

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ogivri 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Ogivri 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Ogivri 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Egy injekciós üveg 150 mg trasztuzumabot, egy humanizált IgG1 monoklonális antitestet tartalmaz, amelyet emlős-sejtszuspenziós kultúrával (kínaihörcsög-ovarium) állítanak elő, majd affinitás-, illetve ioncserés kromatográfiával tisztítják, amely magában foglalja a specifikus vírusinaktiválási és -eltávolítási eljárásokat is.

Ogivri 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Egy injekciós üveg 420 mg trasztuzumabot, egy humanizált IgG1 monoklonális antitestet tartalmaz, amelyet emlős-sejtszuspenziós kultúrával (kínaihörcsög-ovarium) állítanak elő, majd affinitás-, illetve ioncserés kromatográfiával tisztítják, amely magában foglalja a specifikus vírusinaktiválási és -eltávolítási eljárásokat is.

Az elkészített Ogivri-oldat 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag

Mindegyik 150 mg-os injekciós üveg 115,2 mg szorbitot (E420) tartalmaz.

Mindegyik 420 mg-os injekciós üveg 322,6 mg szorbitot (E420) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Fehér vagy halványsárga liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőkarcinóma

Metasztatikus emlőkarcinóma

Az Ogivri HER2-pozitív, metastatikus emlőkarcinómában (Metastatic Breast Cancer, MBC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott:

- monoterápia formájában olyan betegek kezelésére, akik metasztatikus betegségük miatt már legalább 2 kemoterápiás kezelésben részesültek. A megelőző kemoterápiának tartalmaznia kellett legalább egy antraciklin és egy taxán készítményt, kivéve, ha a betegek ezekkel a szerekkel nem kezelhetők. Hormonreceptor-pozitív betegek esetén a hormonkezelésnek is sikertelennek kellett lennie, kivéve, ha a betegek nem kezelhetők ezekkel a szerekkel
- kombinálva paklitaxellel azon betegek kezelésére, akik nem kaptak kemoterápiát metasztatikus betegségük kezelésére és nem kezelhetők antraciklinnel
- kombinálva docetaxellel azon betegek kezelésére, akik nem kaptak kemoterápiát metasztatikus betegségük kezelésére.
- kombinálva egy aromataz-inhibitorral azon hormonreceptor-pozitív, metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő, posztmenopauzális betegek kezelésére, akik korábban trastuzumab terápiában nem részesültek.

Korai emlőkarcinóma

Az Ogivri HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában (Early Breast Cancer, EBC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott:

- a műtetet, kemoterápiát (neoadjuváns vagy adjuváns) és radioterápiát (adott esetben) követően (lásd 5.1 pont)
- doxorubicint és ciklofoszfamidot tartalmazó adjuváns kemoterápiát követően, paklitaxellel vagy docetaxellel kombinálva
- docetaxelt és karboplatint tartalmazó adjuváns kemoterápiával kombinálva
- neoadjuváns kemoterápiával kombinálva, amelyet adjuváns Ogivri-kezelés követ, lokálisan előrehaladott betegség (beleértve a gyulladáshoz vezető betegséget is) vagy 2 cm-nél nagyobb átmérőjű tumor esetén (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az Ogivri csak olyan metasztatikus vagy korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknek adható, akiknél a tumor vagy fokozott HER2-expressziót mutat vagy akik daganatában egy pontos és validált vizsgálati eljárással a HER2 gén amplifikációja mutatható ki (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Metasztatikus gyomorkarcinóma

Az Ogivri kapecitabinnal/5-fluorouracillal és ciszplatinnal kombinálva javallt HER2-pozitív, metasztatikus gyomor- vagy gastroesophagealis junction adenokarcinómájában szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akik korábban még nem kaptak daganatellenes kezelést metasztatikus betegségükre.

Az Ogivri csak olyan, metasztatikus gyomorkarcinómában (Metastatic Gastric Cancer, MGC) szenvedő betegeknek adható, akiknek a tumora fokozott HER2-expressziót mutat, amely IHC 2+ intenzitású, SISH vagy FISH eredménnyel megerősítve, vagy IHC 3+ intenzitású. Pontos és validált vizsgálati módszereket kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A HER2 tesztelése kötelező a terápia megkezdése előtt (lásd 4.4 és 5.1 pont). A trastuzumab-kezelést csak olyan orvos kezheti meg, aki jártas a citotoxikus kemoterápia alkalmazásában (lásd 4.4 pont), és a készítményt csak egészségügyi szakember adhatja be.

Az intravénás Ogivri-t nem szabad szubkután adni, és kizárólag intravénás infúzió formájában alkalmazható.

