

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Herceptin 150 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Το ανασυσταθέν διάλυμα Herceptin περιέχει 21 mg/mL τραστοζουμάμπη.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο των 150 mg περιέχει 0,6 mg πολυσορβικού 20

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή προς ελαφρά κίτρινη λυόφιλη σκόνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρκίνος μαστού

Μεταστατικός καρκίνος μαστού

Το Herceptin 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 είχε 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 δεν είναι κατάλληλη μια ανθρακυκλίνη.
- 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 Herceptin ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πρώιμο καρκίνο μαστού (ΠΚΜ) με HER2 θετικό:

- μετά από χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία (εισαγωγική ή επικουρική) και ακτινοθεραπεία (εφόσον έχει εφαρμογή) (βλέπε 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 Herceptin, για τοπικά προχωρημένη (συμπεριλαμβανομένης φλεγμονώδους) νόσο ή για όγκους > 2 cm σε διάμετρο (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1)

Το Herceptin 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 (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Μεταστατικός γαστρικός καρκίνος

Το Herceptin 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 Herceptin 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. Επακριβείς και επικυρωμένες μέθοδοι δοκιμασιών πρέπει να χρησιμοποιούνται (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ο έλεγχος του HER2 είναι απαραίτητος πριν την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1). Η θεραπεία με Herceptin θα πρέπει να ξεκινά μόνο από γιατρό έμπειρο στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4) και πρέπει να χορηγείται μόνο από επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης.

Είναι σημαντικό να ελέγχετε τις ετικέτες του φαρμάκου για να διασφαλίσετε ότι το σωστό σκεύασμα (σταθερή δόση για ενδοφλέβια ή υποδόρια χορήγηση) χορηγείται στον ασθενή, σύμφωνα με τη συνταγή. Το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης Herceptin δεν προορίζεται για υποδόρια χορήγηση και θα πρέπει να χορηγείται μόνο με ενδοφλέβια έγχυση.

Η αλλαγή της θεραπείας από το ενδοφλέβιο στα υποδόρια σκευάσματα του Herceptin και αντίστροφα, με τη χρήση του δοσολογικού σχήματος ανά τρεις εβδομάδες (q3w) διερευνήθηκε στη μελέτη MO22982 (βλέπε παράγραφο 4.8).

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 Herceptin (τραστουζουμάμπη) και όχι άλλο προϊόν που περιέχει τραστουζουμάμπη (π.χ. τραστουζουμάμπη εμτανσίνη ή τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη).

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

Χορήγηση σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή δοσεταξέλη

Στις βασικές μελέτες (H0648g, M77001), η πακλιταξέλη ή η δοσεταξέλη χορηγήθηκαν την επόμενη μέρα μετά την πρώτη δόση Herceptin (για τη δόση, βλέπε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (Π.Χ.Π.) για την πακλιταξέλη ή τη δοσεταξέλη) και αμέσως μετά τις επακόλουθες δόσεις του Herceptin εάν η προηγούμενη δόση του Herceptin ήταν καλά ανεκτή.

Χορήγηση σε συνδυασμό με έναν αναστολέα αρωματάσης

Στην βασική μελέτη (BO16216) το Herceptin και η αναστραζόλη χορηγήθηκαν από την ημέρα 1. Δεν υπήρχαν περιορισμοί στην σχετική επιλογή του χρόνου του Herceptin και της αναστραζόλης κατά τη χορήγηση (για τη δόση, βλέπε την Π.Χ.Π. 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 του Herceptin είναι 8 mg/kg σωματικού βάρους. Η συνιστώμενη δόση συντήρησης του Herceptin 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.

Βλέπε 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 Herceptin μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Οι ασθενείς με ΠΚΜ θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με Herceptin 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 του Herceptin. 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 Π.Χ.Π. για την πακλιταξέλη, τη δοσεταξέλη ή για έναν αναστολέα 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 του Herceptin, 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 Herceptin 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 σχήμα ανά μία ή τρεις εβδομάδες αντίστοιχα.

Εάν ο ασθενής έχει παραλείψει μία δόση Herceptin για περισσότερο από μία εβδομάδα, θα πρέπει να χορηγηθεί ξανά μία δόση εφόδου σε διάστημα περίπου 90 λεπτών (εβδομαδιαίο σχήμα: 4 mg/kg, σχήμα τριών-εβδομάδων: 8 mg/kg) το συντομότερο δυνατό. Οι επακόλουθες δόσεις συντήρησης του Herceptin (εβδομαδιαίο σχήμα: 2 mg/kg, σχήμα τριών-εβδομάδων: 6 mg/kg αντίστοιχα) θα πρέπει να χορηγούνται 7 ημέρες ή 21 ημέρες αργότερα ανάλογα με το σχήμα ανά μία ή τρεις εβδομάδες 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 έδειξαν να επηρεάζουν την κατανομή της τρασουζουμάμπης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Herceptin στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Η δόση εφόδου του Herceptin πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 90 λεπτών. Να μην χορηγείται ως ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (push ή bolus). Η ενδοφλέβια έγχυση του Herceptin θα πρέπει να χορηγείται από παρόχους υγειονομικής περίθαλψης οι οποίοι πρέπει να είναι προετοιμασμένοι να αντιμετωπίσουν την αναφυλαξία και ένα κουτί πρώτων βοηθειών θα πρέπει να είναι διαθέσιμο. 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 (βλέπε 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 τις οδηγίες ανασύστασης του σκευάσματος Herceptin για ενδοφλέβια χρήση πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην τραστουζουμάμπη, σε πρωτεΐνες μυός ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή δύσπνοια κατά την ηρεμία που οφείλεται σε επιπλοκές της προχωρημένης κακοήθειας ή που χρειάζονται 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 προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Οι δοκιμασίες για τον έλεγχο του HER2 θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε εξειδικευμένο εργαστήριο, το οποίο μπορεί να διασφαλίσει επαρκή εγκυρότητα των διαδικασιών της δοκιμασίας (βλέπε 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 στο Herceptin στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας.

Καρδιακή δυσλειτουργία

Γενικές θεωρήσεις

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Herceptin διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (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 Herceptin ή σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή δοσεταξέλη, ιδιαίτερα μετά από χημειοθεραπεία, η οποία περιείχε ανθρακυκλίνες (δοξορουβικίνη ή επιρουβικίνη). 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, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF), LVEF <55%, μεγαλύτερη ηλικία.

Όλοι οι υποψήφιοι για αγωγή με Herceptin, ειδικότερα όμως εκείνοι με προηγούμενη έκθεση σε ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφαμίδη (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 Herceptin. Η προσεκτική αξιολόγηση του κινδύνου έναντι του οφέλους θα πρέπει να προηγείται της απόφασης για θεραπεία με Herceptin.

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

Θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη η υποβολή σε τυπική καρδιολογική εξέταση, των ασθενών για τους οποίους υπάρχουν ανησυχίες για το καρδιαγγειακό μετά από τη διαδικασία διαλογής κατά

την έναρξη. 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 τη 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 Herceptin.

Δεν έχουν γίνει προοπτικές μελέτες ως προς την ασφάλεια της συνέχισης ή της επανέναρξης της θεραπείας με Herceptin σε ασθενείς που εμφάνισαν καρδιακή δυσλειτουργία. Εάν το ποσοστό του LVEF μειωθεί κατά ≥ 10 μονάδες από την έναρξη της θεραπείας ΚΑΙ κάτω του 50%, η θεραπεία θα πρέπει να αναστέλλεται και θα πρέπει να διενεργείται μία επαναληπτική αξιολόγηση του LVEF εντός 3 εβδομάδων περίπου. Εάν το LVEF δεν έχει βελτιωθεί ή έχει μειωθεί περαιτέρω, ή έχει αναπτυχθεί συμπτωματική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF), θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη η διακοπή του Herceptin, 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.

Εάν εμφανισθεί συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Herceptin, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί με τα καθιερωμένα φαρμακευτικά προϊόντα για τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF).

Οι περισσότεροι ασθενείς που ανέπτυξαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) ή ασυμπτωματική καρδιακή δυσλειτουργία σε βασικές μελέτες βελτιώθηκαν με τη συνήθη αγωγή για τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) η οποία περιελάμβανε έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ΜΕΑ) ή αποκλειστή του υποδοχέα της αγγιοτενσίνης και ένα βήτα-αποκλειστή. Η πλειονότητα των ασθενών με καρδιακά συμπτώματα που παρουσίασαν στοιχεία κλινικού οφέλους από τη θεραπεία με Herceptin, συνέχισε τη θεραπεία με Herceptin χωρίς περαιτέρω εμφάνιση καρδιακών επεισοδίων.

Μεταστατικός καρκίνος μαστού

Το Herceptin 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 με την αγωγή με Herceptin, εάν και ο κίνδυνος αυτός είναι μικρότερος απ' ό,τι με την ταυτόχρονη χρήση Herceptin 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 Herceptin. 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 Herceptin ή περισσότερο αν παρατηρηθεί συνεχής μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF).

Οι ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ), στηθάγχη χρήζουσα ιατρικής θεραπείας, ιστορικό ή υφιστάμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) (ΝΥΗΑ Τάξη II –IV), κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) < 55%, άλλη καρδιομυοπάθεια, καρδιακή αρρυθμία χρήζουσα ιατρικής θεραπείας, κλινικά σημαντική καρδιακή βαλβιδοπάθεια, ανεπαρκώς ελεγχόμενη υπέρταση (ασθενείς με υπέρταση, ελεγχόμενη με κατάλληλη ιατρική θεραπεία συμπεριλήφθησαν στις μελέτες), και περικαρδιακή συλλογή η οποία έχει αιμοδυναμικές συνέπειες αποκλείστηκαν από τις πιλοτικές μελέτες επικουρικής και εισαγωγικής θεραπείας στον πρώιμο καρκίνο του μαστού με το Herceptin, και επομένως η θεραπεία δεν μπορεί να συστηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Επικουρική θεραπεία

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

Σε ασθενείς με ΠΚΜ μια αύξηση στη συχνότητα συμπτωματικών και ασυμπτωματικών καρδιακών συμβαμάτων παρατηρήθηκε όταν το Herceptin χορηγήθηκε μετά από χημειοθεραπεία που περιελάμβανε ανθρακυκλίνη συγκριτικά με τη χορήγηση σχήματος δοσεταξέλης και καρβοπλατίνας που δεν περιελάμβανε ανθρακυκλίνη και ήταν πιο έντονο όταν το Herceptin χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ταξάνες από ό, τι όταν χορηγήθηκε διαδοχικά με ταξάνες. Ανεξάρτητα από το χρησιμοποιούμενο σχήμα, περισσότερα συμπτωματικά καρδιακά συμβάματα συνέβησαν 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 κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Herceptin 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 Herceptin).

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 κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) κατά 10-15 μονάδες, και την προηγούμενη ή ταυτόχρονη χρήση αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Στους ασθενείς που έλαβαν Herceptin μετά από την ολοκλήρωση της επικουρικής χημειοθεραπείας, ο κίνδυνος καρδιακής δυσλειτουργίας σχετίστηκε με υψηλότερη αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης χορηγούμενη πριν από την έναρξη του Herceptin και με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) >25 kg/m².

Εισαγωγική-επικουρική θεραπεία

Σε ασθενείς με ΠΚΜ που είναι επιλέξιμες για εισαγωγική-επικουρική θεραπεία, το Herceptin 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 Herceptin στο πλαίσιο της εισαγωγικής αγωγής, δεν πρέπει να δοθεί επιπρόσθετη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία μετά τη χειρουργική επέμβαση. Σε άλλες περιπτώσεις, η απόφαση για την ανάγκη επιπρόσθετης κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας καθορίζεται βάσει ατομικών παραγόντων.

Η εμπειρία από την ταυτόχρονη χορήγηση τραστουζουμάμπης με σχήματα χαμηλής δόσης ανθρακυκλίνης είναι περιορισμένη επί του παρόντος σε δύο μελέτες (MO16432 και BO22227).

Στην πιλοτική μελέτη MO16432, το Herceptin 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 του Herceptin.

Η πιλοτική μελέτη BO22227 σχεδιάστηκε για να καταδείξει την μη κατωτερότητα της θεραπείας με υποδόριο σκεύασμα Herceptin έναντι της θεραπείας με ενδοφλέβιο σκεύασμα Herceptin με βάση τα συμπτωμάτιστα καταληκτικά σημεία ΦΚ και αποτελεσματικότητας (C_{trough} τραστουζουμάμπης στον Κύκλο 8 πριν από τη δόση και ποσοστό pCR σε οριστική χειρουργική επέμβαση αντίστοιχα) (Βλέπε Παράγραφο 5.1. της ΠΧΠ του υποδόριου σκευάσματος Herceptin). Στην πιλοτική μελέτη BO22227, το Herceptin χορηγήθηκε ταυτόχρονα με εισαγωγική χημειοθεραπεία η οποία περιείχε τέσσερις κύκλους επιρουβικίνης (αθροιστική δόση 300 mg/m²). Σε μία διάμεση παρακολούθηση η οποία ξεπερνούσε τους 70 μήνες, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας/συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 0,3 % στο σκέλος του ενδοφλέβιου Herceptin.

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) του Herceptin, συμπεριλαμβανομένης της δύσπνοιας, υπότασης, συριγμού, υπέρτασης, βρογχόσπασμου, υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμίας, μειωμένου κορεσμού οξυγόνου, αναφυλαξίας, αναπνευστικής δυσχέρειας, κνίδωσης και αγγειοοιδήματος έχουν αναφερθεί (βλέπε 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 Herceptin θα πρέπει να διακοπεί ή ο ρυθμός έγχυσης να μειωθεί και ο ασθενής να παρακολουθείται μέχρις ότου υποχωρήσουν όλα τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν (βλέπε 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 Herceptin. 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 Herceptin (βλέπε 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 μια εβδομάδα 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 Herceptin. 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 Herceptin (βλέπε 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, υπεζωκοτικών συλλογών, αναπνευστικής δυσχέρειας, οξέος πνευμονικού οιδήματος και αναπνευστικής ανεπάρκειας. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη διάμεση πνευμονοπάθεια συμπεριλαμβάνουν προηγούμενη ή ταυτόχρονη θεραπεία με άλλες αντι-νεοπλασματικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυτή, όπως οι ταξάνες, η γεμισιταμίνη, η βινoreλμπίνη 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 Herceptin (βλέπε παράγραφο 4.3). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην πνευμονίτιδα, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ταξάνες.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Το Herceptin περιέχει 0,6 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε φιαλίδιο των 150 mg, που ισοδυναμούν με 0,083 mg/mL (μετά την ανασύσταση με 7,2 mL αποστειρωμένο ύδωρ για ενέσιμα). Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο Herceptin και στα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα σε κλινικές μελέτες.

Επίδραση της τραστουζουμάμπης στη φαρμακοκινητική άλλων αντινεοπλασματικών 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 του Herceptin (4 mg/kg ΕΦ δόση εφόδου και 2 mg/kg ΕΦ εβδομαδιαίως) και της δοσεταξέλης (60 mg/m² ΕΦ) σε Γιαπωνέζες γυναίκες με HER2-θετικό MKM, υποστήριξε ότι η ταυτόχρονη χορήγηση Herceptin δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφάπαξ δόσης δοσεταξέλης. Η μελέτη JP19959 ήταν μία υπομελέτη της μελέτης BO18255 (ToGA), η οποία πραγματοποιήθηκε σε άνδρες και γυναίκες Γιαπωνέζους ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο για να μελετηθεί η φαρμακοκινητική της καπεσιταβίνης και της σισπλατίνης όταν χρησιμοποιούνται με ή χωρίς Herceptin. 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 Herceptin. Ωστόσο, η καπεσιταβίνη από μόνη της έδειξε υψηλότερες συγκεντρώσεις και μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής όταν συνδυάστηκε με Herceptin. Τα δεδομένα πρότειναν, επίσης, ότι η φαρμακοκινητική της σισπλατίνης δεν επηρεάστηκε από την ταυτόχρονη χρήση καπεσιταβίνης ή από την ταυτόχρονη χρήση καπεσιταβίνης συν Herceptin.

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 αντινεοπλασματικών παραγόντων στη φαρμακοκινητική της τραστουζουμάμπης

Με τη σύγκριση των προσομοιωμένων συγκεντρώσεων τραστουζουμάμπης στον ορό μετά από μονοθεραπεία με Herceptin (4 mg/kg δόση εφόδου/2 mg/kg κάθε 1 εβδομάδα ΕΦ) και των παρατηρηθέντων συγκεντρώσεων στον ορό σε Γιαπωνέζες 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 Herceptin και πακλιταξέλη και δύο μελέτες Φάσης II όπου το Herceptin χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία (W016229 και MO16982), σε γυναίκες με HER2-θετικό MKM δείχνει ότι οι ατομικές και μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις της τραστουζουμάμπης στον ορό ποίκιλαν 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 MKM ήταν υπό θεραπεία ταυτόχρονα με Herceptin, πακλιταξέλη και δοξορουβικίνη με τα ΦΚ δεδομένα της τραστουζουμάμπης σε μελέτες όπου το Herceptin 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 τραστοζουμάμπης.

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 Herceptin και για 7 μήνες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλέπε 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 Herceptin των 2 mg/kg στους ανθρώπους, δεν αποκάλυψαν κανένα στοιχείο μειωμένης αναπαραγωγικής ικανότητας ή βλάβης στο έμβryo. Παρατηρήθηκε μεταφορά μέσω του πλακούντα της τραστοζουμάμπης κατά τη διάρκεια της αρχικής (ημέρες 20–50 της κύησης) και τελικής (ημέρες 120–150 της κύησης) ανάπτυξης του εμβρύου. Δεν είναι γνωστό εάν το Herceptin μπορεί να επηρεάσει τη δυνατότητα αναπαραγωγής. Επειδή η ανθρώπινη ανταπόκριση δεν είναι πάντα δυνατόν να προβλεφθεί με βάση τις μελέτες σε πειραματόζωα, το Herceptin θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν τα δυνητικά οφέλη για τη μητέρα υπερτερούν σε σχέση με το δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo.

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 Herceptin, μερικές σχετιζόμενες με θανατηφόρα πνευμονική υποπλασία του εμβρύου.

Οι γυναίκες που μένουν έγκυες θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα βλάβης στο έμβryo. Εάν μία έγκυος γυναίκα υποβάλλεται σε θεραπεία με Herceptin, ή εάν μία ασθενής καταστεί έγκυος ενώ λαμβάνει Herceptin ή σε διάστημα 7 μηνών μετά από την τελευταία δόση του Herceptin, είναι επιθυμητή η στενή παρακολούθηση από μία διεπιστημονική ομάδα.

Θηλασμός

Μία μελέτη που διενεργήθηκε σε πιθήκους Cynomolgus με δόσεις 25 φορές μεγαλύτερες από την εβδομαδιαία δόση συντήρησης σκευάσματος για ενδοφλέβια χορήγηση Herceptin των 2 mg/kg στους ανθρώπους για τις ημέρες 120 έως 150 της εγκυμοσύνης, κατέδειξε ότι η τραστοζουμάμπη εκκρίνεται στο γάλα μετά τον τοκετό. Η έκθεση στην τραστοζουμάμπη στη μήτρα και η παρουσία της τραστοζουμάμπης 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 τραστοζουμάμπη 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 Herceptin καθώς και για 7 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα για τη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Herceptin έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Herceptin 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 αναφέρθηκαν έως σήμερα κατά τη χρήση του Herceptin (σκευάσματα για ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση) είναι η καρδιακή δυσλειτουργία, οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, η αιματολογική τοξικότητα (ειδικότερα η ουδετεροπενία), οι λοιμώξεις και οι πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

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 ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) 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.

Παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση του ενδοφλέβιου Herceptin 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 το Herceptin για ενδοφλέβια χορήγηση ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε πιλοτικές κλινικές μελέτες (N=8386) και μετά από την κυκλοφορία

Κατηγορία /οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη	Πολύ συχνή
	Ρινοφαρυγγίτιδα	Πολύ συχνή
	Ουδετεροπενική σήψη	Συχνή
	Κυστίτιδα	Συχνή
	Γρίπη	Συχνή
	Κολπίτιδα	Συχνή
	Δερματική λοίμωξη	Συχνή
	Ρινίτιδα	Συχνή
	Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού	Συχνή
	Ουρολοίμωξη	Συχνή
	Φαρυγγίτιδα	Συχνή
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Εξέλιξη κακοήθους νεοπλάσματος	Μη γνωστής συχνότητας
	Εξέλιξη νεοπλάσματος	Μη γνωστής συχνότητας

Κατηγορία /οργανικό σύστημα	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
	⁺ Αναφυλακτικό σοκ	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
	¹ Τρόμος	Πολύ συχνή

Κατηγορία /οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Πολύ συχνή
	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνή
	Παραισθησία	Πολύ συχνή
	Δυσγευσία	Πολύ συχνή
	Περιφερική νευροπάθεια	Συχνή
	Υπερτονία	Συχνή
	Υπνηλία	Συχνή
Διαταραχές του οφθαλμού	Επιπεφυκίτιδα	Πολύ συχνή
	Αυξημένη δακρύρροια	Πολύ συχνή
	Ξηροφθαλμία	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 συχνή
	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
	Επίσταξη	Πολύ συχνή
	Ρινορροια	Πολύ συχνή
	⁺ Πνευμονία	Συχνή
	Άσθμα	Συχνή
	Διαταραχή πνευμόνων	Συχνή
	⁺ Υπεζωκοτική συλλογή	Συχνή
	⁺ ¹ 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

Κατηγορία /οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
	⁺ 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 Οίδημα των χειλέων	Πολύ συχνή
	Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνή
	Δυσπεψία	Πολύ συχνή
	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνή
	Στοματίτιδα	Πολύ συχνή
	Αιμορροΐδες	Συχνή
	Ξηροστομία	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 Οίδημα προσώπου	Πολύ συχνή
	Αλωπεκία	Πολύ συχνή
	Διαταραχή των ονύχων	Πολύ συχνή
	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας	Πολύ συχνή
	Ακμή	Συχνή
	Ξηροδερμία	Συχνή
	Εκχύμωση	Συχνή
	Υπερίδρωση	Συχνή
	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
	¹ Μυϊκό σπίξιμο	Πολύ συχνή
	Μυαλγία	Πολύ συχνή
	Αρθρίτιδα	Συχνή
	Οσφυαλγία	Συχνή

Κατηγορία /οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
	Οστικό άλγος	Συχνή
	Μυϊκοί σπασμοί	Συχνή
	Αυχεναλγία	Συχνή
	Πόνος στα άκρα	Συχνή
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρική διαταραχή	Συχνή
	Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα	Μη γνωστής συχνότητας
	Σπειραματονεφρίτιδα	Μη γνωστής συχνότητας
	Νεφρική ανεπάρκεια	Μη γνωστής συχνότητας
Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου	Ολιγοϋδράμνιο	Μη γνωστής συχνότητας
	Υποπλασία του νεφρού	Μη γνωστής συχνότητας
	Υποπλασία του πνεύμονα	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Φλεγμονή του μαστού / Μαστίτιδα	Συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Εξασθένιση	Πολύ συχνή
	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	Μώλωπας	Συχνή

+ Υποδηλώνει 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 του Herceptin και έχει συσχετιστεί με μοιραία έκβαση (βλέπε 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 Herceptin (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε 3 βασικές κλινικές δοκιμές με Herceptin 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 Herceptin), καθώς και σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Herceptin διαδοχικά μετά από μια ταξάνη (0,3 - 0,4%). Το ποσοστό ήταν υψηλότερο σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Herceptin ταυτόχρονα με μια ταξάνη (2,0%). Στο πλαίσιο της εισαγωγικής αγωγής, η εμπειρία από την ταυτόχρονη χορήγηση Herceptin και σχήματος χαμηλής δόσης ανθρακυκλίνης είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όταν το Herceptin 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 ΣΚΑ (Τάξης III & IV κατά NYHA) στο σκέλος που έλαβε θεραπεία με Herceptin για 1 έτος ήταν 0,8 %, και το ποσοστό της ήπιας συμπτωματικής και ασυμπτωματικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας ήταν 4,6 %.

Η αναστρεψιμότητα της σοβαρής ΣΚΑ (ορίζεται ως ακολουθία τουλάχιστον δύο διαδοχικών τιμών LVEF ≥ 50 % μετά από το συμβάν) ήταν εμφανής για το 71,4 % των ασθενών υπό θεραπεία με Herceptin. 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 του Herceptin.

Στις πιλοτικές μελέτες του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης Herceptin 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 Herceptin 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 Herceptin και δοσεταξέλη, συγκριτικά με το 0 % στους ασθενείς που έλαβαν δοσεταξέλη μόνο. 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 Herceptin 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 (βλέπε 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 του Herceptin [βλέπε παράγραφο 4.4] και έχουν σχετισθεί με μοιραία έκβαση.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις.

Αιματολογική τοξικότητα

Η εμπύρετη ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία και ουδετεροπενία συνέβησαν 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 συμβλήματα

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

Οι λεπτομέρειες των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που είναι σύμφωνες με το Ευρωπαϊκό Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου παρουσιάζονται στις (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, 10,1% (30/296) των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβιο Herceptin ανέπτυξαν αντισώματα έναντι της τραστουζουμάμπης. Τα εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τραστουζουμάμπης εντοπίστηκαν σε δείγματα μετά την αρχή της θεραπείας σε 2 από 30 ασθενείς στο ενδοφλέβιο σκέλος Herceptin.

Η κλινική συσχέτιση αυτών των αντισωμάτων δεν είναι γνωστή. Η παρουσία αντισωμάτων κατά της τραστουζουμάμπης 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) του ενδοφλέβιου Herceptin.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ανοσογονικότητας για το Herceptin στο γαστρικό καρκίνο.

Αλλαγή της θεραπείας από την ενδοφλέβια στην υποδόρια μορφή του Herceptin και αντίστροφα

Η μελέτη MO22982 διερεύνησε την αλλαγή ανάμεσα στην υποδόρια και ενδοφλέβια μορφή του Herceptin με πρωταρχικό στόχο να αξιολογήσει την προτίμηση του ασθενούς είτε για την ενδοφλέβια ή για την υποδόρια οδό χορήγησης της τραστουζουμάμπης. Σε αυτήν τη δοκιμή, διερευνήθηκαν 2 κοορτές (μία με τη χρήση υποδόριας μορφής σε φιαλίδιο και μία με τη χρήση υποδόριας μορφής σε σύστημα χορήγησης) με τη χρήση ενός διασταυρούμενου σχεδιασμού 2 σκελών με 488 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε μία από δύο διαφορετικές σειρές θεραπείας Herceptin κάθε 3 εβδομάδες (IV [Κύκλοι 1-4] → SC [Κύκλοι 5-8], ή SC [Κύκλοι 1-4] → IV [Κύκλοι 5-8]). Οι ασθενείς είτε λάμβαναν για πρώτη φορά θεραπεία με Herceptin IV (20,3%) ή είχαν λάβει προηγουμένως Herceptin IV (79,7%). Για τη σειρά IV → SC (συνδυασμένες κοορτές υποδόριας μορφής σε φιαλίδιο και σύστημα χορήγησης), περιγράφηκαν τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών (όλοι οι βαθμοί) πριν την αλλαγή (Κύκλοι 1-4) και μετά την αλλαγή (Κύκλοι 5-8) ως 53,8% έναντι 56,4% αντίστοιχα. Για τη σειρά SC → IV (συνδυασμένες κοορτές υποδόριας μορφής σε φιαλίδιο και σύστημα χορήγησης), τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών (όλοι οι βαθμοί) αναφέρθηκαν πριν και μετά την αλλαγή ως 65,4% έναντι 48,7% αντίστοιχα.

Τα ποσοστά πριν την αλλαγή (Κύκλοι 1-4) για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και διακοπές θεραπείας οφειλόμενες σε ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν χαμηλά (<5%) και παρόμοια με τα ποσοστά μετά την αλλαγή (Κύκλοι 5-8). Δεν αναφέρθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 4 ή βαθμού 5.

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 Herceptin 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 (human epidermal growth factor receptor 2 - 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, έχει δείχθει, 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 (Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity, ADCC). Έχει δείχθει *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
Το Herceptin 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 Herceptin 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 της μεμβράνης σε < 10 % των κυττάρων του όγκου	Αρνητικό
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 μέθοδο ανοσοϊστοχημείας (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 βασιζόμενης 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

Το Herceptin 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 (Herceptin μόνο).

Το Herceptin 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 βασισμένη σε ανθρακυκλίνη αντιμετωπίστηκαν με πακλιταξέλη (έγχυση 175 mg/m² επί 3 ώρες) με ή χωρίς Herceptin. Στην βασική δοκιμή της δοσεταξέλης (έγχυση 100 mg/m² επί 1 ώρα) με ή χωρίς Herceptin, 60 % των ασθενών είχαν προηγουμένως λάβει επικουρική χημειοθεραπεία βασισμένη σε ανθρακυκλίνη. Οι ασθενείς λάμβαναν Herceptin μέχρι την εξέλιξη της νόσου.

Δεν έχει μελετηθεί η αποτελεσματικότητα του Herceptin σε συνδυασμό με πακλιταξέλη σε ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενη επικουρική αγωγή με ανθρακυκλίνες. Ωστόσο, το Herceptin σε συνδυασμό με δοσεταξέλη ήταν αποτελεσματικό σε ασθενείς, ανεξαρτήτως του 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 Herceptin και Herceptin σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, έγινε χρήση ανοσοϊστοχημικής χρώσης για το HER2 από μονιμοποιημένο υλικό όγκων του μαστού, με τη βοήθεια των μονοκλωνικών αντισωμάτων μύος 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 Herceptin, 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			
	Herceptin ¹ N=172	Herceptin και πακλιταξέλη ² N=68	Πακλιταξέλη ² N=77	Herceptin 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)
Διάρμεση διάρκεια 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)
Διάρμεσος 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)
Διάρμεση επιβίωση (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 Herceptin και αναστραζόλη

Το Herceptin έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αναστραζόλη για θεραπεία πρώτης γραμμής στο MKM σε μετεμμηνοπαυσιακές 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 Herceptin 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 διάρκεια 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 Herceptin 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	
	Herceptin ¹ N=105	Herceptin ² N=72	Herceptin και πακλιταξέλη ³ N=32	Herceptin και δοσεταξέλη ⁴ N=110
Ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI)	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Διάρκεια διάρκειας 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)
Διάρκεια 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)
Διάρκεια επιβίωσης (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 Herceptin και πακλιταξέλη, σε σύγκριση με πακλιταξέλη ως μονοθεραπεία (21,8% έναντι 45,7%; $p=0,004$). Περισσότεροι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Herceptin 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, το Herceptin διερευνήθηκε σε 4 μεγάλες πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες δοκιμές:

- Η Μελέτη BO16348 η οποία σχεδιάστηκε για να συγκρίνει την αγωγή με Herceptin 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 Herceptin έναντι του ενός έτους θεραπείας με Herceptin. Οι ασθενείς οι οποίοι ορίστηκε να λάβουν Herceptin, 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 Herceptin με πακλιταξέλη μετά από χημειοθεραπεία AC, επιπλέον η μελέτη NCCTG N9831 διερεύνησε επίσης την προσθήκη Herceptin 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 Herceptin 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 αδενοκαρκίνωμα 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 προγεστερινικοί 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	Herceptin 1 έτος N = 1.693	Παρατήρηση N= 1.697***	Herceptin 1 έτος N = 1.702***
Επιβίωση ελεύθερη νόσου - Αριθμός ασθενών με σύμβαμα - Αριθμός ασθενών χωρίς σύμβαμα Τιμή P έναντι παρατήρησης Λόγος επικινδυνότητας έναντι παρατήρησης	219 (12,9 %) 1474 (87,1 %)	127 (7,5 %) 1566 (92,5 %)	570 (33,6 %) 1127 (66,4 %)	471 (27,7 %) 1231 (72,3 %)
	< 0,0001 0,54		< 0,0001 0,76	
Επιβίωση ελεύθερη υποτροπής - Αριθμός ασθενών με σύμβαμα - Αριθμός ασθενών χωρίς σύμβαμα Τιμή P έναντι παρατήρησης Λόγος επικινδυνότητας έναντι παρατήρησης	208 (12,3 %) 1485 (87,7 %)	113 (6,7 %) 1580 (93,3 %)	506 (29,8 %) 1191 (70,2 %)	399 (23,4 %) 1303 (76,6 %)
	< 0,0001 0,51		< 0,0001 0,73	
Επιβίωση ελεύθερη απομακρυσμένης νόσου - Αριθμός ασθενών με σύμβαμα - Αριθμός ασθενών χωρίς σύμβαμα Τιμή P έναντι παρατήρησης Λόγος επικινδυνότητας έναντι παρατήρησης	184 (10,9 %) 1508 (89,1 %)	99 (5,8 %) 1594 (94,6 %)	488 (28,8 %) 1209 (71,2 %)	399 (23,4 %) 1303 (76,6 %)
	< 0,0001 0,50		< 0,0001 0,76	
Συνολική επιβίωση (θάνατος) - Αριθμός ασθενών με σύμβαμα - Αριθμός ασθενών χωρίς σύμβαμα Τιμή P έναντι παρατήρησης Λόγος επικινδυνότητας έναντι παρατήρησης	40 (2,4 %) 1653 (97,6 %)	31 (1,8 %) 1662 (98,2 %)	350 (20,6 %) 1347 (79,4 %)	278 (16,3 %) 1424 (83,7 %)
	0,24 0,75		0,0005 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 στο Herceptin)

*** 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 του Herceptin 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 Herceptin, 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 Herceptin 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 Herceptin, στο πλαίσιο ενός ποσοστού επιβίωσης ελεύθερης νόσου επί 8 χρόνια.

Σε αυτή την τελική ανάλυση, η επέκταση της θεραπείας με Herceptin 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 το Herceptin 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 Herceptin, χορηγήθηκε ως εξής:

- ενδοφλέβια πακλιταξέλη - 80 mg/m² ως μια συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, χορηγούμενη κάθε εβδομάδα για 12 εβδομάδες.
- ή
- ενδοφλέβια 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=1679)	AC→PH (n=1672)	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. ασθενών με σύμβαμα	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) 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: τραστοζουμάμπη

* 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 τελικό σημείο, την επιβίωση ελεύθερη νόσου, η προσθήκη του Herceptin 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 (Herceptin).

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

Η προσχεδιασμένη τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης 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 συνολικής επιβίωσης 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 συνολικής επιβίωσης από την από κοινού ανάλυση των μελετών NSABP B-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=2032)	AC→PH (N=2031)	p-value έναντι AC→P	Λόγος επικινδυνότητας έναντι AC→P (95% CI)
Θάνατος (σύμβαμα συνολικής επιβίωσης): Αριθμός ασθενών με σύμβαμα (%)	418 (20.6%)	289 (14.2%)	< 0.0001	0.64 (0.55, 0.74)

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

Η ανάλυση της Επιβίωσης Ελεύθερης Νόσου (DFS) πραγματοποιήθηκε επίσης κατά την τελική ανάλυση της Συνολικής Επιβίωσης από την από κοινού ανάλυση των μελετών NSABP B-31 και NCCTG N9831. Η επικαιροποιημένη ανάλυση των αποτελεσμάτων της Επιβίωσης Ελεύθερης Νόσου (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 Herceptin. 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 το Herceptin 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 επαναλαμβάνεται κάθε 3 εβδομάδες για συνολικά έξι κύκλους

Το Herceptin 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=1073)	AC→DH (n=1074)	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 τελικό σημείο, την επιβίωση ελεύθερη νόσου, 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 (Herceptin) και 4,6 ποσοστιαίες μονάδες (85,5% έναντι 80,9%) υπέρ του DCarbH (Herceptin), σε σύγκριση με το σκέλος AC → D

Στη μελέτη BCIRG 006, 213/1075 ασθενείς στο σκέλος της DCarbH (TCH), 221/1074 ασθενείς στο σκέλος AC→DH (AC→TH και 217/1073 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 επιβίωσης ελεύθερης νόσου 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) (BCIRG 006)
Πρωταρχική Ανάλυση Αποτελεσματικότητας Σχετικός Κίνδυνος Επιβίωσης Ελεύθερης νόσου (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 Επιβίωσης Ελεύθερης νόσου (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 επιβίωση ελεύθερης νόσου 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: κυκλοφωσφαμίδη, P: πακλιταξέλη, D: दोसेταξέλη, Carb: καρβοπλατίνη, H: τραστοζουμάμπη, CI: διάστημα εμπιστοσύνης

*Κατά τη στιγμή της οριστικής ανάλυσης της επιβίωσης ελεύθερης νόσου. 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 του Herceptin 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 του Herceptin με εισαγωγική χημειοθεραπεία συμπεριλαμβανομένης της ανθρακυκλίνης και της ταξάνης, ακολουθούμενης από επικουρική αγωγή Herceptin, μέχρι συνολική διάρκεια θεραπείας 1 έτους. Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν διαγνωσθεί πρόσφατα με τοπικά προχωρημένο (Σταδίου ΙΙΙ) ή φλεγμονώδη ΠΚΜ. Ασθενείς με HER2+ όγκους τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εισαγωγική χημειοθεραπεία ταυτόχρονα με εισαγωγική-επικουρική θεραπεία Herceptin είτε μόνο εισαγωγική χημειοθεραπεία.

Στη μελέτη MO16432, χορηγήθηκε Herceptin (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,
το οποίο 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 Herceptin (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 του Herceptin ήταν 3,8 χρόνια.

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

Παράμετρος	Χημειοθεραπεία + Herceptin (n=115)	Χημειοθεραπεία μόνο (n=116)	
Επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων			Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)
Αρ. ασθενών με σύμβαμα	46	59	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			Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)
Αρ. ασθενών με σύμβαμα	22	33	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 του Herceptin ως προς την τριετή επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων (65% έναντι 52%).

