España Aurovitas Spain, S.A.U Tel: +34 91 630 86 45	Polska Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 311 20 00
France ARROW GENERIQUES Tél: + 33 4 72 72 60 72	Portugal Generis Farmaceutica S. A Tel: +351 21 4967120
Hrvatska Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	România Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Ireland Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Slovenija Orion Pharma d.o.o. Tel: +386 (0) 1 600 8015
Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000	Slovenská republika Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Italia Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. Tel: +39 02 9639 2601	Suomi/Finland Orion Corporation Puh/Tel: +358 10 4261
Κύπρος Curateq Biologics s.r.o. Τηλ.: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Sverige Orion Pharma AB Tel: + 46 8 623 6440
Latvija Orion Corporation Orion Pharma pārstāvniecība Tel: +371 20028332	

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες υγείας

Η Dazublys παρέχεται σε αποστειρωμένα, χωρίς συντηρητικά, μη πυρετογόνα φιαλίδια μιας χρήσης.

Προκειμένου να αποφευχθεί η λανθασμένη χορήγηση φαρμάκων, είναι σημαντικό να ελέγχονται οι ετικέτες των φιαλιδίων για να διασφαλιστεί ότι το φάρμακο που προετοιμάζεται και χορηγείται είναι το Dazublys και όχι άλλο προϊόν που περιέχει τραστουζουμάμπη (π.χ. τραστουζουμάμπη εμτανσίνη ή τραστουζουμάμπη δερουξτεκάνη).

Διατηρείτε πάντα αυτό το φαρμακευτικό προϊόν στον αρχικό κλειστό περιέκτη σε θερμοκρασία $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ στο ψυγείο.

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατάλληλη άσηπτη τεχνική για τις διαδικασίες ανασύστασης και αραίωσης. Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να διασφαλίζεται η αποστείρωση των παρασκευασμένων διαλυμάτων. Δεδομένου ότι το φαρμακευτικό προϊόν δεν περιέχει κανένα αντιμικροβιακό συντηρητικό ή βακτηριοστατικό παράγοντα, πρέπει να τηρείται μια άσηπτη τεχνική.

Ένα φιαλίδιο Dazublys άσηπτα ανασυσταθέν με στείρο ύδωρ για ενέσιμα (δεν διατίθεται) είναι χημικά και φυσικά σταθερό για 48 ώρες στους $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ μετά την ανασύσταση και δεν θα πρέπει να καταψύχεται.

Μετά από άσηπτη αραίωση σε σακούλες από πολυβινυλοχλωρίδιο, πολυαιθυλένιο ή πολυπροπυλένιο, που περιέχουν ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), η χημική και φυσική σταθερότητα της Dazublys, αποδείχθηκε ότι κυμαινόταν στους $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ και $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ για διάστημα έως και 48 ωρών.

Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταμένο διάλυμα και το διάλυμα έγχυσης τραστουζουμάμπης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης κατά τη χρήση πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C εκτός εάν η ανασύσταση και η αραίωση έχουν πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Άσηπτη προετοιμασία, χειρισμός και αποθήκευση:

Πρέπει να διασφαλίζεται άσηπτος χειρισμός κατά την προετοιμασία της έγχυσης. Η προετοιμασία πρέπει να έχει ως εξής:

- εκτελείται υπό άσηπτες συνθήκες από εκπαιδευμένο προσωπικό σύμφωνα με τους κανόνες καλής πρακτικής, ειδικά όσον αφορά την ασηπτική παρασκευή παρεντερικών προϊόντων.
- γίνεται σε απορροφητήρα με ελαστική ροή ή βιολογικό θάλαμο ασφαλείας με τη χρήση τυποποιημένων προφυλάξεων για τον ασφαλή χειρισμό ενδοφλέβιων παραγόντων.
- ακολουθείται από επαρκή αποθήκευση του παρασκευασμένου διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση για να διασφαλιστεί η διατήρηση των ασηπτικών συνθηκών