Amennyiben egy alternatív beadási módra van szükség, olyan egyéb trasztuzumab készítményeket kell választani, amelyek lehetővé teszik az adott alkalmazást.

A gyógyszerelési hibák megelőzése érdekében fontos ellenőrizni az injekciós üveg címkéjét, hogy megbizonyosodjon arról, hogy az elkészítésre és beadásra kerülő gyógyszer az Ogivri (trasztuzumab), nem pedig egyéb, trasztuzumab-tartalmú készítmény (például trasztuzumab-emtanzin vagy trasztuzumab-deruxtekán).

Adagolás

Metasztatikus emlőkarcinóma

3 hetente történő adagolás

Az ajánlott kezdő, telítő dózis 8 mg/ttkg. Az ajánlott fenntartó adag 6 mg/ttkg, 3 hetente ismételve, három héttel a telítő adag után elkezdve.

Hetente történő adagolás

A trasztuzumab ajánlott kezdő, telítő dózisa 4 mg/ttkg. Az ajánlott heti fenntartó adag 2 mg/ttkg trasztuzumab, egy héttel a telítő adag után elkezdve.

Alkalmazás paklitaxellel vagy docetaxellel kombinálva

A pivotál vizsgálatokban (H0648g, M77001) a paklitaxelt vagy docetaxelt az első dózis trasztuzumab beadása utáni napon (a dózist lásd a paklitaxel vagy docetaxel Alkalmazási előírásában) adták és közvetlenül a további trasztuzumabdózisok beadása után, ha az előző trasztuzumabdózist a beteg jól tolerálta.

Alkalmazás egy aromataz-inhibitorral kombinálva

A pivotál vizsgálatban (BO16216) a trasztuzumabot és az anasztrozolt az 1. naptól adták. Nem volt megkötés a trasztuzumab és az anasztrozol egymáshoz viszonyított beadásának időzítésére vonatkozóan (az adagolásra vonatkozóan lásd az anasztrozol vagy más aromataz-inhibitorok Alkalmazási előírását).

Korai emlőkarcinóma

3 hetente és hetente történő adagolás

A három hetenkénti adagolási sémában a trasztuzumab ajánlott kezdő, telítő dózisa 8 mg/ttkg. Az ajánlott fenntartó adag 6 mg/ttkg trasztuzumab 3 hetente ismételve, három héttel a telítő adag után elkezdve.

A hetente történő adagolási sémában (kezdő telítő adag 4 mg/ttkg, melyet hetente egyszer 2 mg/kg adag követ) doxorubicint és ciklofoszfamidot tartalmazó kemoterápiát követően, paklitaxellel kombinálva.

(A kemoterápiás kombinációs adagolást lásd az 5.1 pontban).

Metasztatikus gyomorkarcinóma

3 hetente történő adagolás

Az ajánlott kezdő, telítő dózis 8 mg/ttkg. Az ajánlott fenntartó adag 6 mg/ttkg, 3 hetente ismételve, három héttel a telítő adag után elkezdve.

Emlőkarcinóma és gyomorkarcinóma

A kezelés időtartama

A metasztatikus emlőkarcinómában vagy metasztatikus gyomorkarcinómában szenvedő betegeket a betegség progressziójáig kell trasztuzumabbal kezelni. A korai emlőkarcinómában szenvedő betegeket egy évig vagy a betegség kiújulásáig kell trasztuzumabbal kezelni, attól függően, hogy melyik

következik be előbb; a kezelés egy éven túli meghosszabbítása korai emlőkarcinómában nem ajánlott (lásd 5.1 pont).

Dóziscsökkentés

A klinikai vizsgálatok során a trasztuzumab adagját nem csökkentették. A betegek folytathatják a terápiát a reverzibilis, kemoterápia-indukálta myelosuppressio periódusai alatt is, de gondosan figyelemmel kell kísérni, hogy ez idő alatt kialakulnak-e náluk a neutropenia szövődményei. A paklitaxel, a docetaxel vagy az aromataz-inhibitorok dóziscsökkentésével vagy beadásának késleltetésével kapcsolatos információkat lásd a készítmények Alkalmazási előírásában.

Ha a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) százaléka a kiindulási értékhez képest 10 vagy annál több ponttal csökken, és így 50% alá kerül, a kezelést fel kell függeszteni, és az LVEF vizsgálatát kb. 3 héten belül meg kell ismételni. Ha az LVEF nem javult vagy tovább csökkent, vagy ha tünetekkel járó pangásos szívelégtelenség alakult ki, erősen megfontolandó a trasztuzumab-kezelés abbahagyása, kivéve, ha az adott beteg esetében a várható előny nagyobb, mint a további kezelés kockázata. Minden ilyen beteget kardiológiai szakvizsgálatra kell beutalni, és állapotukat rendszeresen ellenőrizni kell.