Μεταστατικός γαστρικός καρκίνος

Το Herceptin μελετήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης δοκιμή φάσης III ToGA (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)
- ή
- ενδοφλέβια 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 + Herceptin

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 του Herceptin 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 χορηγήσει απαλλαγή της υποχρέωσης υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με Herceptin σε όλες τις υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού για καρκίνο μαστού και γαστρικού καρκίνου (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 μεταστατικό καρκίνο του μαστού, πρώιμο καρκίνο του μαστού, προχωρημένο γαστρικό καρκίνο ή άλλους τύπους όγκου, και υγιών εθελοντών, σε 18 μελέτες φάσης I, II και III, οι οποίοι έλαβαν Herceptin IV. Ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων με παράλληλη γραμμική και μη γραμμική απομάκρυνση από το κεντρικό διαμέρισμα περιέγραψε το προφίλ συγκεντρώσεως χρόνου της τραστοζουμάμπης. Λόγω της μη γραμμικής απομάκρυνσης, η ολική κάθαρση αυξήθηκε με μειούμενη συγκεντρώση. 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 μεταστατικό καρκίνο του μαστού και πρώιμο καρκίνο του μαστού είχαν παρόμοιες φαρμακοκινητικές 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 μεταστατικό καρκίνο του μαστού (MKM), 0,112 L/ημέρα για τον πρώιμο καρκίνο του μαστού (ΠΚΜ) και 0,176 L/ημέρα για τον προχωρημένο γαστρικό καρκίνο. Οι τιμές της παραμέτρου μη γραμμικής απομάκρυνσης ήταν 8,81 mg/ημέρα για τον μέγιστο ρυθμό απομάκρυνσης (V_{max}) και 8,92 μ g/mL για τη σταθερά Michaelis-Menten (K_m) για τις ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, πρώιμο καρκίνο του μαστού και προχωρημένο γαστρικό καρκίνο. Ο όγκος κεντρικού διαμερίσματος ήταν 2,62 L για τις ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και πρώιμο καρκίνο του μαστού, και 3,63 L για τις ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο. 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 τραστοζουμάμπης.

Οι προβλεπόμενες από τον πληθυσμό τιμές έκθεσης της φαρμακοκινητικής (διάμεση τιμή με 5° – 95° εκατοστημόριο) και οι τιμές των παραμέτρων φαρμακοκινητικής σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις (C_{max} και C_{min}) για τις ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, πρώιμο καρκίνο του μαστού και προχωρημένο γαστρικό καρκίνο, 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 (φαρμακοκινητικές παράμετροι) στη συνέχεια.

Πίνακας 14 Προβλεπόμενες από τον πληθυσμό τιμές έκθεσης φαρμακοκινητικής στον Κύκλο 1 (διάμεση τιμή με 5ο - 95ο εκατοστημόριο) για τα δοσολογικά σχήματα του Herceptin IV σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού (ΜΚΜ), πρώιμο καρκίνο του μαστού (ΠΚΜ) και προχωρημένο γαστρικό καρκίνο (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)	1376 (728 - 1998)
	ΠΚΜ	390	30.9 (18.7 - 45.5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	ΠΓΚ	274	23.1 (6.1 - 50.3)	132 (84.2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4mg/kg + 2mg/kg qw	ΜΚΜ	805	37.4 (8.7 - 58.9)	76.5 (49.4 - 114)	1073 (597 - 1584)
	ΠΚΜ	390	38.9 (25.3 - 58.8)	76.0 (54.7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Πίνακας 15 Προβλεπόμενες από τον πληθυσμό τιμές έκθεσης φαρμακοκινητικής σε σταθερή κατάσταση (διάμεση τιμή με 5ο - 95ο εκατοστημόριο) για τα δοσολογικά σχήματα του Herceptin IV σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, πρώιμο καρκίνο του μαστού και προχωρημένο γαστρικό καρκίνο

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)	1736 (618 - 2756)	12
	ΠΚΜ	390	53.8 (28.7 - 85.8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	ΠΓΚ	274	32.9 (6.1 - 88.9)	131 (72.5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9
4mg/kg + 2mg/kg qw	ΜΚΜ	805	63.1 (11.7 - 107)	107 (54.2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	ΠΚΜ	390	72.6 (46 - 109)	115 (82.6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	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 φαρμακοκινητικής σε σταθερή κατάσταση για τα δοσολογικά σχήματα Herceptin IV σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού (ΜΚΜ), πρώιμο καρκίνο του μαστού (ΠΚΜ) και προχωρημένο γαστρικό καρκίνο (ΠΓΚ)

Σχήμα	Τύπος πρωτοπαθούς όγκου	N	Ολικό εύρος CL από $C_{max,ss}$ to $C_{min,ss}$ (L/ημέρα)	Εύρος $t_{1/2}$ από $C_{max,ss}$ σε $C_{min,ss}$ (ημέρα)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	ΜΚΜ	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	ΜΚΜ	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 φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Τα αποτελέσματα αυτών των προσομοιώσεων υποδεικνύουν ότι τουλάχιστον το 95% των ασθενών θα φτάσει συγκεντρώσεις, οι οποίες είναι <1 $\mu\text{g/mL}$ (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 ΜΚΜ 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 τοξικότητας αναπαραγωγής σε μελέτες τερατογένεσης, γονιμότητας θηλέων ή τοξικότητας σε μελέτες κατά το τέλος της κύησης/μεταφορά μέσω πλακούντα. Το Herceptin δεν είναι τοξικό 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 του Herceptin, ή για να καθορισθούν οι επιδράσεις του στην ανδρική γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροχλωρική μονοϋδρική ιστιδίνη
Ιστιδίνη
Διυδρική α,α-τρεαλόζη
Πολυσορβικό 20 (E432)

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 επειδή τούτα προκαλούν συσσωμάτωση της πρωτεΐνης.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
4 χρόνια

Άσηπτη ανασύσταση και διάλυση:

Μετά από άσηπτη ανασύσταση με στείρο ύδωρ για ενέσιμα, η χημική και φυσική σταθερότητα του ανασυσταθέντος διαλύματος έχει αποδειχθεί για 48 ώρες στους 2°C - 8°C.

Μετά από άσηπτη διάλυση σε σάκους πολυβινυλοχλωριδίου, πολυαιθυλενίου ή πολυπροπυλενίου που περιέχουν ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %) η χημική και φυσική σταθερότητα του Herceptin έχει αποδειχθεί για έως 30 ημέρες στους 2°C - 8°C, και για 24 ώρες σε θερμοκρασίες που δεν υπερβαίνουν τους 30°C.

Από μικροβιολογική άποψη, το ανασυσταθέν διάλυμα και το διάλυμα έγχυσης Herceptin θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δε θα είναι περισσότερες από 24 ώρες στους 2°C - 8°C, εκτός και εάν η ανασύσταση και η διάλυση έγιναν κάτω από 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, βλέπε παράγραφο 6.3 και 6.6.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο Herceptin:

Ένα φιαλίδιο των 15 mL από διαφανές γυαλί τύπου I με πώμα από ελαστικό βουτύλιο που έχει επικαλυφθεί με λεπτό φύλλο φθοριοητίνης και περιέχει 150 mg τραστουζουμάμπης.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Το Herceptin IV παρέχεται σε αποστειρωμένα, χωρίς συντηρητικά, μη πυρετογόνα φιαλίδια μιας χρήσης.

Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί κατάλληλη άσηπτη τεχνική για τις διαδικασίες ανασύστασης και διάλυσης. Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να εξασφαλίζεται η στειρότητα των παρασκευασμένων διαλυμάτων. Δεδομένου ότι το φαρμακευτικό προϊόν δεν περιέχει κανένα αντιμικροβιακό συντηρητικό ή βακτηριοστατικούς παράγοντες, πρέπει να εφαρμόζεται άσηπτη τεχνική.

Άσηπτη προετοιμασία, χειρισμός και αποθήκευση:

Κατά την προετοιμασία της έγχυσης πρέπει να διασφαλίζεται άσηπτος χειρισμός. Η προετοιμασία πρέπει να:

- εκτελείται υπό άσηπτες συνθήκες από εκπαιδευμένο προσωπικό σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ιδίως όσον αφορά την άσηπτη 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

Η ανασύσταση κάθε φιαλιδίου Herceptin γίνεται με 7,2 mL στείρου ύδατος για ενέσιμο (δε διατίθεται). Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση άλλων διαλυτών για ανασύσταση. Αυτό αποδίδει 7,4 mL διαλύματος μιας χρήσης, που περιέχει περίπου 21 mg/mL τραστοζουμάμπη σε pH περίπου 6,0. Η περίσσεια όγκου 4 % διασφαλίζει πως μπορεί να αναρροφηθεί από κάθε φιαλίδιο η αναγραφόμενη δόση των 150 mg.

Το Herceptin θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά κατά την ανασύσταση. Η πρόκληση υπερβολικού αφρισμού κατά την ανασύσταση ή την ανακίνηση του ανασυσταθέντος διαλύματος μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα με την ποσότητα του Herceptin που μπορεί να αναρροφηθεί από το φιαλίδιο.

Το ανασυσταμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται.

Οδηγίες για την άσηπτη ανασύσταση:

- 1) Χρησιμοποιώντας μια στείρα σύριγγα, ενέσατε βραδέως 7,2 mL στείρου ύδατος για ενέσιμο στο φιαλίδιο που περιέχει το λυόφιλο Herceptin, κατευθύνοντας τη ροή επάνω στη μάζα του λυόφιλου.
- 2) Περιστρέψατε το φιαλίδιο ελαφρά για να υποβοηθήσετε την ανασύσταση. ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ!

Η εμφάνιση ελαφρού αφρισμού κατά την ανασύσταση δεν είναι ασυνήθης. Αφήστε το φιαλίδιο να παραμείνει σε ηρεμία για 5 περίπου λεπτά. Το ανασυσταθέν Herceptin που προκύπτει είναι 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 τραστοζουμάμπη/kg σωματικού βάρους ή την επακόλουθη εβδομαδιαία δόση των 2 mg τραστοζουμάμπη/kg σωματικού βάρους:

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

- με βάση τη δόση εφόδου των 8 mg τραστοζουμάμπη/kg σωματικού βάρους ή την επακόλουθη 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 του διαλύματος θα πρέπει να αναρροφηθεί από το φιαλίδιο χρησιμοποιώντας μία 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 (βλέπε 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 παρατηρήθηκαν ασυμβατότητες μεταξύ του Herceptin και των σάκων πολυβινυλοχλωριδίου, πολυαιθυλενίου ή πολυπροπυλενίου.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/145/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Αυγούστου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Ιουλίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Herceptin 600 mg ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο των 5 mL περιέχει 600 mg τραστονζουμάμπης, 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.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο των 5 mL περιέχει 2,0 mg πολυσορβικού 20

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Διαυγές έως ιριδίζον διάλυμα, άχρωμο έως κιτρινωπό

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρκίνος του μαστού

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Το Herceptin 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 πρέπει να περιελάμβανε τουλάχιστον μία ανθρακυκλίνη και μία ταξάνη, εκτός αν οι ασθενείς δεν ήταν κατάλληλοι γι' αυτές τις θεραπείες. Οι θετικοί για ορμονικούς υποδοχείς ασθενείς θα πρέπει επίσης να έχουν εμφανίσει αποτυχία στην ορμονική θεραπεία, εκτός αν οι ασθενείς είναι ακατάλληλοι γι' αυτές τις αγωγές.
- σε συνδυασμό με πακλιταξέλη για τη θεραπεία ασθενών που δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία για τη μεταστατική τους νόσο και για τους οποίους δεν είναι κατάλληλη μια ανθρακυκλίνη.
- σε συνδυασμό με δοσεταξέλη για τη θεραπεία ασθενών που δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία για τη μεταστατική τους νόσο.
- σε συνδυασμό με αναστολέα αρωματάσης για τη θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού θετικό στους ορμονικούς υποδοχείς, χωρίς προηγούμενη θεραπεία με τραστονζουμάμπη.

Πρώιμος καρκίνος του μαστού

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

- μετά από χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία (εισγωγική ή επικουρική) και ακτινοθεραπεία (εφόσον έχει εφαρμογή) (βλέπε 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 εισγωγική χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από επικουρική θεραπεία με Herceptin, για τοπικά προχωρημένα (συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονώδους) νόσο ή για όγκους διαμέτρου > 2 cm (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Είναι σημαντικό να ελέγχετε τις ετικέτες του φαρμάκου για να διασφαλίσετε ότι το σωστό σκεύασμα (σταθερή δόση για ενδοφλέβια ή υποδόρια χορήγηση) χορηγείται στον ασθενή, σύμφωνα με τη συνταγή. Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση και θα πρέπει να χορηγείται μόνο με υποδόρια ένεση.

Η αλλαγή της θεραπείας από το ενδοφλέβιο στα υποδόρια σκευάσματα του Herceptin και αντίστροφα, με τη χρήση του δοσολογικού σχήματος ανά τρεις εβδομάδες (q3w) διερευνήθηκε στη μελέτη MO22982 (βλέπε παράγραφο 4.8).

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 Herceptin (τραστουζουμάμπη) και όχι άλλο προϊόν που περιέχει τραστουζουμάμπη (π.χ. τραστουζουμάμπη εμτανσίνη ή τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση για το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin είναι 600 mg ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος του ασθενούς. Δεν απαιτείται δόση εφόδου. Η συγκεκριμένη δόση θα πρέπει να χορηγείται υποδορίως σε διάστημα 2-5 λεπτών ανά τρεις εβδομάδες.

Στην πιλοτική μελέτη (BO2227), το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin χορηγήθηκε ως εισγωγική/επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού. Το προεγχειρητικό χημειοθεραπευτικό σχήμα αποτελούνταν από δοσεταξέλη (75 mg/m²) ακολουθούμενη από FEC (5FU, επιρουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη) σε καθιερωμένη δόση.

Βλέπε παράγραφο 5.1 για τη δόση χημειοθεραπείας συνδυασμού.

Διάρκεια θεραπείας

Οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με Herceptin μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Οι ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με Herceptin για 1 χρόνο ή έως την υποτροπή της νόσου, ανάλογα με το ποιο θα συμβεί πρώτο. Δε συνιστάται η επέκταση της θεραπείας πέραν του ενός έτους στον ΠΚΜ (βλέπε παράγραφο 5.1).

Μείωση της δόσης

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν πραγματοποιήθηκαν μειώσεις στη δόση του Herceptin. Κατά τη διάρκεια περιόδων μυελοκαταστολής προκαλούμενης από χημειοθεραπεία, η οποία είναι αναστρέψιμη, οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία, θα πρέπει όμως κατά το διάστημα αυτό να παρακολουθούνται προσεκτικά για ουδετεροπενικές επιπλοκές. Για πληροφορίες σχετικά με τη μείωση ή την καθυστέρηση της δόσης, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (Π.Χ.Π.) για την πακλιταξέλη, τη δοσεταξέλη ή για τον αναστολέα αρωματάσης.

Εάν το ποσοστό κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) μειωθεί κατά ≥ 10 μονάδες από την έναρξη της θεραπείας ΚΑΙ έως 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 (ΣΚΑ), θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη το ενδεχόμενο διακοπής του Herceptin, 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 παραλείψει μία δόση σκευάσματος υποδόριας χορήγησης Herceptin, συνιστάται η χορήγηση της επόμενης δόσης των 600 mg (δηλ. της παραλειπόμενης δόσης) το συντομότερο δυνατό. Το διάστημα ανάμεσα στις διαδοχικές χορηγήσεις του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης Herceptin δεν θα πρέπει να είναι μικρότερο από τρεις εβδομάδες.

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 έδειξαν να επηρεάζουν την κατανομή της τραστουζουμάμπης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Herceptin στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Μέθοδος χορήγησης

Η δόση των 600 mg θα πρέπει να χορηγείται μόνο ως υποδόρια ένεση σε διάστημα 2-5 λεπτών κάθε τρεις εβδομάδες. Η θέση ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσεται μεταξύ του αριστερού και του δεξιού μηρού. Οι νέες ενέσεις θα πρέπει να χορηγούνται σε απόσταση τουλάχιστον 2,5 εκατοστών από την παλιά θέση και ποτέ σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ερυθρό, εμφανίζει εκχυμώσεις, είναι ευαίσθητο ή σκληρό. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin, τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα υποδόριας χορήγησης θα πρέπει να ενίονται κατά προτίμηση σε διαφορετικές θέσεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για 30 λεπτά μετά από την πρώτη ένεση και για 15 λεπτά μετά από τις επόμενες ενέσεις για σημεία ή συμπτώματα σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Για τις οδηγίες χρήσης και χειρισμού του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης Herceptin ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην τραστουζουμάμπη, σε πρωτεΐνες μυός, στην υαλουρονιδάση ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή δύσπνοια κατά την ηρεμία που οφείλεται σε επιπλοκές της προχωρημένης κακοήθειας ή η οποία χρήζει συμπληρωματικής αγωγής με οξυγόνο.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

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

Οι δοκιμασίες για τον έλεγχο του HER2 θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε εξειδικευμένο εργαστήριο, το οποίο μπορεί να διασφαλίσει επαρκή εγκυρότητα των διαδικασιών της δοκιμασίας (βλέπε 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 στο Herceptin στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας.

Καρδιακή δυσλειτουργία

Γενικές θεωρήσεις

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Herceptin 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 Herceptin ή σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή δοσεταξέλη, ιδιαίτερα μετά από χημειοθεραπεία, η οποία περιείχε ανθρακυκλίνες (δοξορουβικίνη ή επιρουβικίνη). 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, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF), LVEF <55%, μεγαλύτερη ηλικία.

Όλοι οι υποψήφιοι για θεραπεία με Herceptin, ειδικότερα όμως εκείνοι με προηγούμενη έκθεση σε ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφαμίδη, θα πρέπει να υποβάλλονται πριν από τη θεραπεία σε αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της λήψης ιστορικού και της κλινικής εξέτασης, και του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ), υπερηχοκαρδιογραφήματος και/ή ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας (MUGA) ή μαγνητικής τομογραφίας. 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 Herceptin. Η προσεκτική αξιολόγηση του κινδύνου έναντι του οφέλους θα πρέπει να προηγείται της απόφασης για θεραπεία με Herceptin.

Η τραστουζουμάμπη μπορεί να παραμείνει στην κυκλοφορία έως και 7 μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας με Herceptin βάσει της ανάλυσης της φαρμακοκινητικής πληθυσμού όλων των διαθέσιμων δεδομένων (βλέπε παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανθρακυκλίνες μετά από τη διακοπή του Herceptin ενδέχεται, πιθανώς, να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιακής δυσλειτουργίας. Οι ιατροί θα πρέπει να αποφεύγουν, εάν είναι δυνατόν, τη βασιζόμενη σε ανθρακυκλίνες θεραπεία για διάστημα έως και 7 μηνών μετά από τη διακοπή του Herceptin. Εάν χρησιμοποιούνται ανθρακυκλίνες, η καρδιακή λειτουργία του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η τυπική καρδιολογική εκτίμηση στους ασθενείς για τους οποίους υπάρχουν ανησυχίες για το καρδιαγγειακό μετά από τη διαδικασία διαλογής κατά την έναρξη. 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 στον εντοπισμό των ασθενών που αναπτύσσουν καρδιακή δυσλειτουργία. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν ασυμπτωματική καρδιακή δυσλειτουργία μπορεί να ωφεληθούν από τη συχνότερη παρακολούθηση (π.χ. κάθε 6-8 εβδομάδες). Εάν 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 Herceptin.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί προοπτικές μελέτες ως προς την ασφάλεια της συνέχισης ή της επανέναρξης του Herceptin σε ασθενείς που εμφάνισαν καρδιακή δυσλειτουργία. Εάν το ποσοστό κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) μειωθεί κατά ≥ 10 μονάδες από την έναρξη ΚΑΙ έως κάτω του 50%, η θεραπεία θα πρέπει να ανασταλεί και θα πρέπει να επαναληφθεί η εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) εντός περίπου 3 εβδομάδων. Εάν το LVEF δεν έχει βελτιωθεί ή έχει μειωθεί περαιτέρω, ή έχει εμφανιστεί συμπτωματική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF), θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη η διακοπή του Herceptin, 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 στη συνέχεια να παρακολουθούνται.