Κάθε φιαλίδιο τραστουζουμάμπης ανασυστήνεται με 7,2 mL στείρου ύδωρ για ενέσιμα (δεν παρέχεται). Η χρήση άλλων διαλυτών ανασύστασης θα πρέπει να αποφεύγεται. Αυτό αποδίδει ένα διάλυμα 7,4 mL για χρήση εφάπαξ δόσης, που περιέχει περίπου 21 mg/mL τραστουζουμάμπης. Μια υπέρβαση όγκου 4% διασφαλίζει ότι η αναγραφόμενη δόση των 150 mg μπορεί να αποσυρθεί από κάθε φιαλίδιο.

Ο χειρισμός της τραστουζουμάμπης πρέπει να γίνεται προσεκτικά κατά την ανασύσταση. Η πρόκληση υπερβολικού αφρού κατά την ανασύσταση ή η ανακίνηση της ανασυσταθείσας τραστουζουμάμπης μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα με την ποσότητα της τραστουζουμάμπης που μπορεί να

ανασυρθεί από το φιαλίδιο.

Οδηγίες για την άσηπτη ανασύσταση:

1. Χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα, εγχύστε αργά 7,2 mL στείρου ύδωρ για ενέσιμα στο φιαλίδιο που περιέχει το λυοφιλοποιημένο Dazublys, κατευθύνοντας τη ροή προς το λυοφιλοποιημένο στρώμα.
2. Περιδινίστε το φιαλίδιο ελαφρά για να υποβοηθήσετε την ανασύσταση. ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ!

Η εμφάνιση ελαφρού αφρισμού του προϊόντος κατά την ανασύσταση δεν είναι ασυνήθης. Αφήστε το φιαλίδιο να παραμείνει σε ηρεμία για 5 περίπου λεπτά. Το ανασυσταθέν Dazublys που προκύπτει είναι ένα άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διαφανές διάλυμα και θα πρέπει να είναι πρακτικώς ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

Υπολογίστε τον όγκο του διαλύματος που απαιτείται:

- με βάση τη δόση εφόδου των 4 mg τραστοζουμάμπη/kg σωματικού βάρους ή την επακόλουθη εβδομαδιαία δόση των 2 mg τραστοζουμάμπη/kg σωματικού βάρους:

$$\text{Όγκος (mL)} = \frac{\text{Σωματικό βάρος (kg)} \times \text{δόση (4 mg/kg εφόδου ή 2 mg/kg για συντήρηση)}}{21 \text{ (mg/mL, συγκέντρωση του ανασυσταθέντος διαλύματος)}}$$

- με βάση τη δόση εφόδου των 8 mg τραστοζουμάμπη/ kg σωματικού βάρους ή την επακόλουθη εβδομαδιαία δόση ανά 3 εβδομάδες των 6 mg τραστοζουμάμπη/kg σωματικού βάρους:

$$\text{Όγκος (mL)} = \frac{\text{Σωματικό βάρος (kg)} \times \text{δόση (8 mg/kg εφόδου ή 6 mg/kg συντήρησης)}}{21 \text{ (mg/mL, συγκέντρωση του ανασυσταθέντος διαλύματος)}}$$

Η κατάλληλη ποσότητα διαλύματος θα πρέπει να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο χρησιμοποιώντας αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα και να προστεθεί σε σακούλες από πολυβινυλοχλωρίδιο, πολυαιθυλένιο ή πολυπροπυλένιο που περιέχει 250 mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%. Να μη χρησιμοποιείται με διαλύματα που περιέχουν γλυκόζη. Η σακούλα πρέπει να αναποδογυριστεί απαλά για να αναμειχθεί το διάλυμα για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού. Τα παρεντερικά διαλύματα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μόλις ετοιμαστεί η έγχυση, θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως. Εάν αραιωθεί ασηπτικά, μπορεί να φυλαχθεί για 48 ώρες στους $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ και $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.