Kihagyott adagok

Ha egy betegnél a trasztuzumabadag beadása legfeljebb egy hetet késett, a szokásos fenntartó adagot (hetente történő adagolásnál 2 mg/ttkg; 3 hetente történő adagolásnál 6 mg/ttkg) kell beadni a lehető legrövidebb időn belül. Nem szabad a következő tervezett ciklusig várni. A további fenntartó adagokat 7, illetve 21 nap múlva kell beadni a hetente, illetve a 3 hetente történő adagolási séma szerint.

Ha egy betegnél egy hétnél hosszabb ideig késett a trasztuzumab beadása, újra a telítő adagot kell beadni kb. 90 perc alatt (hetente történő adagolásnál 4 mg/ttkg; 3 hetente történő adagolásnál 8 mg/ttkg), amint lehetséges. A további fenntartó trasztuzumabadagokat (hetente történő adagolásnál 2 mg/ttkg; 3 hetente történő adagolásnál 6 mg/ttkg) 7, illetve 21 nap múlva kell beadni a hetente, illetve a 3 hetente történő adagolási séma szerint.

Különleges betegcsoportok

Célzott farmakokinetikai vizsgálatokat idős embereken és vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek. Egy populáció-farmakokinetikai analízisben az életkor és a vesekárosodás nem befolyásolták a trasztuzumab eloszlását.

Gyermekek és serdülők

A trasztuzumabnak gyermekek és serdülők esetében nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A trasztuzumab telítő adagját 90 perces intravénás infúzióban kell beadni. Nem szabad intravénás lökés vagy bolus formájában adni. A trasztuzumab intravénás infúziót olyan egészségügyi szakembernek kell beadnia, aki felkészült az anafilaxia ellátására, és elsősegély készletnek rendelkezésre kell állnia. A betegeket az első infúzió elkezdése után legalább hat órán át, majd a további infúziók elkezdése után két órán át meg kell figyelni, hogy láz és hidegrázás, vagy más, az infúzió által kiváltott tünet kialakul-e náluk (lásd 4.4 és 4.8 pont). Az infúzió megszakítása vagy az infúzió sebességének csökkentése segíthet ezen tünetek enyhítésében. A tünetek csökkenése után az infúzió tovább folytatható.

Ha a kezdő, telítő adagot a beteg jól tolerálta, a további adagokat már 30 perces infúzióban is be lehet adni.

A gyógyszer intravénás alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, a trasztuzumabbal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával, illetve egér fehérjékkel szembeni túlérzékenység.

- Súlyos nyugalmi dyspnoe, mely az előrehaladott rosszindulatú folyamat szövődményeként jelentkezik, vagy amely kiegészítő oxigén terápiát igényel.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

A HER2 vizsgálatát olyan speciális laboratóriumban kell elvégezni, ahol a vizsgálati eljárások megfelelő validációja biztosított (lásd 5.1 pont).

Jelenleg nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati adatok az ismételt kezeléssel kapcsolatosan olyan betegeknél, akik korábban adjuváns trasztuzumabkezelésben részesültek.

Kardiális diszfunkció

Általános szempontok

A trasztuzumabbal kezelt betegeknél fokozott a pangásos szívelégtelenség (NYHA [New York Heart Association] II-IV-es stádium) vagy a tünetmentes kardiális diszfunkció kialakulásának kockázata. Ezek az események olyan betegeknél fordultak elő, akik trasztuzumabkezelést kaptak önmagában vagy paklitaxellel vagy docetaxellel kombinálva, különösen antraciklint (doxorubicin vagy epirubicin) tartalmazó kemoterápia után. Ezek az események közepesen súlyosak vagy súlyosak lehetnek, és halálhoz is vezethetnek (lásd 4.8 pont). Ezen túlmenően elővigyázatosnak kell lenni a fokozott kardiális kockázatú, pl. magas vérnyomásban, dokumentált koszorúér-betegségben, szívelégtelenségben szenvedő, 55%-nál alacsonyabb balkamrai ejekciós frakció (LVEF) értékkel rendelkező vagy idősebb betegek kezelésekor.