Εάν εμφανισθεί συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Herceptin, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί με τα καθιερωμένα φαρμακευτικά προϊόντα για τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF). Οι περισσότεροι ασθενείς που εμφάνισαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) ή ασυμπτωματική καρδιακή δυσλειτουργία σε πιλοτικές μελέτες βελτιώθηκαν με την καθιερωμένη θεραπεία για τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF), η οποία αποτελείται από αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) ή αποκλειστή του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ) και βήτα αποκλειστή. Η πλειοψηφία των ασθενών με καρδιακά συμπτώματα και στοιχεία κλινικού οφέλους από τη θεραπεία με Herceptin, συνέχισε τη θεραπεία με Herceptin χωρίς επιπρόσθετα κλινικά καρδιακά συμβάματα.

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Το Herceptin και οι ανθρακυκλίνες δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα σε συνδυασμό στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού που έχουν λάβει προηγουμένως ανθρακυκλίνες διατρέχουν επίσης κίνδυνο καρδιακής δυσλειτουργίας με τη θεραπεία με Herceptin, εάν και ο κίνδυνος αυτός είναι μικρότερος απ' ό,τι με την ταυτόχρονη χρήση Herceptin και ανθρακυκλινών.

Πρώιμος καρκίνος του μαστού

Για τους ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού, οι καρδιακές εκτιμήσεις, όπως διενεργούνται κατά την έναρξη, θα 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 του Herceptin. Στους ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, η οποία περιέχει ανθρακυκλίνη, συνιστάται η περαιτέρω παρακολούθηση, και θα πρέπει να πραγματοποιείται ετησίως για έως και 5 έτη από την τελευταία χορήγηση Herceptin ή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, εάν παρατηρηθεί συνεχής μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF).

Οι ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ), στηθάγχη χρήζουσα ιατρικής θεραπείας, ιστορικό ή υφιστάμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) (ΝΥΗΑ Τάξη II –IV), κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) < 55%, άλλη καρδιομυοπάθεια, καρδιακή αρρυθμία χρήζουσα ιατρικής θεραπείας, κλινικά σημαντική καρδιακή βαλβιδοπάθεια, ανεπαρκώς ελεγχόμενη υπέρταση (ασθενείς με υπέρταση, ελεγχόμενη με κατάλληλη ιατρική θεραπεία συμπεριλήφθησαν στις μελέτες), και περικαρδιακή συλλογή η οποία έχει αιμοδυναμικές συνέπειες αποκλείστηκαν από τις πιλοτικές

μελέτες επικουρικής και εισαγωγικής θεραπείας στον πρώιμο καρκίνο του μαστού με το Herceptin, και επομένως η θεραπεία δεν μπορεί να συστηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Επικουρική θεραπεία

Το Herceptin και οι ανθρακυκλίνες δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας.

Σε ασθενείς με ΠΚΜ, αύξηση στην επίπτωση των συμπτωματικών και ασυμπτωματικών καρδιακών συμβαμάτων παρατηρήθηκε όταν το Herceptin (σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης) χορηγήθηκε μετά από χημειοθεραπεία, η οποία περιείχε ανθρακυκλίνη συγκριτικά με τη χορήγηση σχήματος δοσεταξέλης και καρβοπλατίνης, το οποίο δεν περιείχε ανθρακυκλίνη, και ήταν περισσότερο έκδηλη όταν το Herceptin (σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης) χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ταξάνες σε σχέση με όταν χορηγήθηκε διαδοχικά στις ταξάνες. Ανεξάρτητα από το χρησιμοποιούμενο σχήμα, τα περισσότερα συμπτωματικά καρδιακά συμβάματα συνέβησαν εντός των πρώτων 18 μηνών. Σε μία από τις 3 πιλοτικές μελέτες που διενεργήθηκαν (BCIRG006), της οποίας η διάμεση παρακολούθηση των 5,5 ετών ήταν διαθέσιμη, παρατηρήθηκε συνεχής αύξηση στο αθροιστικό ποσοστό των συμπτωματικών καρδιακών συμβαμάτων ή συμβαμάτων κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) (έως 2,37%) σε ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε Herceptin ταυτόχρονα με μια ταξάνη μετά από τη θεραπεία με ανθρακυκλίνη, σε σύγκριση με περίπου 1 % στα δύο σκέλη σύγκρισης (ανθρακυκλίνη συν κυκλοφωσφαμίδη ακολουθούμενη από ταξάνη και ταξάνη, καρβοπλατίνη και Herceptin).

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 κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) κατά 10-15 μονάδες, και την προηγούμενη ή ταυτόχρονη χρήση αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Στους ασθενείς που έλαβαν Herceptin μετά από την ολοκλήρωση της επικουρικής χημειοθεραπείας, ο κίνδυνος καρδιακής δυσλειτουργίας σχετίστηκε με υψηλότερη αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης χορηγούμενη πριν από την έναρξη του Herceptin και με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) >25 kg/m².

Εισαγωγική-επικουρική θεραπεία

Στους ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού κατάλληλους για εισαγωγική-επικουρική θεραπεία, το Herceptin θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με ανθρακυκλίνες μόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν για πρώτη φορά χημειοθεραπεία και μόνο με σχήματα ανθρακυκλίνης χαμηλής δόσης, δηλ. με μέγιστες αθροιστικές δόσεις 180 mg/m² δοξορουβικίνης ή 360 mg/m² επιρουβικίνης.

Εάν οι ασθενείς έχουν λάβει ταυτόχρονα πλήρη κύκλο με ανθρακυκλίνες σε χαμηλή δόση και Herceptin στο πλαίσιο της εισαγωγικής θεραπείας, δεν πρέπει να χορηγηθεί επιπρόσθετη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία μετά από τη χειρουργική επέμβαση. Σε άλλες περιπτώσεις, η απόφαση για την ανάγκη επιπρόσθετης κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας καθορίζεται βάσει ατομικών παραγόντων.

Η εμπειρία από την ταυτόχρονη χορήγηση τραστουζουμάμπης με σχήματα χαμηλής δόσης ανθρακυκλίνης περιορίζεται επί του παρόντος σε δύο μελέτες (MO16432 και BO22227).

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

Στην πιλοτική μελέτη BO22227, το Herceptin χορηγήθηκε ταυτόχρονα με εισαγωγική χημειοθεραπεία η οποία περιείχε τέσσερις κύκλους επιρουμπικίνης (αθροιστική δόση 300 mg/m²). Σε μία διάμεση παρακολούθηση η οποία ξεπερνά τους 70 μήνες, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας/συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 0,3 % στο σκέλος του ενδοφλέβιου Herceptin και 0,7 % στο σκέλος του υποδόριου Herceptin. Σε ασθενείς με χαμηλότερο σωματικό

βάρος (<59 kg, το χαμηλότερο τεταρτημόριο σωματικού βάρους) η σταθερή δόση που χρησιμοποιείται στο σκέλος του υποδόριου Herceptin δε συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρδιακών συμβαμάτων ή σημαντική πτώση στο LVEF.

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

Σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις

Είναι γνωστό ότι υπάρχουν σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί προ-φαρμακευτική αγωγή για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων.

Παρόλο που οι σοβαρές σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της δύσπνοιας, της υπότασης, του συριγμού, του βρογχόσπασμου, της ταχυκαρδίας, του μειωμένου κορεσμού οξυγόνου και της αναπνευστικής δυσχέρειας, δεν έχουν αναφερθεί στην κλινική μελέτη με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin, θα πρέπει να δίνεται προσοχή καθώς οι αντιδράσεις αυτές έχουν σχετιστεί με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις για 30 λεπτά μετά από την πρώτη ένεση και για 15 λεπτά μετά από τις επόμενες ενέσεις. Σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις που θεωρούνται ήπιες σοβαρότητας, μπορούν να αντιμετωπιστούν με αναλγητικά/αντιπυρετικά, όπως είναι η μεπεριδίνη ή η παρακεταμόλη, ή με αντιϊσταμινικό, όπως είναι η διφαινυδραμίνη. Οι σοβαρές αντιδράσεις στο σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης Herceptin 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 θανατηφόρα έκβαση. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν δύσπνοια σε κατάσταση ηρεμίας λόγω επιπλοκών της προχωρημένης κακοήθειας και των συννοσηροτήτων μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μοιραίας σχετιζόμενης με τη χορήγηση αντίδρασης (ARR). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς αυτοί δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με Herceptin (βλ. παράγραφο 4.3).

Πνευμονικά συμβάματα

Συνιστάται προσοχή με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin καθώς μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος έχουν αναφερθεί σοβαρά πνευμονικά συμβάματα με τη χρήση του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.8). Τα συμβάματα αυτά υπήρξαν σε ορισμένες περιπτώσεις θανατηφόρα και μπορεί να εμφανίστηκαν στο πλαίσιο σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης ή να έχουν όψιμη έναρξη. Επιπροσθέτως, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας συμπεριλαμβανομένων πνευμονικών διηθήσεων, συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, πνευμονίας, πνευμονίτιδας, υπεζωκοτικών συλλογών, αναπνευστικής δυσχέρειας, οξέος πνευμονικού οιδήματος και αναπνευστικής ανεπάρκειας. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη διάμεση πνευμονοπάθεια περιλαμβάνουν την προηγούμενη ή ταυτόχρονη θεραπεία με άλλες αντινεοπλασματικές θεραπείες, οι οποίες είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυτή, όπως οι ταξάνες, η γεμισιταμίνη, η βινορελμπίνη και η ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν δύσπνοια κατά την ηρεμία που οφείλεται σε επιπλοκές προχωρημένης κακοήθειας και συννοσηρότητες, πιθανόν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πνευμονικών συμβαμάτων. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς αυτοί δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με Herceptin (βλ. παράγραφο 4.3). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην πνευμονίτιδα, ιδιαίτερα σε ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ταξάνες.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Νάτριο

Το Herceptin περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι δηλαδή ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

Πολυσορβικό 20

Το Herceptin περιέχει 2,0 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε φιαλίδιο των 600 mg/5 mL, που ισοδυναμούν με 0,04 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο Herceptin και στα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν στις κλινικές μελέτες.

Επίδραση της τραστουζουμάμπης στη φαρμακοκινητική άλλων αντινεοπλασματικών παραγόντων

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από τις μελέτες BO15935 και M77004 σε γυναίκες με HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού 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 δοξορουβικίνης, (7-δεοξυ-13 διϋδρο-δοξορουβικινόνη, D7D). Η βιοδραστικότητα της D7D και ο κλινικός αντίκτυπος της αύξησης αυτού του μεταβολίτη δεν ήταν σαφής.

Τα δεδομένα από τη μελέτη JP16003, μία μελέτη ενός σκέλους του Herceptin (4 mg/kg ΕΦ δόση εφόδου και 2 mg/kg ΕΦ εβδομαδιαίως) και της δοσεταξέλης (60 mg/m² ΕΦ) σε γυναίκες Ιαπωνικής καταγωγής με HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού, υποστήριξαν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση Herceptin δεν είχε καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της εφάπαξ δόσης δοσεταξέλης. Η μελέτη JP19959 ήταν μία υπομελέτη της BO18255 (ToGA), η οποία πραγματοποιήθηκε σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς Ιαπωνικής καταγωγής με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο για να μελετηθεί η φαρμακοκινητική της καπεσιταμπίνης και της σισπλατίνης όταν χρησιμοποιούνται με ή χωρίς Herceptin. Τα αποτελέσματα της υπομελέτης αυτής έδειξαν ότι η έκθεση στους βιοδραστικούς μεταβολίτες (π.χ. 5-FU) της καπεσιταμπίνης δεν επηρεάστηκε από την παράλληλη χρήση σισπλατίνης ή από την παράλληλη χρήση σισπλατίνης συν Herceptin. Ωστόσο, η καπεσιταμπίνη από μόνη της έδειξε υψηλότερες συγκεντρώσεις και μεγαλύτερη ημίσεια ζωή όταν συνδυάστηκε με το Herceptin. Τα δεδομένα έδειξαν, επίσης, ότι η φαρμακοκινητική της σισπλατίνης δεν επηρεάστηκε από την παράλληλη χρήση καπεσιταμπίνης ή από την παράλληλη χρήση καπεσιταμπίνης συν Herceptin.

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 αντινεοπλασματικών παραγόντων στη φαρμακοκινητική της τραστουζουμάμπης

Με τη σύγκριση των προσομοιωμένων συγκεντρώσεων τραστουζουμάμπης στον ορό μετά από μονοθεραπεία με Herceptin (4 mg/kg δόση εφόδου/2 mg/kg κάθε 1 εβδομάδα ΕΦ) και των παρατηρηθέντων συγκεντρώσεων στον ορό σε γυναίκες Ιαπωνικής καταγωγής με HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού (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 παράλληλα με Herceptin και πακλιταξέλη και δύο μελέτες φάσης II όπου το Herceptin χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία (W016229 και MO16982), σε γυναίκες με HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού υποδεικνύει ότι οι ατομικές και μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις της τραστουζουμάμπης στον ορό ποίκιλαν εντός και μεταξύ των μελετών, αλλά δεν υπήρξε καμία 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 MKM ήταν υπό θεραπεία ταυτόχρονα με Herceptin, πακλιταξέλη και δοξορουβικίνη με τα ΦΚ δεδομένα της τραστουζουμάμπης σε μελέτες όπου το Herceptin χορηγείτο ως μονοθεραπεία (H0649g) ή σε συνδυασμό με ανθρακυκλίνη συν κυκλοφωσφαμίδα 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 τραστοζουμάμπης.

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη

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

Κύηση

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

Μετά από την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διαταραχής της εμβρυϊκής νεφρικής ανάπτυξης και/ή λειτουργίας σε σχέση με ολιγοϋδράμνιο σε έγκυες γυναίκες που λάμβαναν Herceptin, μερικές εκ των οποίων σχετίζονται 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 Herceptin, ή εάν μία ασθενής καταστεί έγκυος ενώ λαμβάνει Herceptin ή σε διάστημα 7 μηνών μετά από την τελευταία δόση του Herceptin, είναι επιθυμητή η στενή παρακολούθηση από διεπιστημονική ομάδα.

Θηλασμός

Μία μελέτη που διενεργήθηκε σε πιθήκους *Cynomolgus* με δόσεις 25 φορές μεγαλύτερες από την εβδομαδιαία δόση συντήρησης του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης Herceptin των 2 mg/kg στους ανθρώπους για τις ημέρες 120 έως 150 της εγκυμοσύνης, κατέδειξε ότι η τραστοζουμάμπη εκκρίνεται στο γάλα μετά τον τοκετό. Η έκθεση στην τραστοζουμάμπη στη μήτρα και η παρουσία της τραστοζουμάμπης στον ορό των νεογνών πιθήκων δεν 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 τραστοζουμάμπη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επειδή η ανθρώπινη IgG1 εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και η δυνατότητα βλάβης στο νεογνό είναι άγνωστη, οι γυναίκες δεν θα πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Herceptin καθώς και για 7 μήνες μετά από την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα για τη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Μεταξύ των πιο σοβαρών και/ή συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν έως σήμερα κατά τη χρήση του Herceptin (σκευάσματα ενδοφλέβιας και υποδόριας χορήγησης) είναι η καρδιακή δυσλειτουργία, οι σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις, η αιματοτοξικότητα (ειδικότερα η ουδετεροπενία), οι λοιμώξεις και οι πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το προφίλ ασφάλειας του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης Herceptin (το οποίο αξιολογήθηκε σε 298 και 297 ασθενείς υπό θεραπεία με σκευάσματα ενδοφλέβιας και υποδόριας χορήγησης, αντίστοιχα) από την πιλοτική μελέτη στον πρώιμο καρκίνο του μαστού ήταν συνολικά παρόμοιο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης.

Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (τα οποία ορίζονται σύμφωνα με τα κριτήρια NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events $\geq 3^{\text{ου}}$ βαθμού) έκδοση 3.0) εμφάνισαν αντίστοιχη κατανομή ανάμεσα σε αμφοτέρωτα τα σκευάσματα του Herceptin (52,3 % έναντι 53,5 % στο σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης έναντι του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης, αντίστοιχα).

Μερικά ανεπιθύμητα συμβάντα/ενέργειες αναφέρθηκαν με υψηλότερη συχνότητα για το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης σταθερής δόσης:

- Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (τα περισσότερα εκ των οποίων εντοπίστηκαν λόγω της ενδοноσοκομειακής νοσηλείας του ασθενούς ή της παράτασης της υφιστάμενης νοσηλείας): 14,1 % για το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης έναντι 21,5 % για το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης. Η διαφορά στα ποσοστά των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων μεταξύ των σκευασμάτων οφείλονταν κυρίως στις λοιμώξεις με ή χωρίς ουδετεροπενία (4,4 % έναντι 8,1 %) και καρδιακές διαταραχές (0,7 % έναντι 1,7 %)
- Μετεγχειρητικές λοιμώξεις του χειρουργικού τραύματος (σοβαρές και/ή βαριές): 1,7 % έναντι 3,0 % για το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης έναντι του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης, αντίστοιχα
- Σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις: 37,2 % έναντι 47,8 % στο σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης έναντι του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης, αντίστοιχα κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας.
- Υπέρταση: 4,7% έναντι 9,8 % για το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης έναντι του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης, αντίστοιχα.

Πίνακας καταλόγου ανεπιθύμητων ενεργειών με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης

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 ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης Herceptin ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στις πιλοτικές κλινικές δοκιμές και μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος.