Minden betegnél, akiknél trasztuzumabkezelést terveznek, de különösen azoknál, akiket előzőleg antraciklinnel és ciklofoszfamiddal (AC) kezeltek, a kezelés megkezdése előtt el kell végezni a szív működés vizsgálatát, beleértve az anamnézis felvételét, a fizikális vizsgálatot, az elektrokardiogram (EKG), az echokardiogram és/vagy a MUGA (multiple gated acquisition) vagy mágneses rezonancia vizsgálatot. A folyamatos ellenőrzéssel kiszűrhetők azok a betegek, akiknél szív működési zavar alakul ki. A szív működés vizsgálatát – a kezelés megkezdésekor végzett vizsgálattal megegyező módon – a kezelés során 3 havonta, illetve a kezelés befejezése után 6 havonta kell megismételni, a trasztuzumab utolsó adagjától számított 24 hónapon keresztül. Gondos kockázat-előny elemzést kell végezni, mielőtt a trasztuzumabkezelés megkezdése mellett döntenek.

Az összes rendelkezésre álló adat populációs farmakokinetikai analízise alapján a trasztuzumab még 7 hónappal az Ogivri-kezelés befejezése után is jelen lehet a keringésben (lásd 5.2 pont). Azoknál a betegeknél, akik a trasztuzumabkezelés abbahagyása után kapnak antraciklint, ugyancsak fokozott lehet a szív működési zavar veszélye. Ezért, amennyiben lehetséges, a kezelőorvosnak kerülnie kell az antraciklin alapú terápiát a trasztuzumabkezelés abbahagyása után legalább 7 hónapig. Ha antraciklineket alkalmaznak, a beteg szív működését gondos megfigyelés alatt kell tartani.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés megkezdése előtti alapvető vizsgálatok alapján kardiovaszkuláris komplikációk lehetségesek, megfontolandó az előírások szerinti kardiológiai vizsgálat elvégzése. A kezelés során a szív működés további ellenőrzése minden betegnél szükséges (pl. 12 hetente). A folyamatos ellenőrzéssel kiszűrhetők azok a betegek, akiknél szív működési zavar alakul ki. Azoknál a betegeknél, akiknél tünetmentes szív működési zavar alakul ki, célszerű a gyakoribb ellenőrzés (pl. 6-8 hetente). Ha a balkamra-funkció tovább csökken, ugyanakkor a beteg továbbra is tünetmentes marad, megfontolandó a kezelés abbahagyása abban az esetben, ha a trasztuzumabkezeléstől nem következik be klinikai javulás.

A trasztuzumabkezelés folytatásának vagy visszaállításának biztonságosságát nem vizsgálták prospektív módon szív működési zavart mutató betegeknél. Ha az LVEF százaléka a kiindulási értékhez képest 10 vagy annál több ponttal csökken és így 50% alá kerül, a kezelés adását fel kell függeszteni és az LVEF vizsgálatát kb. 3 héten belül meg kell ismételni. Ha az LVEF nem javult vagy tovább csökkent, vagy tünetekkel járó pangásos szívelégtelenség alakult ki, erősen megfontolandó a trasztuzumabkezelés abbahagyása, kivéve, ha az adott beteg esetében a várható előny nagyobb, mint a további kezelés kockázata. Minden ilyen beteget kardiológiai szakvizsgálatra kell beutalni, és állapotukat rendszeresen ellenőrizni kell.

Ha a trasztuzumabkezelés során tünetekkel járó szívelégtelenség alakul ki, akkor a pangásos szívelégtelenségben alkalmazott szokásos gyógyszeres kezelést kell alkalmazni. A legtöbb beteg, akinél a pivotális vizsgálatokban pangásos szívelégtelenség vagy tünetmentes kardiális diszfunkció alakult ki, a szokványos, pangásos szívelégtelenségben alkalmazott gyógyszeres kezelés hatására – mely egy angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlóból vagy angiotenzin-receptor blokkolóból (ARB) és egy béta-blokkolóból állt – javulást mutatott. A legtöbb olyan beteg, akinek kardiális tünetei voltak és a trasztuzumabkezeléstől igazoltan klinikai előnye származott, a kezelést további klinikai kardiális események kialakulása nélkül folytatta.

Metasztatikus emlőkarcinóma

A trasztuzumab és az antraciklinek nem adhatók egyidejűleg kombinációban a metastatikus emlőkarcinóma kezelése során.

A trasztuzumabkezeléssel összefüggő szív működési zavar kockázata azoknál a metastatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknél is fennáll, akik a trasztuzumabkezelést megelőzően kaptak antraciklint, bár a rizikó kisebb, mint a trasztuzumab és az antraciklinek egyidejű alkalmazása esetén.