Όλοι οι όροι του πίνακα βασίζονται στο υψηλότερο παρατηρούμενο ποσοστό στις πιλοτικές κλινικές μελέτες. Επιπρόσθετα, οι όροι που αναφέρθηκαν στο μετεγκριτικό πλαίσιο συμπεριλαμβάνονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης Herceptin σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στις πιλοτικές κλινικές μελέτες (N = 8386) και μετά από την κυκλοφορία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη	Πολύ συχνή
	Ρινοφαρυγγίτιδα	Πολύ συχνή
	Ουδετεροπενική σηψαιμία	Συχνή
	Κυστίτιδα	Συχνή
	Γρίπη	Συχνή
	Κολπίτιδα	Συχνή
	Δερματική λοίμωξη	Συχνή
	Ρινίτιδα	Συχνή
	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Συχνή
	Ουρολοίμωξη	Συχνή
	Φαρυγγίτιδα	Συχνή
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Εξέλιξη κακοήθους νεοπλάσματος	Όχι γνωστή
	Εξέλιξη νεοπλάσματος	Όχι γνωστή
Διαταραχές του αίματος και λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία	Πολύ συχνή
	Αναιμία	Πολύ συχνή
	Ουδετεροπενία	Πολύ συχνή
	Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων /λευκοπενία	Πολύ συχνή
	Θρομβοπενία	Πολύ συχνή
	Υποπροθρομβιναιμία	Όχι γνωστή
	Ανοσολογική θρομβοπενία	Όχι γνωστή
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Συχνή
	⁺ Αναφυλακτική αντίδραση	Σπάνια
	⁺ Αναφυλακτική καταπληξία	Σπάνια
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μειωμένο βάρος /Απώλεια βάρους	Πολύ συχνή
	Ανορεξία	Πολύ συχνή
	Σύνδρομο λύσης όγκου	Μη γνωστής συχνότητας
	Υπερκαλιαιμία	Όχι γνωστή
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
	Υπερτονία	Συχνή
	Υπνηλία	Συχνή
Διαταραχές του οφθαλμού	Επιπεφυκίτιδα	Πολύ συχνή
	Αυξημένη δακρύρροια	Πολύ συχνή
	Ξηροφθαλμία	Συχνή
	Οίδημα της οπτικής θηλής	Όχι γνωστή
	Αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς	Όχι γνωστή

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Κώφωση	Μη συχνή
Καρδιακές διαταραχές	¹ Μειωμένη αρτηριακή πίεση	Πολύ συχνή
	¹ Αυξημένη αρτηριακή πίεση	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
	Καρδιομυοπάθεια	Συχνή
	¹ Αίσθημα παλμών	Συχνή
	Περικαρδιακή συλλογή	Μη συχνή
	Καρδιογενής καταπληξία	Όχι γνωστή
	Καλπαστικός ρυθμός	Όχι γνωστή
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη	Πολύ συχνή
	¹ Υπόταση	Συχνή
	Αγγειοδιαστολή	Συχνή
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	*Δύσπνοια	Πολύ συχνή
	Βήχας	Πολύ συχνή
	Επίσταξη	Πολύ συχνή
	Ρινορροια	Πολύ συχνή
	*Πνευμονία	Συχνή
	Άσθμα	Συχνή
	Πνευμονικές διαταραχές	Συχνή
	*Υπεζωκοτική συλλογή	Συχνή
	¹ Συριγμός	Όχι συχνή
	Πνευμονίτιδα	Όχι συχνή
	*Πνευμονική ίνωση	Όχι γνωστή
	*Αναπνευστική δυσχέρεια	Όχι γνωστή
	*Αναπνευστική ανεπάρκεια	Όχι γνωστή
	*Διήθηση πνεύμονα	Όχι γνωστή
	*Οξύ πνευμονικό οίδημα	Όχι γνωστή
	*Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας	Όχι γνωστή
	*Βρογχόσπασμος	Όχι γνωστή
	*Υποξία	Όχι γνωστή
	*Μειωμένος κορεσμός οξυγόνου	Όχι γνωστή
	Οίδημα λάρυγγα	Όχι γνωστή
	Ορθόπνοια	Όχι γνωστή
	Πνευμονικό οίδημα	Όχι γνωστή
	Διάμεση πνευμονοπάθεια	Όχι γνωστή
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Πολύ συχνή
	Έμετος	Πολύ συχνή
	Ναυτία	Πολύ συχνή
	¹ Οίδημα των χειλέων	Πολύ συχνή
	Άλγος κοιλιακής χώρας	Πολύ συχνή
	Δυσπεψία	Πολύ συχνή
	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνή
	Στοματίτιδα	Πολύ συχνή
	Αιμορροΐδες	Συχνή
	Ξηροστομία	Συχνή

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
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 Οίδημα προσώπου	Πολύ συχνή
	Αλωπεκία	Πολύ συχνή
	Διαταραχές των ονύχων	Πολύ συχνή
	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας	Πολύ συχνή
	Ακμή	Συχνή
	Ξηροδερμία	Συχνή
	Εκχύμωση	Συχνή
	Υπεριδρωσία	Συχνή
	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα	Συχνή
	Κνησμός	Συχνή
	Ρήξη όνυχα	Συχνή
	Δερματίτιδα	Συχνή
	Κνίδωση	Μη συχνή
	Αγγειοοίδημα	Όχι γνωστή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Πολύ συχνή
	¹ Μυϊκό σφίξιμο	Πολύ συχνή
	Μυαλγία	Πολύ συχνή
	Αρθρίτιδα	Συχνή
	Οσφυαλγία	Συχνή
	Οστικό άλγος	Συχνή
	Μυϊκοί σπασμοί	Συχνή
	Αυχνεαλγία	Συχνή
	Πόνος στα άκρα	Συχνή
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρική διαταραχή	Συχνή
	Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα	Όχι γνωστή
	Σπειραματονεφρίτιδα	Όχι γνωστή
	Νεφρική ανεπάρκεια	Όχι γνωστή
Καταστάσεις κατά την κύηση, τη λοχεία και την περιγεννητική περίοδο	Ολιγοϋδράμνιο	Όχι γνωστή
	Υποπλασία του νεφρού	Όχι γνωστή
	Υποπλασία του πνεύμονα	Όχι γνωστή
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Φλεγμονή του μαστού / Μαστίτιδα	Συχνή

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Εξασθένιση	Πολύ συχνή
	Θωρακικό άλγος	Πολύ συχνή
	Ρίγη	Πολύ συχνή
	Κόπωση	Πολύ συχνή
	Συμπτώματα γριπώδους συνδρομής	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	Μώλωπας	Συχνή

⁺ Υποδηλώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε σχέση με θανατηφόρα έκβαση.

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

* Παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία συνδυασμού μετά από ανθρακυκλίνες και σε συνδυασμό με ταζάνες.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Καρδιακή δυσλειτουργία

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (Τάξη NYHA II-IV) είναι μία συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση στο Herceptin. Έχει σχετιστεί με θανατηφόρα έκβαση. Τα σημεία και συμπτώματα της καρδιακής δυσλειτουργίας, όπως είναι η δύσπνοια, η орθόπνοια, ο αυξημένος βήχας, το πνευμονικό οίδημα, ο καλπασμός S3 ή το μειωμένο κλάσμα εξώθησης κοιλίας έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με Herceptin (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε 3 πιλοτικές κλινικές δοκιμές για τον πρώιμο καρκίνο του μαστού με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης Herceptin ως επικουρική θεραπεία χορηγούμενη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, η επίπτωση καρδιακής δυσλειτουργίας βαθμού 3 / 4 (ειδικά συμπτωματική καρδιακή συμφορητική ανεπάρκεια) ήταν παρόμοια σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μόνο χημειοθεραπεία (δηλαδή δεν έλαβαν Herceptin), καθώς και σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Herceptin διαδοχικά μετά από μια ταζάνη (0,3 - 0,4%). Το ποσοστό ήταν υψηλότερο σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Herceptin ταυτόχρονα με μια ταζάνη (2,0 %). Στο πλαίσιο της εισαγωγικής αγωγής, η εμπειρία από την ταυτόχρονη χορήγηση Herceptin και σχήματος χαμηλής δόσης ανθρακυκλίνης είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όταν το Herceptin 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 ΣΚΑ (Τάξης III & IV κατά NYHA) στο σκέλος που έλαβε θεραπεία με Herceptin για 1 έτος ήταν 0,8 %, και το ποσοστό της ήπιας συμπτωματικής και ασυμπτωματικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας ήταν 4,6 %.

Η αναστρεψιμότητα της σοβαρής ΣΚΑ (ορίζεται ως ακολουθία τουλάχιστον δύο διαδοχικών τιμών LVEF ≥ 50 % μετά από το συμβάν) ήταν εμφανής για το 71,4 % των ασθενών υπό θεραπεία με Herceptin. 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 συμβαμάτων σημειώθηκε μετά από την ολοκλήρωση του Herceptin.

Στις πιλοτικές μελέτες του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης Herceptin 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 Herceptin 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 Herceptin και δοσεταξέλη, συγκριτικά με το 0 % στους ασθενείς που έλαβαν δοσεταξέλη μόνο. 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).

Σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις/υπερευαισθησία

Οι σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις/αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως είναι τα ρίγη και/ή ο πυρετός, η δύσπνοια, η υπόταση, ο συριγμός, ο βρογχόσπασμος, η ταχυκαρδία, ο μειωμένος κορεσμός οξυγόνου, η αναπνευστική δυσχέρεια, το εξάνθημα, η ναυτία, ο έμετος και η κεφαλαλγία παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες του Herceptin (βλ. παράγραφο 4.4). Το ποσοστό των σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων όλων των βαθμών ποίκιλλε μεταξύ των μελετών ανάλογα με την ένδειξη, τη μέθοδο συλλογής δεδομένων, και το εάν η τραστοζουμάμπη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με χημειοθεραπεία ή ως μονοθεραπεία.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις.

Αιματοτοξικότητα

Εμπύρετη ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία και ουδετεροπενία εμφανίστηκαν 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 από θεραπεία με ανθρακυκλίνες.

Πνευμονικά συμβλήματα

Σοβαρές πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε σχέση με τη χρήση του Herceptin και έχουν σχετιστεί με θανατηφόρα έκβαση. Αυτές περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, πνευμονικές διηθήσεις, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, πνευμονία, πνευμονίτιδα, υπεζωκοτική συλλογή, αναπνευστική δυσχέρεια, οξύ πνευμονικό οίδημα και αναπνευστική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης

Σχετιζόμενες με τη χορήγηση αντιδράσεις

Στην πιλοτική μελέτη, το ποσοστό των σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων (ARR) όλων των βαθμών ήταν 37,2 % με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης Herceptin και 47,8 % με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin. Σοβαρά συμβάντα 3ου βαθμού αναφέρθηκαν στο 2,0 % και 1,7 % των ασθενών, αντίστοιχα κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας. Δεν έχουν παρατηρηθεί σοβαρά συμβάντα 4^{ου} ή 5^{ου} βαθμού. Όλα τα σοβαρά σχετιζόμενα με τη χορήγηση συμβάντα (ARR) του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης Herceptin, σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης με χημειοθεραπεία. Το συχνότερο ανεπιθύμητο συμβάν ήταν η υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Στις συστηματικές αντιδράσεις περιλαμβάνονταν η υπερευαισθησία, η υπόταση, η ταχυκαρδία, ο βήχας και η δύσπνοια. Οι τοπικές αντιδράσεις περιελάμβαναν το ερύθημα, τον κνησμό, το οίδημα και το εξάνθημα και τον πόνο στο σημείο της ένεσης.

Λοιμώξεις

Το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων (NCI CTCAE $\geq 3^{\text{ου}}$ βαθμού ήταν 5,0 % έναντι 7,1 %, στο σκέλος του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης Herceptin και στο σκέλος του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης Herceptin, αντίστοιχα.

Το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων (τα περισσότερα εκ των οποίων εντοπίστηκαν λόγω της ενδοανοσοκομειακής νοσηλείας του ασθενούς ή της παράτασης της υφιστάμενης νοσηλείας) ήταν 4,4 % στο σκέλος του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης του Herceptin και 8,1 % στο σκέλος του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης του Herceptin. Η διαφορά μεταξύ των σκευασμάτων παρατηρήθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια της φάσης επικουρικής θεραπείας (μονοθεραπεία) και οφείλονταν κυρίως στις μετεγχειρητικές λοιμώξεις του χειρουργικού τραύματος, αλλά και σε διάφορες άλλες λοιμώξεις, όπως είναι οι λοιμώξεις του αναπνευστικού σωλήνα, η οξεία πυελονεφρίτιδα και η σηψαιμία. Τα συμβάντα υποχώρησαν σε διάστημα κατά μέσο όρο 13 ημερών στο σκέλος της ενδοφλέβιας θεραπείας με Herceptin και σε διάστημα κατά μέσο όρο 17 ημερών στο σκέλος της υποδόριας θεραπείας με Herceptin.

Υπερτασικά συμβάντα

Στην πιλοτική μελέτη BO2227, υπήρξαν περισσότεροι από διπλάσιοι ασθενείς, οι οποίοι ανέφεραν υπέρταση με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης του Herceptin (4,7 % έναντι 9,8 % στα σκέλη των σκευασμάτων ενδοφλέβιας και υποδόριας χορήγησης, αντίστοιχα), με το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με σοβαρά συμβάντα (NCI CTCAE $\geq 3^{\text{ου}}$ βαθμού) <1% έναντι 2,0 % για τα σκευάσματα ενδοφλέβιας και υποδόριας χορήγησης, αντίστοιχα. Όλοι εκτός ενός ασθενούς, είχαν αναφέρει σοβαρή υπέρταση, είχαν ιστορικό υπέρτασης πριν από την ένταξη στη μελέτη. Ορισμένα από τα σοβαρά συμβάντα σημειώθηκαν κατά την ημέρα της ένεσης.

Ανοσογονικότητα

Στην εισαγωγική –επικουρική μελέτη για τον ΠΚΜ (BO2227), σε μια διάμεση παρακολούθηση η οποία ξεπερνούσε τους 70 μήνες, 10,1 % (30/296) των ασθενών υπό θεραπεία με σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης Herceptin και 15,9 % (47/295) των ασθενών που ελάμβαναν σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin σε φιαλίδιο ανέπτυξαν αντισώματα κατά της τραστοζουμάμπης. Τα εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τραστοζουμάμπης εντοπίστηκαν σε δείγματα μετά την αρχή της θεραπείας σε 2 από 30 ασθενείς στο ενδοφλέβιο σκέλος Herceptin και σε 3 από 47 ασθενείς στο υποδόριο σκέλος Herceptin. Το 21,0 % των ασθενών υπό θεραπεία με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin εμφάνισε αντισώματα έναντι του εκδόχου υαλουρονιδάση (rHuPH20).

Η κλινική σχέση αυτών των αντισωμάτων δεν είναι γνωστή. Η παρουσία αντισωμάτων κατά της τραστοζουμάμπης δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική, στην αποτελεσματικότητα (όπως ορίζεται από την παθολογοανατομική πλήρη ανταπόκριση [pCR] και στην επιβίωση ελεύθερης συμβαμάτων [EFS] και στην ασφάλεια όπως ορίζεται από την εμφάνιση σχετιζόμενων με τη χορήγηση αντιδράσεων (ARRs) του ενδοφλέβιου Herceptin και του υποδόριου Herceptin.

Οι λεπτομέρειες των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που είναι σύμφωνες με το Ευρωπαϊκό Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου παρουσιάζονται στην παράγραφο 4.4.

Αλλαγή της θεραπείας από την ενδοφλέβια στην υποδόρια μορφή του Herceptin και αντίστροφα

Η μελέτη MO22982 διερεύνησε την αλλαγή ανάμεσα στην υποδόρια και ενδοφλέβια μορφή του Herceptin με πρωταρχικό στόχο να αξιολογήσει την προτίμηση του ασθενούς είτε για την ενδοφλέβια ή για την υποδόρια οδό χορήγησης της τραστοζουμάμπης. Σε αυτήν τη δοκιμή, διερευνήθηκαν 2 κοορτές (μία με τη χρήση υποδόριας μορφής σε φιαλίδιο και μία με τη χρήση υποδόριας μορφής σε σύστημα χορήγησης) με τη χρήση ενός διασταυρούμενου σχεδιασμού 2 σκελών με 488 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε μία από δύο διαφορετικές σειρές θεραπείας Herceptin κάθε 3 εβδομάδες (IV [Κύκλοι 1-4] → SC [Κύκλοι 5-8], ή SC [Κύκλοι 1-4] → IV [Κύκλοι 5-8]). Οι ασθενείς είτε λάμβαναν για πρώτη φορά θεραπεία με Herceptin IV (20,3%) είτε είχαν λάβει προηγουμένως Herceptin IV (79,7 Για τη σειρά IV → SC (συνδυασμένες κοορτές υποδόριας μορφής σε φιαλίδιο και

σύστημα χορήγησης), περιγράφηκαν τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών (όλοι οι βαθμοί) πριν την αλλαγή (Κύκλοι 1-4) και μετά την αλλαγή (Κύκλοι 5-8) ως 53,8% έναντι 56,4% αντίστοιχα. Για τη σειρά SC → IV (συνδυασμένες κοορτές υποδόριας μορφής σε φιαλίδιο και σύστημα χορήγησης), τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών (όλοι οι βαθμοί) αναφέρθηκαν πριν και μετά την αλλαγή ως 65,4% έναντι 48,7% αντίστοιχα.

Τα ποσοστά πριν την αλλαγή (Κύκλοι 1-4) για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και διακοπές θεραπείας οφειλόμενες σε ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν χαμηλά (<5%) και παρόμοια με τα ποσοστά μετά την αλλαγή (Κύκλοι 5-8). Δεν αναφέρθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 4 ή βαθμού 5.

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

Εφάπαξ δόσεις έως 960 mg σκευάσματος υποδόριας χορήγησης Herceptin έχουν χορηγηθεί χωρίς αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin περιέχει ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), ένα ένζυμο, το οποίο χρησιμοποιείται για την αύξηση της διασποράς και της απορρόφησης των συγχωρηγούμενων φαρμάκων, όταν χορηγείται υποδόρια.

Η τραστοζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (human epidermal growth factor receptor 2 - HER2). Υπερέκφραση του HER2 εμφανίζεται στο 20%–30 % των πρωτοπαθών καρκίνων μαστού. 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 τραστοζουμάμπη δεσμεύεται με υψηλή συγγένεια και εξειδίκευση στην υπο-περιοχή IV, μια παραμεμβρανική περιοχή του εξωκυτταρίου τμήματος του HER2. Η δέσμευση της τραστοζουμάμπης στο HER2 αναστέλλει την ανεξάρτητη από το συνδέτη μετάδοση σήματος του HER2 και εμποδίζει την πρωτεολυτική αποδόμηση του εξωκυτταρίου τμήματος, ενός μηχανισμού ενεργοποίησης του HER2. Ως αποτέλεσμα, έχει δείχθει, σε προσδιορισμούς *in vitro* και σε ζώα, ότι η τραστοζουμάμπη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των ανθρώπινων ογκογόνων κυττάρων τα οποία υπερεκφράζουν το HER2. Επιπρόσθετα, η τραστοζουμάμπη είναι ένας ισχυρός μεσολαβητής της αντισωματο-εξαρτώμενης, κυτταρικής διαμεσολαβούμενης κυτταροτοξικότητας (Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity, ADCC). Έχει δείχθει *in vitro* ότι η επαγόμενη από την τραστοζουμάμπη 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
Το Herceptin θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς οι όγκοι των οποίων διαθέτουν υπερέκφραση του HER2 ή ενίσχυση γονιδίου HER2 όπως καθορίζεται από μία ακριβή και αξιολογημένη ως έγκυρη μέτρηση. 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 Herceptin εφόσον παρουσιάζουν ισχυρή υπερέκφραση του HER2, όπως περιγράφεται από αποτέλεσμα 3+ κατά IHC ή θετικό αποτέλεσμα FISH ή CISH.

Για να διασφαλιστεί η ακρίβεια και η αναπαραγωγιμότητα των αποτελεσμάτων, η εξέταση πρέπει να πραγματοποιηθεί σε εξειδικευμένο εργαστήριο, το οποίο μπορεί να διασφαλίσει την επικύρωση των διαδικασιών της εξέτασης.

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

Πίνακας 2: Συνιστώμενο σύστημα βαθμολόγησης για την αξιολόγηση των μορφών χρώσης IHC

Βαθμολογία	Μορφή χρώσης	Αξιολόγηση της Υπερέκφρασης του HER2
0	Δεν παρατηρείται καμία χρώση ή παρατηρείται χρώση της μεμβράνης σε < 10 % των κυττάρων του όγκου	Αρνητική
1+	Ανιχνεύεται αμυδρή/μόλις αντιληπτή χρώση της μεμβράνης σε > 10 % των κυττάρων του όγκου. Τα κύτταρα κηλιδώνονται μόνο σε μέρος των μεμβρανών τους.	Αρνητική
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	Θετική

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 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 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.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης

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

Το Herceptin 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 Herceptin. Στην πιλοτική δοκιμή της δοσεταξέλης (έγχυση 100 mg/m² επί 1 ώρα) με ή χωρίς Herceptin, 60 % των ασθενών είχαν προηγουμένως λάβει επικουρική χημειοθεραπεία βασιζόμενη σε ανθρακυκλίνη. Οι ασθενείς λάμβαναν Herceptin μέχρι την εξέλιξη της νόσου.