Korai emlőkarcinóma

Korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél a szív működés vizsgálatát – a kezelés megkezdésekor végzett vizsgálattal megegyező módon – a kezelés során 3 havonta, illetve a kezelés befejezése után 6 havonta kell megismételni, a trasztuzumab utolsó adagjától számított 24 hónapon keresztül. Azoknál a betegeknél, akik antraciklin-tartalmú kemoterápiát kapnak, további ellenőrzés javasolt, amit évente kell elvégezni az utolsó trasztuzumabadagtól számított 5 éven át, illetve még tovább, amennyiben az LVEF folyamatos csökkenése figyelhető meg.

Azok a betegek, akiknek kórtörténetében myocardialis infarctus, gyógyszeres kezelést igénylő angina pectoris szerepel, ill. akiknek a vizsgálatba történő beválasztásukkor vagy azt megelőzően szívelégtelenségük (NYHA II–IV stádium), 55%-nál alacsonyabb LVEF-értékük, más típusú cardiomyopathiájuk, gyógyszeres kezelést igénylő szívritmuszavaruk, klinikailag jelentős szívbillentyű-betegségük, nem megfelelően beállított hypertensiójuk (szokásos gyógyszeres kezeléssel megfelelően beállított hypertensio esetén beválasztható) és haemodinamikai eltérést okozó pericardialis folyadékgyülemük volt, ki voltak zárva a trasztuzumab korai emlőkarcinómában végzett adjuváns és neoadjuváns pivotális vizsgálataiból, ezért a kezelés ilyen betegeknél nem ajánlható.

Adjuváns kezelés

A trasztuzumab és az antraciklinek nem adhatók egyidejűleg kombinációban az adjuváns kezelés során.

Korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél a tünetekkel járó és a tünetmentes kardiális eseménye nagyobb gyakoriságát figyelték meg, amikor a trasztuzumabot antraciklin tartalmú kemoterápia után adták, szemben az antraciklint nem tartalmazó, docetaxel és karboplatin sémákkal történő alkalmazással, és ezek kifejezettebbek voltak abban az esetben, ha a trasztuzumabot taxánokkal egyidejűleg alkalmazták, mint ha a trasztuzumabot a taxánokat követően adagolták. Az alkalmazott sémától függetlenül a legtöbb, tünetekkel járó kardiális esemény az első 18 hónapon belül alakult ki. A 3 elvégzett pivotális vizsgálat egyikében, melyben 5,5 éves medián időtartamú követési adatai álltak

rendelkezésre (BCIRG006), a tünetekkel járó kardiális vagy LVEF események kumulatív arányának folyamatos növekedését (legfeljebb 2,37%) figyelték meg azoknál a betegeknél, akiket egyidejűleg trasztuzumabbal és taxánnal kezeltek antraciklin terápiát követően, szemben a két komparátor karon tapasztalt közel 1%-kal (antraciklin plusz ciklofoszfamid, majd taxán, ill. taxán, karboplatin és trasztuzumab).

A kardiális események szempontjából azonosított rizikófaktorok a négy nagy adjuváns vizsgálatban a következők voltak: előrehaladott életkor (>50 év), alacsony LVEF (<55%) a vizsgálat megkezdésekor, a paklitaxel-kezelés megkezdése előtt vagy azt követően, az LVEF 10-15 százalékpontos csökkenése, valamint antihipertenzívumok korábbi vagy egyidejű alkalmazása. Azoknál a betegeknél, akik a trasztuzumabot az adjuváns kemoterápia befejezése után kapták, a kardiális diszfunkció kockázata összefüggést mutatott a trasztuzumabkezelés előtt kapott antraciklin magasabb kumulatív dóziséval, valamint a 25 kg/m²-t meghaladó testtömegindexszel (BMI).

Neoadjuváns-adjuváns kezelés

Korai emlőkarcinómában szenvedő és neoadjuváns-adjuváns kezelésre alkalmas betegeknél trasztuzumabot csak akkor szabad antraciklinekkel együtt alkalmazni, ha a beteg korábban nem kapott kemoterápiát, és ekkor is csak alacsony dózisu antraciklin-protokollok alkalmazhatók, azaz doxorubicin 180 mg/m² vagy epirubicin 360 mg/m² maximális kumulatív dózissal.

Amennyiben a betegek neoadjuváns kezelésként alacsony dózisu antraciklineket és trasztuzumabot kapott egyidejűleg és a teljes kezelést megkapta, a műtét után további citotoxikus kemoterápia nem adható. Ettől eltérő esetben a további citotoxikus kemoterápia szükségességéről az individuális tényezők alapján kell dönteni.

A trasztuzumab és alacsony dózisu antraciklin-protokollok egyidejű alkalmazásáról jelenleg a MO16432 vizsgálatra korlátozódnak a tapasztalatok.

Az MO16432 pivotális vizsgálatban a trasztuzumabot neoadjuváns kemoterápiával együtt adagolták, mely három ciklus doxorubicint (kumulatív adag 180 mg/m²) tartalmazott.

A tünetekkel járó szív működési zavar incidenciája 1,7 % volt a trasztuzumabkaron.

65 évnél idősebb betegekre vonatkozóan korlátozott a klinikai tapasztalat.

Infúziós reakciók és hiperszenzitivitás

A trasztuzumab infúzió következtében fellépő súlyos infúziós reakciókat jelentettek, amelyek közé a következők tartoztak: dyspnoe, hypotensio, sípoló légzés, hypertonia, bronchospasmus, supraventricularis tachyarrhythmia, csökkent oxigénszaturáció, anafilaxia, respiratorikus distressz, urticaria és angiooedema (lásd 4.8 pont). Az ilyen reakciók kialakulásának kockázata premedikáció alkalmazásával csökkenthető. Ezen események többsége az első infúzió elkezdésekor, vagy az azt követő 2,5 órán belül jelentkezik. Ha infúziós reakció jelentkezik, az infúziót abba kell hagyni, vagy az infúzió sebességét csökkenteni kell, és a beteget minden észlelt tünet megszűnéséig monitorozni kell (lásd 4.2 pont). Ezek a tünetek analgetikummal/antipiretikummal (pl. meperidin vagy paracetamol) vagy antihisztaminnal (pl. difenhidramin) kezelhetők. A betegek többségénél a tünetek megszűntek és tovább kapták a trasztuzumab infúziókat. A súlyos reakciókat sikeresen kezelték szupportív terápiával, pl. oxigénnel, béta-agonistákkal és kortikoszteroidokkal. Ritka esetben ezen reakciók klinikai lefolyása halálos kimenetellel végződhet. Azoknál a betegeknél, akiknek az előrehaladott rosszindulatú folyamat és egyéb betegségek következtében nyugalmi dyspnoéjuk van, fokozott lehet a fatális infúziós reakció veszélye. Ezeket a betegeket ezért nem szabad trasztuzumabbal kezelni (lásd 4.3 pont).

Kezdeti javulás után klinikai rosszabbodást és gyors klinikai romlással járó, késői reakciókat szintén jelentettek. A halál az infúzió után órákon vagy legfeljebb egy héten belül bekövetkezett. Nagyon ritkán a betegek az infúziós tünetek és a pulmonális tünetek jelentkezését több mint 6 órával a

trasztuzumab infúzió megkezdése után észlelték. A betegek figyelmét fel kell hívni a tünetek ilyen késői jelentkezésének lehetőségére, és figyelmeztetni kell őket, hogy forduljanak orvosukhoz, ha ezek a tünetek jelentkeznek.

Pulmonalis történések

Súlyos pulmonalis történéseket jelentettek a trasztuzumab alkalmazásával kapcsolatban a forgalomba hozatal után (lásd 4.8 pont). Ezek az események esetenként halálos kimenetelűek voltak. Ezen kívül intersticiális tüdőbetegség eseteiről, köztük tüdő infiltrátumok, akut respiratorikus distressz-szindróma, pneumonia, pneumonitis, pleurális folyadékgyülem, respiratorikus distressz, akut pulmonalis oedema, és légzési elégtelenség fellépéséről is beszámoltak. A kockázati tényezők között olyan korábban vagy egyidejűleg alkalmazott, más daganatellenes kezelések szerepelnek” amelyekről ismert, hogy összefüggésben állnak az intersticiális tüdőbetegséggel, így pl. taxánok, gemcitabin, vinorelbin és radioterápia. Ezek az események az infúzióval kapcsolatos reakció részeként is felléphetnek, de késve is jelentkezhetnek. Azoknál a betegeknél, akiknek az előrehaladott rosszindulatú folyamat és egyéb betegségek következtében nyugalmi dyspnoéjuk van, a pulmonalis történések fokozott veszélye állhat fenn. Ezeket a betegeket ezért nem szabad trasztuzumabbal kezelni (lásd 4.3 pont). Óvatosan kell eljárni pneumonitis esetén, különösen azoknál a betegeknél, akik egyidejű taxán-kezelésben is részesülnek.

Segédanyagok

Szorbittartalom

Ogivri 150 mg: A készítmény 115,2 mg szorbitot tartalmaz injekciós üvegenként.

Ogivri 420 mg: A készítmény 322,6 mg szorbitot tartalmaz injekciós üvegenként.

Örökletes fruktózinintoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható, kivéve ha feltétlenül szükséges. A gyógyszer alkalmazása előtt minden egyes beteg esetében meg kell ismerni a részletes kórtörténetet, különös tekintettel az örökletes fruktózinintolerancia tüneteinek jelentkezésére.