Δεν έχει μελετηθεί η αποτελεσματικότητα του Herceptin σε συνδυασμό με πακλιταξέλη σε ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενη επικουρική αγωγή με ανθρακυκλίνες. Ωστόσο, το Herceptin σε συνδυασμό με δοσεταξέλη ήταν αποτελεσματικό σε ασθενείς, ανεξαρτήτως του 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 πολιτικές κλινικές δοκιμές μονοθεραπείας Herceptin και Herceptin σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, έγινε χρήση ανοσοϊστοχημικής χρώσης για το HER2 από σταθερό υλικό όγκων του μαστού, με χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων μύδ CB11 και 4D5. Οι ιστοί αυτοί, ήταν σταθεροποιημένοι 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+).

Στην πιλοτική δοκιμή της δοσεταξέλης, με ή χωρίς Herceptin, η κύρια μέθοδος δοκιμασίας που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της θετικότητας HER2 ήταν η ανοσοϊστοχημεία. Μειοψηφία 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.

Εβδομαδιαία δοσολόγηση στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού

Η αποτελεσματικότητα από μελέτες μονοθεραπείας και θεραπείας συνδυασμού συνοψίζονται στον πίνακα 3:

Πίνακας 3: Αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα από τις μελέτες μονοθεραπείας και συνδυαστικής θεραπείας

Παράμετρος	Μονοθεραπεία	Συνδυαστική θεραπεία			
	Herceptin ¹ N=172	Herceptin συν πακλιταξέλ η ² N=68	Πακλιταξέλ η ² N=77	Herceptin συν δοσεταξέλ η ³ N=92	Δοσεταξέλ 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 Herceptin και αναστραζόλη

Το Herceptin έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αναστραζόλη για θεραπεία πρώτης γραμμής στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε 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 Herceptin συν αναστραζόλη συγκρινόμενη με αυτήν στο σκέλος της αναστραζόλης μόνης (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 (47,2 % 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 διάρκεια 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 να περιέχει Herceptin μετά την εξέλιξη της νόσου.

Δοσολόγηση ανά τρεις εβδομάδες στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού

Τα αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα από μη συγκριτικές μελέτες μονοθεραπείας και μελέτες θεραπείας συνδυασμού συνοψίζονται στον πίνακα 4:

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

Παράμετρος	Μονοθεραπεία		Συνδυαστική θεραπεία	
	Herceptin ¹ N=105	Herceptin ² N=72	Herceptin συν πακλιταξέλη ³ N=32	Herceptin και δοσεταξέλη ⁴ N=110
Ποσοστό ανταπόκρισης (95 % CI)	24 % (15-35)	27 % (14-43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Διάρκεια διάρκειας ανταπόκρισης (μήνες) (εύρος)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Διάρκεια 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)
Διάρκεια επιβίωσης (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 Herceptin και πακλιταξέλη, σε σύγκριση με πακλιταξέλη ως μονοθεραπεία (21,8% έναντι 45,7%; p=0,004). Περισσότεροι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Herceptin 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 μαστού (επικουρικές συνθήκες)

Σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης

Ο πρώιμος καρκίνος μαστού ορίζεται ως μη μεταστατικό πρωτοπαθές διηθητικό καρκίνωμα του μαστού.

Στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας, το Herceptin διερευνήθηκε σε 4 μεγάλες πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες δοκιμές:

- Η μελέτη BO16348 σχεδιάστηκε για να συγκρίνει την αγωγή με Herceptin ανά τρεις εβδομάδες επί ένα χρόνο και δύο χρόνια έναντι της παρακολούθησης ασθενών με πρώιμο καρκίνο μαστού με θετικό HER2 μετά από χειρουργική επέμβαση, καθιερωμένη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία (εφόσον έχει εφαρμογή). Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε σύγκριση θεραπείας Herceptin δύο ετών έναντι ενός έτους θεραπείας Herceptin. Οι ασθενείς οι οποίοι ορίστηκε να λάβουν Herceptin, έλαβαν μία αρχική δόση εφόδου των 8 mg/kg, ακολουθούμενη από 6 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες είτε επί ένα χρόνο είτε επί δύο χρόνια.

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

Ο πρώιμος καρκίνος του μαστού στη μελέτη BO16348 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 κοινή ανάλυση των μελετών NSABP B-31 και NCCTG N9831, ο πρώιμος καρκίνος του μαστού 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, πρώιμος καρκίνος του μαστού ορίστηκε ως είτε θετικοί λεμφαδένες ή υψηλού κινδύνου ασθενείς με αρνητικούς αδένες χωρίς τη συμμετοχή (pN0) των λεμφαδένων, και τουλάχιστον 1 από τους ακόλουθους παράγοντες: μέγεθος όγκου μεγαλύτερο από 2 cm, αρνητικοί οιστρογονικοί και προγεστερονικοί υποδοχείς, βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης ή/και βαθμός διαφοροποίησης του πυρήνα 2-3, ή ηλικία <35 ετών).

Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας από τη μελέτη BO16348 μετά από διάμεση παρακολούθηση 12 μηνών* και 8 ετών* συνοψίζονται στον πίνακα 5:

Πίνακας 5: Αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη BO16348

Παράμετρος	Διάμεση παρακολούθηση 12 μηνών		Διάμεση παρακολούθηση 8 ετών	
	Παρατήρηση N=1.693	Herceptin 1 έτος N = 1.693	Παρατήρηση N= 1.697***	Herceptin 1 έτος N = 1.702***
Επιβίωση ελεύθερη νόσου - Αριθμός ασθενών με σύμβαμα - Αριθμός ασθενών χωρίς σύμβαμα Τιμή P έναντι παρατήρησης Λόγος επικινδυνότητας έναντι παρατήρησης	219 (12,9 %) 1474 (87,1 %) < 0,0001 0,54	127 (7,5 %) 1566 (92,5 %) 	570 (33,6 %) 1127 (66,4 %) < 0,0001 0,76	471 (27,7 %) 1231 (72,3 %)
Επιβίωση ελεύθερη υποτροπής - Αριθμός ασθενών με σύμβαμα - Αριθμός ασθενών χωρίς σύμβαμα Τιμή P έναντι παρατήρησης Λόγος επικινδυνότητας έναντι παρατήρησης	208 (12,3 %) 1485 (87,7 %) < 0,0001 0,51	113 (6,7 %) 1580 (93,3 %) 	506 (29,8 %) 1191 (70,2 %) < 0,0001 0,73	399 (23,4 %) 1303 (76,6 %)
Επιβίωση ελεύθερη απομακρυσμένης νόσου - Αριθμός ασθενών με σύμβαμα - Αριθμός ασθενών χωρίς σύμβαμα Τιμή P έναντι παρατήρησης Λόγος επικινδυνότητας έναντι παρατήρησης	184 (10,9 %) 1508 (89,1 %) < 0,0001 0,50	99 (5,8 %) 1594 (94,6 %) 	488 (28,8 %) 1209 (71,2 %) < 0,0001 0,76	399 (23,4 %) 1303 (76,6 %)
Συνολική επιβίωση (θάνατος) - Αριθμός ασθενών με σύμβαμα - Αριθμός ασθενών χωρίς σύμβαμα Τιμή P έναντι παρατήρησης Λόγος επικινδυνότητας έναντι παρατήρησης	40 (2,4 %) 1653 (97,6 %) 0,24 0,75	31 (1,8 %) 1662 (98,2 %) 	350 (20,6 %) 1347 (79,4 %) 0,0005 0,76	278 (16,3 %) 1424 (83,7 %)

*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 στο Herceptin)

*** Υπάρχει διαφορά στο συνολικό μέγεθος του δείγματος λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν μετά από την καταληκτική ημερομηνία περικοπής 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 του Herceptin 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 Herceptin, 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 Herceptin 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 Herceptin, στο πλαίσιο ενός ποσοστού επιβίωσης ελεύθερης νόσου επί 8 χρόνια.

Σε αυτή την τελική ανάλυση, η επέκταση της θεραπείας με Herceptin για διάστημα δύο ετών δεν έδειξε επιπρόσθετο όφελος έναντι της θεραπείας για 1 έτος [DFS HR στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) για 2 ετη 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 NSABP B-31 και NCCTG N9831 και το Herceptin 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 διάστημα 30 λεπτών, χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους.

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

- ενδοφλέβια πακλιταξέλη - 80 mg/m² ως μια συνεχής ενδοφλέβια έγχυση, χορηγούμενη κάθε εβδομάδα για 12 εβδομάδες.
- ή
- ενδοφλέβια πακλιταξέλη - 175 mg / m² ως μια συνεχής 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 κατά τη στιγμή της οριστικής ανάλυσης της επιβίωσης ελεύθερης νόσου* συνοψίζονται στον Πίνακα 6. 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 6: Σύνοψη των αποτελεσμάτων σε σχέση με την αποτελεσματικότητα από την από κοινού ανάλυση των NSABP B-31 και NCCTG 9831 μελετών κατά τη στιγμή της οριστικής ανάλυσης της επιβίωσης ελεύθερης νόσου*

Παράμετρος	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Σχετικός Κίνδυνος έναντι AC→P (95 % CI) τιμή p
Ελεύθερη νόσου επιβίωση Αρ. ασθενών με σύμβαμα (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) $p<0,0001$
Απομακρυσμένη υποτροπή Αρ. ασθενών με σύμβαμα	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) $p<0,0001$
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: τραστοζουμάμπη

* 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 τελικό σημείο, την επιβίωση ελεύθερη νόσου, η προσθήκη του Herceptin 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 (Herceptin).

Κατά τη στιγμή της ενημερωμένης έκδοσης ασφαλείας μετά από ένα μέσο όρο 3,5 – 3,8 ετών παρακολούθησης, η ανάλυση της επιβίωσης ελεύθερης νόσου επιβεβαιώνει το μέγεθος του οφέλους που φαίνεται στην οριστική ανάλυση αυτής. Παρά το cross-over των ασθενών από την ομάδα ελέγχου στο Herceptin, η προσθήκη του Herceptin στη χημειοθεραπεία με πακλιταξέλη οδήγησε σε μείωση 52 % του κινδύνου υποτροπής της νόσου. Η προσθήκη του Herceptin στη χημειοθεραπεία με πακλιταξέλη, οδήγησε επίσης σε μείωση 37 % του κίνδυνου θανάτου.

Η προσχεδιασμένη τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης 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→PH είχε ως αποτέλεσμα μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης 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 τελικής συνολικής επιβίωσης από την από κοινού ανάλυση των μελετών NSABP B-31 και NCCTG N9831 συνοψίζονται στον Πίνακα 7 παρακάτω:

Πίνακας 7 Τελική Ανάλυση Συνολικής Επιβίωσης από την από κοινού ανάλυση των μελετών NSABP B-31 και NCCTG N9831

Παράμετρος	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	p-value έναντι AC→P	Λόγος επικινδυνότη τας έναντι AC→P (95% CI)
Θάνατος (σύμβαμα συνολικής επιβίωσης): Αριθμός ασθενών με σύμβαμα (%)	418 (20.6%)	289 (14.2%)	< 0.0001	0.64 (0.55, 0.74)

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

Η ανάλυση της Επιβίωσης Ελεύθερης Νόσου (DFS) πραγματοποιήθηκε επίσης κατά την τελική ανάλυση της Συνολικής Επιβίωσης από την από κοινού ανάλυση των μελετών NSABP B-31 και NCCTG N9831. Η επικαιροποιημένη ανάλυση των αποτελεσμάτων της Επιβίωσης Ελεύθερης Νόσου (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 Herceptin. 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 το Herceptin 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/m²ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας, χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους (ημέρα 2 του πρώτου κύκλου δοσεταξέλη, στη συνέχεια, την ημέρα 1 κάθε επόμενου κύκλου)

ή

- ενδοφλέβια δοσεταξέλη - 75 mg/m²ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας, χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους (ημέρα 2 του κύκλου 1, στη συνέχεια, την ημέρα 1 κάθε επόμενου κύκλου)

η οποία ακολουθείται από:

- καρβοπλατίνη - στο στόχο AUC = 6 mg / mL / min χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση επί 30-60 λεπτά επαναλαμβάνεται κάθε 3 εβδομάδες για συνολικά έξι κύκλους

Το Herceptin 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 8 και 9. 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.

Πίνακας8: Επισκόπηση της αποτελεσματικότητας των αναλύσεων BCIRG 006 AC → D έναντι AC → DH

Παράμετρος	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Σχετικός Κίνδυνος έναντι AC→D (95 % CI) τιμή p
Ελεύθερη νόσου επιβίωση 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 9: 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)
Ελεύθερη νόσου επιβίωση 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 τραστοζουμάμπη, CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Στη μελέτη BCIRG 006 για το κύριο τελικό σημείο, την επιβίωση ελεύθερη νόσου, 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 (Herceptin) και 4,6 ποσοστιαίες μονάδες (85,5% έναντι 80,9%) υπέρ του DCarbH (Herceptin), σε σύγκριση με το σκέλος AC → D

Στη μελέτη BCIRG 006, 213/1075 ασθενείς στο σκέλος της DCarbH (TCH), 221/1074 ασθενείς στο σκέλος AC→DH (AC→TH) και 217/1073 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

συνδυάζουν τα συμβάματα της επιβίωσης ελεύθερης νόσου και τα συμπτωματικά καρδιακά γεγονότα και τα οποία συνοψίζονται στον πίνακα 10:

Πίνακας 10: Αποτελέσματα Post-hoc διερευνητικής ανάλυσης των κλινικών μελετών JA NSABP B-31/NCCTG N9831* και BCIRG006, όπου συνδυάζονται τα συμβάματα DFS και τα συμπτωματικά καρδιακά συμβάματα

	AC→PH (έναντι AC→P) (NSABP B-31 και NCCTG N9831)*	AC→DH (έναντι AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (έναντι AC→D) (BCIRG 006)
Κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας Σχετικός Κίνδυνος Επιβίωσης Ελεύθερης νόσου (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 Επιβίωσης Ελεύθερης νόσου (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 επιβίωση ελεύθερης νόσου 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: κυκλοφωσφamide, P: πακλιταξέλη, D: δοσεταξέλη, Carb: καρβοπλατίνη, H: τραστοζουμάμπη

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

*Κατά τη στιγμή της οριστικής ανάλυσης της επιβίωσης ελεύθερης νόσου. Η διάμεση διάρκεια 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 στο 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 μαστού – εισαγωγικές-επικουρικές συνθήκες)

Σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης

Μέχρι στιγμής, δεν είναι διαθέσιμα αποτελέσματα τα οποία συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα του Herceptin 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 του Herceptin με εισαγωγική χημειοθεραπεία συμπεριλαμβανομένης της ανθρακυκλίνης και της ταξάνης, ακολουθούμενης από επικουρική αγωγή Herceptin, μέχρι συνολική διάρκεια θεραπείας 1 έτους. Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν διαγνωσθεί πρόσφατα με τοπικά προχωρημένο (Σταδίου III) ή φλεγμονώδη πρώιμο καρκίνο του μαστού. Ασθενείς με HER2+

όγκους τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εισαγωγική χημειοθεραπεία ταυτόχρονα με εισαγωγική-επικουρική θεραπεία Herceptin είτε μόνο εισαγωγική χημειοθεραπεία.

Στη μελέτη MO16432, χορηγήθηκε Herceptin (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,

η οποία ακολουθήθηκε από:

- CMF την ημέρα 1 και 8 κάθε 4 εβδομάδες για 3 κύκλους

η οποία ακολουθήθηκε μετά από τη χειρουργική επέμβαση από

- Επιπρόσθετους κύκλους επικουρικής θεραπείας Herceptin (μέχρι να συμπληρωθεί 1 χρόνος θεραπείας)

Τα αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα από την Μελέτη MO16432 συνοψίζονται στον Πίνακα 11. Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης στο σκέλος του Herceptin ήταν 3,8 χρόνια.

Πίνακας 11: Αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MO16432

Παράμετρος	Χημειοθεραπεία + Herceptin (n=115)	Χημειοθεραπεία μόνο (n=116)	
Επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων			Λόγος επικινδυνότητας (95 % CI)
Αρ. ασθενών με σύμβαμα	46	59	0.65 (0.44, 0.96) p=0.0275
Συνολική παθολογονατομική πλήρης ανταπόκριση* (95 % CI)	40 % (31,0, 49,6)	20,7 % (13,7, 29,2)	P=0,0014
Συνολική επιβίωση			Λόγος επικινδυνότητας (95 % CI)
Αρ. ασθενών με σύμβαμα	22	33	0.59 (0.35, 1.02) p=0.0555

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

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

Σκεύασμα υποδόριας χορήγησης

Η μελέτη BO22227 σχεδιάστηκε για να καταδείξει τη μη κατωτερότητα της θεραπείας του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης Herceptin έναντι του σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης Herceptin βάσει των συμπρωτευόντων καταληκτικών σημείων φαρμακοκινητικής και αποτελεσματικότητας (C_{trough} τραστουζουμάμπης στον Κύκλο 8 πριν από τη δόση και ποσοστό pCR σε οριστική χειρουργική επέμβαση, αντίστοιχα). Συνολικά, 595 ασθενείς με HER2-θετικό, εγχειρήσιμο ή τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού (LABC), συμπεριλαμβανομένου του φλεγμονώδους καρκίνου του μαστού, έλαβαν οχτώ κύκλους είτε σκευάσματος ενδοφλέβιας χορήγησης Herceptin είτε σκευάσματος υποδόριας χορήγησης Herceptin ταυτόχρονα με

χημειοθεραπεία (4 κύκλοι δοσεταξέλης, 75 mg/m² σε ενδοφλέβια έγχυση, ακολουθούμενα από 4 κύκλους FEC [5-φθοριουρακίλη, 500 mg/m², επιρουβικίνη, 75 mg/m², κυκλοφωσφαμίδη, 500 mg/m² κάθε ενδοφλέβιο bolus ή έγχυση]), ακολουθούμενα από χειρουργική επέμβαση, και συνεχή θεραπεία με σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης Herceptin ή σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin όπως τυχαιοποιήθηκε αρχικά για 10 επιπλέον κύκλους για συνολικά ένα έτος θεραπείας.

Η ανάλυση της αποτελεσματικότητας του συμπρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, pCR (παθολογοανατομική πλήρης ανταπόκριση), η οποία ορίζεται ως απουσία διηθητικών νεοπλασματικών κυττάρων στο μαστό, οδήγησε σε ποσοστά 40,7 % (95 % ΔΕ: 34,7, 46,9) στο σκέλος ενδοφλέβιας χορήγησης του Herceptin και 45,4 % (95 % ΔΕ: 39,2 %, 51,7 %) στο σκέλος της υποδόριας χορήγησης του Herceptin, διαφορά 4,7 ποσοστιαίων μονάδων υπέρ του σκέλους υποδόριας χορήγησης Herceptin. Το κατώτερο όριο του μονόπλευρου διαστήματος εμπιστοσύνης 97,5 % για τη διαφορά στα ποσοστά pCR ήταν -4.0, καταδεικνύοντας τη μη κατωτερότητα του υποδόριου Herceptin για τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία.

Πίνακας 12: Περίληψη Πλήρους παθολογικής Ανταπόκρισης (pCR)

	Herceptin IV (N = 263)	Herceptin SC (N=260)
pCR (απουσία διηθητικών νεοπλασματικών κυττάρων στο στήθος)	107 (40.7%)	118 (45.4%)
Μη ανταποκριθέντες	156 (59.3%)	142 (54.6%)
Ακριβές 95% CI για Ποσοστό pCR *	(34.7; 46.9)	(39.2; 51.7)
Διαφορά στο pCR (σκέλος SC μείον σκέλος IV)	4.70	
Κατώτερο όριο μονόπλευρου CI 97.5% για τη διαφορά στο pCR**	-4.0	

*Διάστημα εμπιστοσύνης για ένα διωνυμικό δείγμα με τη χρήση της μεθόδου Pearson-Clopper

**Σε αυτόν τον υπολογισμό έχει χρησιμοποιηθεί διόρθωση συνέχειας των Anderson και Hauck (1986)

Η ανάλυση με μεγαλύτερη παρακολούθηση της μέσης διάρκειας που ξεπερνούσε τους 40 μήνες υποστήριξε τη μη κατώτερη αποτελεσματικότητα του υποδόριου Herceptin σε σύγκριση με το ενδοφλέβιο Herceptin με συγκρίσιμα αποτελέσματα και για το EFS και για το OS (ποσοστά EFS 3 χρόνων 73% στο σκέλος του ενδοφλέβιου Herceptin και 76% στο σκέλος του υποδόριου Herceptin και ποσοστά OS 3 χρόνων 90% στο σκέλος του ενδοφλέβιου Herceptin και 92% στο σκέλος του υποδόριου Herceptin).

Για τη μη κατωτερότητα των συμπρωτευόντων καταληκτικών σημείων ΦΚ, την τιμή C_{trough} τραστουζουμάμπης σε σταθερή κατάσταση στο τέλος του Κύκλου 7 της θεραπείας, ανατρέξτε στην παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες. Για το συγκριτικό προφίλ ασφάλειας, βλέπε παράγραφο 4.8.

Η τελική ανάλυση σε μια διάμεση παρακολούθηση που υπερβαίνει τους 70 μήνες εμφάνισε παρόμοια EFS και OS μεταξύ ασθενών που έλαβαν Herceptin IV και αυτών που έλαβαν Herceptin SC. Το ποσοστό των 6 ετών EFS ήταν 65% και στα δύο σκέλη (πληθυσμός ITT: HR = 0,98 [95% CI: 0.74;1.29]) και ποσοστό OS, 84% και στα δύο σκέλη (πληθυσμός ITT : HR=0.94 [95% CI: 0.61;1.45]).

Η μελέτη MO28048 διερευνώντας την ασφάλεια και ανοχή του υποδόριου σκευάσματος Herceptin ως επικουρική θεραπεία στους ασθενείς με HER2 θετικό ΠΚΜ οι οποίοι είχαν ενταχθεί είτε στην κοορτή του υποδόριου Herceptin σε φιαλίδιο (N=1868 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων 20 ασθενών που λαμβάνουν εισαγωγική θεραπεία) ή στην κοορτή του υποδόριου Herceptin σε σύστημα χορήγησης (N=710 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων 21 ασθενών που λαμβάνουν εισαγωγική θεραπεία) είχε ως αποτέλεσμα κανένα νέο σήμα ασφάλειας. Τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας των σκευασμάτων ενδοφλέβιου Herceptin και υποδόριου Herceptin. Επιπρόσθετα, η θεραπεία ασθενών χαμηλότερου σωματικού βάρους με υποδόριο Herceptin σταθερής δόσης στην επικουρική θεραπεία ΠΚΜ δε σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ασφάλειας, αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με ασθενείς υψηλότερου σωματικού βάρους. Τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης BO22227 με διάμεση παρακολούθηση που υπερβαίνει τους 70 μήνες ήταν επίσης σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας για το Herceptin IV και το Herceptin SC και δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα ασφάλειας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Herceptin σε όλα τα υποσύνολα παιδιατρικού πληθυσμού για καρκίνο του μαστού (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες για παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της τραστουζουμάμπης της δόσης των 600 mg χορηγούμενης ανά τρεις εβδομάδες υποδορίως συγκρίθηκε με την ενδοφλέβια οδό (δόση εφόδου 8 mg/kg, δόση συντήρησης 6 mg/kg ανά τρεις εβδομάδες) στη μελέτη φάσης III BO22227. Τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα για το συμπρωτεύον καταληκτικό σημείο, C_{trough} στον Κύκλο 8 πριν από τη δόση, έδειξαν τη μη κατωτερότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης Herceptin συγκριτικά με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης Herceptin μετά από προσαρμογή προς το σωματικό βάρος.

Η μέση C_{trough} κατά τη διάρκεια της φάσης της εισαγωγικής θεραπείας, στο χρονικό σημείο του Κύκλου 8 πριν από τη δόση, ήταν υψηλότερη στο σκέλος του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης Herceptin (78,7 µg/mL) σε σχέση με το σκέλος ενδοφλέβιας χορήγησης Herceptin (57,8 µg/mL) της μελέτης. Κατά τη διάρκεια της φάσης επικουρικής θεραπείας, στο χρονικό σημείο του Κύκλου 13 πριν από τη δόση, οι μέσες τιμές της C_{trough} ήταν 90,4 µg/mL και 62,1 µg/mL, αντίστοιχα. Βάσει των δεδομένων που παρατηρήθηκαν στη μελέτη BO22227, με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης σταθερή κατάσταση επετεύχθη στον κύκλο 8. Με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin, οι συγκεντρώσεις ήταν περίπου σε σταθεροποιημένη κατάσταση μετά τον Κύκλο 7 της δόσης (προ-δόσης Κύκλου 8) με μικρή αύξηση συγκέντρωσης (<15%) έως τον κύκλο 13. Η μέση C_{trough} στον κύκλο 18 πριν από τη χορήγηση της δόσης του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης ήταν 90,7 µg/mL και είναι παρόμοια με αυτή του κύκλου 13, υποδεικνύοντας μη περαιτέρω αύξηση μετά από τον κύκλο 13.

Η διάμεση T_{max} μετά από την υποδόρια χορήγηση ήταν περίπου 3 ημέρες, με υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων (εύρος 1-14 ημέρες). Η μέση C_{max} αναμένονταν ότι θα είναι χαμηλότερη με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin (149 µg/mL) σε σχέση με το σκέλος της ενδοφλέβιας χορήγησης (τιμή στο τέλος της έγχυσης: 221 µg/mL).

Η μέση AUC_{0-21} ημερών μετά από τη δόση του κύκλου 7 ήταν περίπου 10 % υψηλότερη με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin συγκριτικά με το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης Herceptin με μέσες τιμές AUC 2268 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{ημέρα}$ και 2056 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{ημέρα}$, αντίστοιχα. Η AUC_{0-21} ημερών μετά από τη δόση του κύκλου 12 ήταν περίπου 20 % υψηλότερη με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin σε σχέση με την ενδοφλέβια δόση Herceptin με μέσες τιμές AUC 2610 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{ημέρα}$ και 2179 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{ημέρα}$, αντίστοιχα. Λόγω της σημαντικής επίδρασης του σωματικού βάρους στην κάθαρση της τραστοζουμάμπης και της χρήσης σταθερής δόσης για την υποδόρια χορήγηση, η διαφορά στην έκθεση ανάμεσα στην υποδόρια και την ενδοφλέβια χορήγηση εξαρτιόνταν από το σωματικό βάρος: στους ασθενείς με σωματικό βάρος < 51 kg, η μέση AUC σταθερής κατάστασης της τραστοζουμάμπης ήταν περίπου 80% υψηλότερη μετά από την υποδόριο σε σχέση με την ενδοφλέβια θεραπεία ενώ στην ομάδα μεγαλύτερου σωματικού βάρους (> 90 kg), η AUC ήταν 20% μικρότερη μετά από την υποδόριο σε σχέση με μετά από την ενδοφλέβια θεραπεία.

Δημιουργήθηκε ένα μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού με παράλληλη γραμμική και μη γραμμική απομάκρυνση από το κεντρικό διαμερίσμα χρησιμοποιώντας συγκεντρωτικά δεδομένα φαρμακοκινητικής για τα Herceptin SC και Herceptin IV από τη μελέτη φάσης III BO2227 προκειμένου να περιγραφούν οι παρατηρηθείσες συγκεντρώσεις φαρμακοκινητικής μετά από τη χορήγηση Herceptin IV και Herceptin SC σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού. Η βιοδιαθεσιμότητα της τραστοζουμάμπης χορηγούμενης ως υποδόριο σκεύασμα εκτιμήθηκε στο 77,1%, και η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης πρώτης τάξης εκτιμήθηκε ότι ήταν 0,4 στην ημέρα - 1. Η γραμμική κάθαρση ήταν 0,111 L/ημέρα και ο όγκος κεντρικού διαμερίσματος (V_c) ήταν 2,91 L. Οι τιμές της παραμέτρου Michaelis-Menten ήταν 11,9 mg/ημέρα και 33,9 $\mu\text{g/mL}$ για τα $V_{\max}$ και K_m , αντίστοιχα. Το σωματικό βάρος και η αλανινική αμινοτρανσφεράση ορού (SGPT/ALT) έδειξαν στατιστικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική. Ωστόσο, οι προσομοιώσεις έδειξαν ότι δεν απαιτούνταν προσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού. Οι προβλεπόμενες από τον πληθυσμό τιμές της παραμέτρου έκθεσης φαρμακοκινητικής (μέση με 5° – 95° εκατοστημόρια) για τα δοσολογικά σχήματα του Herceptin SC σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού εμφανίζονται στον Πίνακα 13 στη συνέχεια.

Πίνακας 13 Προβλεπόμενες από τον πληθυσμό τιμές έκθεσης φαρμακοκινητικής (μέση με 5ο - 95ο εκατοστημόριο) για το δοσολογικό σχήμα των 600 mg Q3W του Herceptin SC σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού

Τύπος και σχήμα πρωτοπαθούς όγκου	Κύκλος	N	$C_{\min}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-21} ημέρες ($\mu\text{g}\cdot\text{ημέρα/mL}$)
ΠΚΜ 600 mg Herceptin SC q3w	Κύκλος 1	297	28.2 (14.8 - 40.9)	79.3 (56.1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	Κύκλος 7 (σταθερή κατάσταση)	297	75.0 (35.1 - 123)	149 (86.1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

Έκπλυση τραστοζουμάμπης

Η περίοδος έκπλυσης της τραστοζουμάμπης εκτιμήθηκε μετά από την υποδόρια χορήγηση χρησιμοποιώντας μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Τα αποτελέσματα αυτών των προσομοιώσεων υποδεικνύουν ότι τουλάχιστον το 95% των ασθενών θα φτάσει συγκεντρώσεις, οι οποίες είναι <1 $\mu\text{g/mL}$ (περίπου 3% της προβλεπόμενης από τον πληθυσμό $C_{\min,ss}$, ή περίπου 97% έκπλυση) έως τους 7 μήνες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ενδοφλέβιο Herceptin

Δεν υπήρξαν ενδείξεις οξείας τοξικότητας ή τοξικότητας σχετιζόμενης με επανειλημμένα δοσολογικά σχήματα σε μελέτες έως 6 μηνών ούτε ενδείξεις τοξικότητας αναπαραγωγής σε μελέτες

τερατογένεσης, γονιμότητας θηλέων ή τοξικότητας σε μελέτες κατά το τέλος της κύησης/μεταφορά μέσω πλακούντα. Το Herceptin δεν είναι τοξικό 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 του Herceptin, ή για να καθορισθούν οι επιδράσεις του στην ανδρική γονιμότητα.

Υποδόριο Herceptin

Πραγματοποιήθηκε μία μελέτη εφάπαξ δόσης σε κονίκλους και μία μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 13 εβδομάδων σε πιθήκους της οικογένειας Cynomolgus. Η μελέτη των κονίκλων πραγματοποιήθηκε για να εξετάσει συγκεκριμένα θέματα τοπικής ανοχής. Η μελέτη 13 εβδομάδων πραγματοποιήθηκε για να επιβεβαιώσει ότι η αλλαγή στην οδό χορήγησης και η χρήση του καινούριου εκδόχου της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης υαλουρονιδάσης (rHuPH20) δεν επηρέασε τα χαρακτηριστικά ασφάλειας του Herceptin. Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin ήταν τοπικά και συστηματικά καλά ανεκτό.

Η υαλουρονιδάση εντοπίζεται στους περισσότερους ιστούς του ανθρώπινου σώματος. Τα μη κλινικά δεδομένα για την ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας στην επαναλαμβανόμενη δόση, συμπεριλαμβανομένων των καταληκτικών σημείων φαρμακολογικής ασφάλειας. Οι τοξικολογικές μελέτες αναπαραγωγής με το rHuPH20 απέκλυαν εμβρυοτοξικότητα στους επίμυες σε υψηλή συστηματική έκθεση, αλλά δεν έδειξαν πιθανότητα τερατογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20)

Ιστιδίνη

Μονοϋδρική ιστιδίνη υδροχλωρική

Διϋδρική α,α-τρεαλόζη

Μεθειονίνη

Πολυσορβικό 20 (E432)

Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin είναι ένα έτοιμο προς χρήση διάλυμα, το οποίο δεν θα πρέπει να αναμειγνύεται ή να αραιώνεται με άλλα προϊόντα.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες ανάμεσα στο σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin και το υλικό της σύριγγας από πολυπροπυλένιο ή πολυανθρακικό ή τις βελόνες ένεσης και μεταφοράς από ανοξείδωτο ατσάλι και τα κωνικά πώματα Luer πολυαιθυλενίου.

6.3 Διάρκεια ζωής

21 μήνες.

Μόλις μεταφερθεί από το φιαλίδιο στη σύριγγα, το φαρμακευτικό προϊόν είναι φυσικά και χημικά σταθερό για 28 ημέρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C και για 6 ώρες (αθροιστικός χρόνος στο φιαλίδιο και στη σύριγγα) σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (μέγιστη θερμοκρασία 30°C) σε διάχυτο φως.

Καθώς το Herceptin δεν περιέχει αντιμικροβιακό-συντηρητικό, από μικροβιολογικής απόψεως, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να το προστατεύσετε από το φως.

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin πρέπει να χορηγηθεί εντός 6 ωρών και δεν θα πρέπει να παραμένει σε θερμοκρασία άνω των 30°C.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανοιγμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3 και 6.6.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ένα φιαλίδιο των 6 mL από διαφανές γυαλί τύπου I με πώμα από ελαστικό βουτύλιο που έχει επικαλυφθεί με λεπτό φύλλο φθοριο-ρητίνης και περιέχει 5 mL διαλύματος (600 mg τραστουζουμάμπης).

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Herceptin θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για να διασφαλιστεί ότι δεν υπάρχουν σωματίδια ή αποχρωματισμός πριν από τη χορήγηση.

Το Herceptin είναι μόνο για εφάπαξ χορήγηση.

Καθώς το Herceptin δεν περιέχει αντιμικροβιακό-συντηρητικό, από μικροβιολογικής απόψεως, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιείται αμέσως, η παρασκευή του θα πρέπει να λαμβάνει χώρα σε ελεγχόμενες και τεκμηριωμένες άσηπτες συνθήκες. Μετά από τη μεταφορά του διαλύματος στη σύριγγα, συνιστάται η αντικατάσταση της βελόνας μεταφοράς με το καπάκι ασφαλείας της σύριγγας για να αποφευχθεί η ξήρανση του διαλύματος στη βελόνα και να μην διακυβευτεί η ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. Η υποδερμική βελόνα της ένεσης πρέπει να προσαρτηθεί στη σύριγγα αμέσως πριν από τη χορήγηση, ακολουθούμενη από προσαρμογή του όγκου στα 5 mL.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/145/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Αυγούστου 2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Ιουλίου 2010

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 II

- 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. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

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

Roche Diagnostics GmbH
Pharma Biotech Penzberg
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Γερμανία

Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link
637394 Σιγκαπούρη
Σιγκαπούρη

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd
35 Tuas South Ave. 6
637377 Singapore
Σιγκαπούρη

Lonza Portsmouth
101 International Dr.
Portsmouth, NH 03801
Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach -Wyhlen
Γερμανία

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

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

Γ. ΆΛΛΟΙ 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 διεξάγει 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

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Herceptin 150 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
trastuzumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Το φιαλίδιο περιέχει 150 mg trastuzumab. Μετά την ανασύσταση, 1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 21 mg trastuzumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: υδροχλωρική μονοϋδρική ιστιδίνη, ιστιδίνη, διυδρική α,α-τρεαλόζη, πολυσορβικό 20.
Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μόνο μετά από ανασύσταση και αραίωση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών 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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8 °C)

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/145/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

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

Herceptin 150 mg κόνις για πυκνό διάλυμα
trastuzumab
Για ενδοφλέβια χρήση μόνο

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Herceptin 600 mg ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο
τραστουζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο περιέχει 600 mg/5 mL τραστουζουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20)
Ιστιδίνη
Μονοϋδρική ιστιδίνη υδροχλωρική
Διϋδρική α,α-τρεαλόζη
Μεθειονίνη
Πολυσορβικό 20
Ύδωρ για ενέσιμα
Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών 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.

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8 °C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να το προστατεύσετε από το φως.

Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/145/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

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 ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Herceptin 600 mg ενέσιμο διάλυμα
τραστοζουμάμπη
Μόνο για υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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

600 mg/5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Hercceptin 150 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση trastuzumab

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 το γιατρό ή το 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 χρήσης:

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

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

Το Hercceptin περιέχει τη δραστική ουσία τραστουζουμάμπη, η οποία είναι ένα μονοκλωνικό αντισώμα. 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 το Hercceptin δεσμεύεται με το HER2, σταματά την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων και προκαλεί το θάνατό τους.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει Hercceptin 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. Το Hercceptin 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 προτού σας χορηγηθεί το Hercceptin

Μην χρησιμοποιήσετε το Hercceptin εάν:

- είστε αλλεργικός στην τραστουζουμάμπη, στις πρωτεΐνες από μυ (ποντικό), ή σε οποιοδήποτε 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.

Καρδιακοί έλεγχοι

Η θεραπεία με Herceptin 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 Herceptin. 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 Herceptin.

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

- είχατε 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 (doxorubicin) ή επιρουβικίνη (epirubicin) (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 Herceptin.
- υποφέρετε από δύσπνοια, ειδικά εάν χρησιμοποιείτε επί του παρόντος μία ταξάνη. Το Herceptin 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 Herceptin.
- λαμβάνετε στο παρελθόν οποιαδήποτε άλλη θεραπεία για τον καρκίνο.

Εάν λαμβάνετε το Herceptin 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 φυλλάδια για τον ασθενή για τα προϊόντα αυτά.

Παιδιά και έφηβοι

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

Άλλα φάρμακα και Herceptin

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

Μπορεί να χρειαστούν έως και 7 μήνες για να απομακρυνθεί το Herceptin 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 το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας για το ότι παίρνατε Herceptin.

Κύηση και θηλασμός

- Εάν είσθε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Herceptin 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 Herceptin κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε έγκυες γυναίκες που έπαιρναν Herceptin 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.

Μη θηλάζετε το μωρό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Herceptin και για 7 μήνες μετά την τελευταία δόση του Herceptin καθώς το Herceptin μπορεί να περάσει στο μωρό σας μέσω του μητρικού γάλακτος.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Herceptin 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.

Το Herceptin περιέχει πολυσορβικά

Το Herceptin περιέχει 0,6 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε φιαλίδιο των 150 mg, που ισοδυναμούν με 0,083 mg/mL (μετά την ανασύσταση με 7,2 mL αποστειρωμένο ύδωρ για ενέσιμα). Το πολυσορβικό 20 μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς χορηγείται το Herceptin

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 Herceptin. Το Herceptin 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 Herceptin εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος.