Nátrium

Ez a gyógyszerkészítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölesönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A klinikai vizsgálatokban a trasztuzumab és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek között klinikailag jelentős interakciókat nem figyeltek meg.

A trasztuzumab hatása más daganatellenes szerek farmakokinetikájára

HER2-pozitív metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő nőknél végzett BO15935 és M77004 vizsgálatból származó farmakokinetikai adatok szerint a paklitaxel és doxorubicin (illetve ezek fő metabolitjai, a 6- α -hidroxi-paklitaxel /POH/ és a doxorubicinol /DOL/) expozícióját nem befolyásolta a trasztuzumab jelenléte (8 mg/ttkg vagy 4 mg/ttkg intravénás telítő dózist követően 6 mg/ttkg 3 hetente egyszeri vagy 2 mg/ttkg hetente egyszeri intravénás adagolást tekintve). A trasztuzumab hatására azonban megnövekedhet az egyik doxorubicin-metabolit, a 7-dezoxi-13-dihidro-doxorubicin (D7D) teljes expozíciója. A D7D bioaktivitása valamint a D7D-szint emelkedésének klinikai jelentősége nem volt tisztázott.

HER2-pozitív metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő japán nőknél trasztuzumab (4 mg/ttkg intravénás telítő dózis, majd heti 2 mg/ttkg intravénásan) és docetaxellel (60 mg/m² intravénásan) végzett, JP16003 számú, egykarú vizsgálatból származó adatok szerint a trasztuzumab egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a docetaxel egyszeri dózisára jellemző farmakokinetikát. A JP19959 vizsgálat a BO18255 (ToGa) vizsgálat egyik alvizsgálata volt, amelyben a trasztuzumab kombinációban, illetve anélkül adott kapecitabin és ciszplatin farmakokinetikáját vizsgálták előrehaladott gyomorkarcinómában (AGC) szenvedő japán férfi- és nőbetegeknél. Ezen alvizsgálat eredményei szerint a kapecitabin bioaktív metabolitjainak (pl. 5-FU) expozícióját nem befolyásolta a

ciszplatin vagy a ciszplatin plusz trasztuzumab egyidejű alkalmazása. Magának a kapecitabinnak azonban megemelkedett a koncentrációja és megnövekedett a felezési ideje, ha trasztuzumabbal kombinációban alkalmazták. Az adatok arra is utalnak, hogy a ciszplatin farmakokinetikáját nem befolyásolja a kapecitabin, vagy a kapecitabin plusz trasztuzumab egyidejű alkalmazása.

HER2-pozitív metasztatikus vagy lokálisan előrehaladott inoperábilis emlőkarcinómában szenvedő betegekkel végzett H4613g/GO01305 vizsgálatból származó farmakokinetikai adatok azt mutatták, hogy a trasztuzumab nem befolyásolta a karboplatin farmakokinetikáját.

Daganatellenes szerek hatása a trasztuzumab farmakokinetikájára

Trasztuzumab monoterápia (4 mg/ttkg telítő dózis, majd heti 2 mg/ttkg intravénásan) szimulációs szérumkoncentrációit HER2 pozitív, metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő, japán nőknél ténylegesen mért vérszintekkel (JP16003 vizsgálat) összehasonlítva nem találtak bizonyítékot arra, hogy a docetaxel egyidejű alkalmazása hatással lenne a trasztuzumab farmakokinetikájára.

Trasztuzumabbal és paklitaxellel egyidejűleg kezelt betegeken végzett két fázis II. (BO15935 és M77004) és egy fázis III. (H0648g) vizsgálatból származó farmakokinetikai eredményeket összehasonlították két olyan fázis II. vizsgálat (W016229 és MO16982) farmakokinetikai eredményeivel, amelyekben a nőbetegek HER2-pozitív metasztatikus emlőkarcinóma kezelésére trasztuzumab monoterápiában részesültek. Az egyéni, illetve az átlagos legalacsonyabb trasztuzumab-koncentrációk vizsgálatonként és vizsgálatokon belül is változóak voltak, azonban a paklitaxel egyidejű alkalmazásának nem volt egyértelmű hatása a trasztuzumab farmakokinetikájára. A trasztuzumabbal, paklitaxellel és doxorubicinnel egyidejűleg kezelt, HER2-pozitív emlőkarcinómában szenvedő nőkkel végzett M77004 vizsgálatból származó, trasztuzumab farmakokinetikai adatainak összehasonlítása azokból a vizsgálatokból származó trasztuzumab farmakokinetikai adataival, amelyekben a trasztuzumabot monoterápiaként (H0649g) vagy antraciklinnel és ciklofoszfamiddal vagy paklitaxellel (H0648g vizsgálat) kombinálva adták, azt mutatta, hogy a doxorubicin és a paklitaxel nem befolyásolta a trasztuzumab farmakokinetikáját.