Υπάρχουν δύο διαφορετικοί τύποι (σκευάσματα) Herceptin:

- το ένα χορηγείται ως έγχυση στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση)
- το άλλο χορηγείται ως ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση)

Είναι σημαντικό να ελέγχετε τις ετικέτες του προϊόντος για να διασφαλίσετε ότι το σωστό σκεύασμα χορηγείται όπως συνταγογραφήθηκε. Το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης Herceptin δεν προορίζεται για υποδόρια χρήση και θα πρέπει να χορηγείται μόνο με ενδοφλέβια έγχυση.

Ο γιατρός σας μπορεί να σκεφτεί να αλλάξει την ενδοφλέβια θεραπεία σας με Herceptin σε υποδόρια θεραπεία Herceptin (και αντίστροφα) εάν αυτό θεωρείται κατάλληλο για εσάς.

Το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης Herceptin χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση («στάγδην») κατευθείαν μέσα στις φλέβες σας. Η πρώτη δόση της θεραπείας σας χορηγείται σε διάστημα 90 λεπτών και θα παρακολουθείστε από επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης σε περίπτωση που αναπτύξετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Αν η αρχική δόση είναι καλά ανεκτή, οι επόμενες δόσεις μπορούν να χορηγηθούν σε διάστημα 30 λεπτών (βλέπε παράγραφο 2 στο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»). Ο αριθμός των εγχύσεων που θα λάβετε εξαρτάται από το πώς ανταποκρίνεστε στην αγωγή. Ο γιατρός θα το συζητήσει μαζί σας.

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 Herceptin (τραστοουζουμάμπη) και όχι άλλο προϊόν που περιέχει τραστοουζουμάμπη (π.χ. τραστοουζουμάμπη εμτανσίνη ή τραστοουζουμάμπη δερουξετεκάνη).

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

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Herceptin

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 φάρμακό σας να δράσει όσο το δυνατόν καλύτερα.

Μπορεί να χρειαστούν έως και 7 μήνες για να απομακρυνθεί το Herceptin 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 το Herceptin μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, παρόλο που δεν προκαλούνται σε όλους. Μερικές από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να οδηγήσουν σε νοσηλεία.

Κατά τη διάρκεια μιας έγχυσης Herceptin, 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 (βλέπε 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 το γιατρό σας αμέσως. Μερικές φορές, τα συμπτώματα μπορεί να βελτιωθούν και αργότερα να επιδεινωθούν.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Herceptin, χωρίς απλώς να σχετίζονται με κάποια έγχυση. **Ενημερώστε το γιατρό ή 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 (περυγισμός 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 (περυγισμός 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 Herceptin έχει τελειώσει, θα πρέπει να επισκεφθείτε το γιατρό σας και να τον/την ενημερώσετε ότι έχετε προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με Herceptin.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του Herceptin: 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 μυς
- επιπεφυκίτιδα
- δακρύρροια
- ρινορραγίες
- ρινική καταρροή
- τριχόπτωση
- τρόμος
- εξάψη
- 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 του Herceptin: 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 (υπέρτονια)
- πόνος στα χέρια και/ή πόδια
- κνησμώδες 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
- ακμή
- κράμπες των ποδιών

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του Herceptin: 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 του Herceptin: μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στους 1000 ανθρώπους:

- ίκτερος

- αναφυλακτικές αντιδράσεις

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με τη χρήση του Herceptin: 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 Herceptin σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, κάποιες από αυτές μπορεί επίσης να οφείλονται στη χημειοθεραπεία.

Εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το 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 Herceptin

Το Herceptin 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 το EXP. 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.

- Τα διαλύματα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά την διάλυση. Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 ° C - 8 ° C.
- Να μην χρησιμοποιείτε το Herceptin, εφόσον παρατηρήσετε τυχόν ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση.
- Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή τα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας 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 Herceptin

- Η δραστική ουσία είναι η τραστουζουμάμπη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 150 mg τραστουζουμάμπη η οποία πρέπει να διαλυθεί σε 7,2 mL ύδατος για ενέσιμα. Το διάλυμα το οποίο προκύπτει περιέχει περίπου 21 mg/mL τραστουζουμάμπη.
- Τα άλλα συστατικά είναι υδροχλωρική μονοϋδρική ιστιδίνη, ιστιδίνη, διυδρική α,α-τρεαλόζη, πολυσορβικό 20 (E432) (βλέπε παράγραφο 2 «Το Herceptin περιέχει πολυσορβικά»).

Εμφάνιση του Herceptin και περιεχόμενα της συσκευασίας

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

Παρασκευαστής:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach -Wyhlen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 01 279 4500

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6-7 039831

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}><{μήνας EEEE}>.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://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

Το Herceptin IV 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 Herceptin (τραστουζουμάμπη) και όχι άλλο προϊόν που περιέχει τραστουζουμάμπη (π.χ. τραστουζουμάμπη εμμανσίνη ή τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη).

Διατηρείτε πάντα αυτό το φαρμακευτικό προϊόν στον αρχικό κλειστό περιέκτη σε θερμοκρασία 2 °C - 8°C στο ψυγείο.

Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί κατάλληλη άσηπτη τεχνική για τις διαδικασίες ανασύστασης και διάλυσης. Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να εξασφαλίζεται η στειρότητα των παρασκευασμένων διαλυμάτων. Δεδομένου ότι το φαρμακευτικό προϊόν δεν περιέχει κανένα αντιμικροβιακό συντηρητικό ή βακτηριοστατικούς παράγοντες, πρέπει να εφαρμόζεται άσηπτη τεχνική.

Ένα φιαλίδιο Herceptin άσηπτα ανασυσταθέν με στείρο ύδωρ για ενέσιμα (δεν διατίθεται) είναι χημικά και φυσικά σταθερό για 48 ώρες στους 2 °C -8°C μετά την ανασύσταση και δεν θα πρέπει να καταψύχεται.

Μετά από άσηπτη διάλυση σε σάκους πολυβινυλοχλωριδίου, πολυαιθυλενίου ή πολυπροπυλενίου που περιέχουν ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %) η χημική και φυσική σταθερότητα του Herceptin έχει αποδειχθεί για έως 30 ημέρες στους 2°C - 8°C, και για 24 ώρες σε θερμοκρασίες που δεν υπερβαίνουν τους 30°C.

Από μικροβιολογική άποψη, το ανασυσταθέν διάλυμα και το διάλυμα έγχυσης Herceptin θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δε θα είναι περισσότερες από 24 ώρες στους 2°C - 8°C, εκτός και εάν η ανασύσταση και η διάλυση έγιναν κάτω από ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Άσηπτη προετοιμασία, χειρισμός και αποθήκευση:

Κατά την προετοιμασία της έγχυσης πρέπει να διασφαλίζεται άσηπτος χειρισμός. Η προετοιμασία πρέπει να:

- εκτελείται υπό άσηπτες συνθήκες από εκπαιδευμένο προσωπικό σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ιδίως όσον αφορά την άσηπτη 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

Η ανασύσταση κάθε φιαλιδίου Herceptin γίνεται με 7,2 mL στείρου ύδατος για ενέσιμα (δεν διατίθεται). Η χρήση άλλων διαλυτών για ανασύσταση θα πρέπει να αποφεύγεται. Αυτό αποδίδει 7,4 mL διαλύματος μιας χρήσης, που περιέχει περίπου 21 mg/mL τραστουζουμάμπη. Η περίσσεια όγκου 4 % διασφαλίζει πως μπορεί να αναρροφηθεί από κάθε φιαλίδιο η αναγραφόμενη δόση των 150 mg.

Το Herceptin θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά κατά την ανασύσταση. Η πρόκληση υπερβολικού αφρισμού κατά την ανασύσταση ή την ανακίνηση του ανασυσταθέντος Herceptin μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα με την ποσότητα του Herceptin που μπορεί να αναρροφηθεί από το φιαλίδιο.

Οδηγίες για την άσηπτη ανασύσταση:

1. Χρησιμοποιώντας μια στείρα σύριγγα, ενέσατε βραδέως 7,2 mL στείρου ύδατος για ενέσιμα στο φιαλίδιο που περιέχει το λυόφιλο Herceptin, κατευθύνοντας τη ροή επάνω στη μάζα του λυόφιλου.
2. Περιστρέψατε 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 Herceptin που προκύπτει είναι 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 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 του διαλύματος θα πρέπει να αναρροφηθεί από το φιαλίδιο χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα και να προστεθεί σε σάκο έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο, πολυαιθυλένιο ή πολυπροπυλένιο που περιέχει 250 mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9 %. Να μην χρησιμοποιείται με διαλύματα που περιέχουν γλυκόζη. Με σκοπό την ανάμιξη του διαλύματος και την αποφυγή αφρισμού, ο σάκος θα πρέπει να αναστραφεί απαλά. Τα διαλύματα παρεντερικής χρήσης θα πρέπει να ελέγχονται οπτικώς για σωματίδια και αλλοίωση του χρώματος πριν τη χορήγηση.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Herceptin 600 mg ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο τραστουζουμάμπη

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, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο 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 Herceptin και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Herceptin
3. Πώς χορηγείται το Herceptin
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Herceptin
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

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

Το Herceptin 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 ανευρίσκεται σε μεγάλη ποσότητα στην επιφάνεια ορισμένων καρκινικών κυττάρων όπου διεγείρει την ανάπτυξή τους. Όταν το Herceptin δεσμεύεται με το HER2, σταματά την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων και προκαλεί το θάνατό τους.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει Herceptin για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού 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. Το Herceptin 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).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Herceptin

Μην χρησιμοποιήσετε το Herceptin εάν:

- είστε αλλεργικοί στην τραστουζουμάμπη (δραστική ουσία του Herceptin), τις πρωτεΐνες από μύ (ποντικό), ή 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.

Καρδιακοί έλεγχοι

Η μονοθεραπεία με Herceptin ή η θεραπεία με Herceptin και ταξάνη μπορεί να επηρεάσει την καρδιά, ειδικά εάν έχετε χρησιμοποιήσει στο παρελθόν ανθρακυκλίνη (οι ταξάνες και οι ανθρακυκλίνες είναι δύο άλλα είδη φαρμάκων, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου). Οι επιδράσεις ενδέχεται να είναι μέτριες έως σοβαρές και θα μπορούσαν να προκαλέσουν θάνατο. Για το λόγο αυτό, η καρδιακή σας λειτουργία θα ελέγχεται πριν, κατά τη διάρκεια (κάθε τρεις μήνες) και μετά (δύο έως πέντε χρόνια) από τη θεραπεία με Herceptin. Εάν εμφανίσετε τυχόν σημεία καρδιακής ανεπάρκειας (δηλ. ανεπάρκεια στην άντληση του αίματος από την καρδιά), η καρδιακή σας λειτουργία ενδέχεται να ελέγχεται συχνότερα (κάθε έξι έως οχτώ εβδομάδες), μπορεί να λάβετε θεραπεία για την καρδιακή ανεπάρκεια ή μπορεί να πρέπει να σταματήσετε τη θεραπεία με Herceptin.

Επικοινωνήστε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Herceptin εάν:

- είχατε καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο, ασθένεια σχετιζόμενη με την καρδιακή βαλβίδα (φυσήματα καρδιάς), υψηλή αρτηριακή πίεση, λαμβάνετε οποιοδήποτε φάρμακο για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή λαμβάνετε αυτή τη στιγμή οποιοδήποτε φάρμακο για την υψηλή αρτηριακή πίεση.
- παίρνατε στο παρελθόν ή παίρνετε αυτή τη στιγμή ένα φάρμακο, το οποίο ονομάζεται δοξορουβικίνη ή επιρουβικίνη (φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου). Αυτά τα φάρμακα (ή οποιαδήποτε άλλη ανθρακυκλίνη) μπορούν να βλάψουν τον καρδιακό μυ και να αυξήσουν τον κίνδυνο καρδιακών προβλημάτων με το Herceptin.
- πάσχετε από δύσπνοια, ειδικά εάν χρησιμοποιείτε αυτή τη στιγμή ταξάνη. Το Herceptin 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 Herceptin.
- λαμβάνετε στο παρελθόν οποιαδήποτε άλλη θεραπεία για τον καρκίνο

Εάν λαμβάνετε το Herceptin με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο για τη θεραπεία του καρκίνου, όπως είναι η πακλιταξέλη, η δοσεταξέλη, ο αναστολέας αρωματάσης, η καρβοπλατίνη ή η σισπλατίνη θα πρέπει επίσης να διαβάσετε τα φύλλα οδηγιών χρήσης για τα προϊόντα αυτά.

Παιδιά και έφηβοι

Το Herceptin δεν συνιστάται σε οποιονδήποτε κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Herceptin

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

Μπορεί να χρειαστούν έως και 7 μήνες για να απομακρυνθεί το Herceptin 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 το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας για το ότι παίρνατε Herceptin.

Κύηση και θηλασμός

- Εάν είσθε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Herceptin και για τουλάχιστον 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευσει σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της λήψης Herceptin κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε έγκυες γυναίκες που έπαιρναν Herceptin 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 το ότι οι πνεύμονες δεν αναπτύσσονται πλήρως με αποτέλεσμα τον εμβρυϊκό θάνατο.

Μη θηλάζετε το μωρό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Herceptin και για 7 μήνες μετά την τελευταία δόση του Herceptin καθώς το Herceptin ενδέχεται να διέλθει στο μητρικό γάλα.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσηλευτή σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Herceptin 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.

Το Herceptin περιέχει νάτριο

Το Herceptin περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23mg) νατρίου ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

Το Herceptin περιέχει πολυσορβικά

Το Herceptin περιέχει 2,0 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε φιαλίδιο των 600 mg/5 mL, που ισοδυναμούν με 0,04 mg/mL Το πολυσορβικό 20 μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς χορηγείται το Herceptin

Πριν από 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 Herceptin. Το Herceptin θα πρέπει να χορηγείται μόνο από γιατρό ή νοσοκόμο.

Υπάρχουν δύο διαφορετικοί τύποι (σκευάσματα) Herceptin:

- το ένα χορηγείται ως έγχυση στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση)
- το άλλο χορηγείται ως ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση)

Είναι σημαντικό να ελέγχετε τις ετικέτες του προϊόντος για να διασφαλίσετε ότι το σωστό σκεύασμα χορηγείται όπως συνταγογραφήθηκε. Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης Herceptin σταθερής δόσης δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση και θα πρέπει να χορηγείται μόνο με υποδόρια ένεση.

Ο γιατρός σας μπορεί να σκεφτεί να αλλάξει την ενδοφλέβια θεραπεία σας με Herceptin σε υποδόρια θεραπεία Herceptin (και αντίστροφα) εάν αυτό θεωρείται κατάλληλο για εσάς.

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 Herceptin (τραστουζουμάμπη) και όχι άλλο προϊόν που περιέχει τραστουζουμάμπη (π.χ. τραστουζουμάμπη εμτανσίνη ή τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη).

Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg. Το Herceptin χορηγείται ως υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) διάρκειας 2-5 λεπτών ανά τρεις εβδομάδες.

Το σημείο της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσεται μεταξύ του αριστερού και του δεξιού μηρού. Οι νέες ενέσεις θα πρέπει να χορηγούνται σε απόσταση τουλάχιστον 2,5 εκατοστών μακριά από το παλιό σημείο. Δεν θα πρέπει να χορηγείται καμία ένεση σε σημείο όπου το δέρμα είναι ερυθρό, εμφανίζει εκχυμώσεις, είναι ευαίσθητο ή σκληρό.

Εάν κατά τη διάρκεια του κύκλου της θεραπείας με το Herceptin χρησιμοποιούνται άλλα φάρμακα για υποδόρια χρήση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί διαφορετικό σημείο ένεσης.

Το Herceptin δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται ή να διαλύεται με άλλα προϊόντα.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Herceptin

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 τρεις εβδομάδες. Αυτό θα βοηθήσει το φάρμακό σας να δράσει όσο το δυνατόν καλύτερα.

Μπορεί να χρειαστούν έως και 7 μήνες για να απομακρυνθεί το Herceptin 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 αυτό το φάρμακο 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 της θεραπείας Herceptin, μπορεί να εμφανιστούν ρίγη, πυρετός και άλλα συμπτώματα που μοιάζουν με εκείνα της γρίπης. Αυτά είναι πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους). Άλλα συμπτώματα είναι τα εξής: 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 (βλέπε παράγραφο "Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις").

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της χορήγησης και για 30 λεπτά μετά την πρώτη χορήγηση και για 15 λεπτά μετά τις άλλες χορηγήσεις.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Herceptin. **Ενημερώστε το γιατρό ή 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 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 μυρμηγκιασμα στο στόμα, τα χέρια ή τα πόδια

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

Υπάρχουν δύο διαφορετικοί τύποι (σκευάσματα) του Herceptin:

- το ένα χορηγείται ως έγχυση σε φλέβα σε διάστημα από 30 έως 90 λεπτά
- το άλλο χορηγείται ως υποδόρια ένεση σε διάστημα 2 έως 5 λεπτών.

Στην κλινική μελέτη σύγκρισης των δύο αυτών σκευασμάτων, οι λοιμώξεις και τα καρδιακά συμβάντα που οδηγούν σε νοσηλεία ήταν συχνότερα με το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης. Υπήρξαν, επίσης, περισσότερες τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης και περισσότερες αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση. Οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του Herceptin: μπορεί να επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους:

- λοιμώξεις
- διάρροια
- δυσκοιλιότητα
- 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
- μυϊκός πόνος
- επιπεφυκίτιδα
- δακρύρροια
- αιμορραγίες μύτης (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 του Herceptin: 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 (υπέρτονια)
- πόνος στα χέρια και/ή πόδια
- κνησμώδες 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
- ακμή
- κράμπες των ποδιών

Μη συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του Herceptin: μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους:

- κόπωση
- εξάνθημα με εξόγκωμα
- συριγμός κατά την αναπνοή
- φλεγμονή ή ουλή στους πνεύμονες

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες του Herceptin: μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στους 1000 ανθρώπους:

- ίκτερος
- αναφυλακτικές αντιδράσεις

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με τη χρήση του Herceptin: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα:

- μη φυσιολογική ή διαταραγμένη πηκτικότητα 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 του μαστού. Εάν λαμβάνετε Herceptin σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, κάποιες από αυτές μπορεί επίσης να οφείλονται στη χημειοθεραπεία.

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

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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. 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 Herceptin

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν ούτε προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο εξωτερικό κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να το προστατεύσετε από το φως.

Μην καταψύχετε.

Μετά το άνοιγμα του φιαλιδίου, το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, εφόσον παρατηρήσετε τυχόν ύπαρξη σωματιδίων ή αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Herceptin

- Η δραστική ουσία είναι η τραστοζουμάμπη. Ένα φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 600 mg τραστοζουμάμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), ιστιδίνη, μονοϋδρική ιστιδίνη υδροχλωρική, διϋδρική α,α-τρεαλόζη, μεθειονίνη, πολυσορβικό 20 (E432), ενέσιμο ύδωρ (βλέπε παράγραφο 2 «Το Herceptin περιέχει πολυσορβικά»).

Εμφάνιση του Herceptin και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Herceptin είναι ένα ενέσιμο διάλυμα, το οποίο παρέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο με πώμα από ελαστικό βουτύλιο και περιέχει 5 mL (600 mg) τραστοζουμάμπης. Το διάλυμα είναι διαυγές προς ιριδίζον και άχρωμο έως κιτρινωπό.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

Παρασκευαστής

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
elgië/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 67 039831

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Το παρόν φύλλο οδηγιών αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}><{μήνας EEEE}>.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://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.