A H4613g/GO01305 vizsgálatból származó farmakokinetikai adatok arra utaltak, hogy a karboplatin nem befolyásolta a trasztuzumab farmakokinetikáját.

Az egyidejűleg alkalmazott anasztrozol nem befolyásolta a trasztuzumab farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nők figyelmét fel kell hívni arra, hogy a trasztuzumabkezelés alatt és a kezelés befejezését követően 7 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (lásd 5.2 pont).

Terhesség

Jávai makákó (Cynomolgus) majmokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a heti humán fenntartó adag (2 mg/ttkg intravénás trasztuzumab) 25-szörösét beadva nem észleltek fertilitási zavart vagy magzatkárosodást. A trasztuzumab bejutott a placentába a korai (20 – 50. gesztációs nap) és a késői (120 – 150. gesztációs nap) magzatfejlődési periódusban. Nem ismert, hogy a trasztuzumab befolyásolja-e a reprodukciós kapacitást. Minthogy az állatokon végzett reprodukciós vizsgálatok nem mindig vonatkoztathatók emberre, a trasztuzumabot nem szabad terhességben adni, csak ha az anyánál várható előny meghaladja a lehetséges magzati kockázatot.

A forgalomba hozatalt követő időszakban oligohydramnióval társuló, magzati renális fejlődési rendellenességek és/vagy funkciókárosodás eseteit jelentették trasztuzumabkezelésben részesülő terhes nőknél, melyek közül néhány a magzat halálos pulmonális hypoplasiájával társult. Azokat a nőket, akik teherbe estek, tájékoztatni kell a magzat károsodásának lehetőségéről. Ha terhes nő

trasztuzumabbal kezelnek, illetve ha egy beteg terhes lesz a trasztuzumabkezelés alatt vagy az utolsó trasztuzumab adag beadását követő 7 hónapon belül, a beteg multidiszciplináris orvoscsoport által történő, szoros monitorozása ajánlatos.

Szoptatás

Egy jávai makákó majmokkal végzett vizsgálatban azt állapították meg, hogy – a trasztuzumab heti 2 mg/ttkg-os intravénás fenntartó dózisének 25-szörösét a terhesség 120. és 150. napja között alkalmazva – a trasztuzumab átjutott az anyatejbe szülés után. A méhen belüli trasztuzumab-expozíció és a csecsemő majmok vérében lévő trasztuzumab semmiféle nemkívánatos hatást nem gyakorolt növekedésükre és fejlődésükre születésüktől 1 hónapos korukig. Nem tudjuk, hogy a trasztuzumab átjut-e a humán anyatejbe. Minthogy az IgG1 kiválasztódik a humán anyatejbe, és az esetleges veszélyek a csecsemőre nézve nem ismertek, a nőknek nem szabad szoptatniuk trasztuzumabkezelés ideje alatt és az utolsó adagot követő 7 hónap során.

Termékenység

Termékenységre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ogivri kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont). Az Ogivri-vel történő kezelés során szédülés és aluszékonyság fordulhat elő (lásd 4.8 pont). Azok a betegek, akik infúzió okozta tüneteket észlelnek (lásd 4.4 pont), a tünetek mérséklődéséig ne vezessenek, és ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A trasztuzumab (intravénás és szubkután gyógyszerforma) alkalmazása során eddig jelentett legsúlyosabb és/vagy gyakori mellékhatások között szerepelt szív működési zavar, az infúziós reakciók, haematotoxicitás (különösen neutropenia), a fertőzések és a pulmonális mellékhatások.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Ebben a részben a következő gyakorisági kategóriák kerültek alkalmazásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Az 1. táblázatban felsorolt mellékhatásokat az intravénás trasztuzumab önmagában történő vagy kemoterápiával kombinált alkalmazása során, a pivotális klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően jelentették.

Minden felsorolt mellékhatás a pivotális klinikai vizsgálatokban megfigyelt legmagasabb százalékérték szerint kerül feltüntetésre. Továbbá az 1. táblázat tartalmazza a forgalomba hozatal utáni időszakban jelentett mellékhatásokat is.

1. táblázat: A monoterápiaként vagy kemoterápiával kombinálva alkalmazott intravénás trasztuzumab kapcsán a pivotális klinikai vizsgálatokban (n = 8386) és a forgalomba hozatalt követően jelentett nemkívánatos hatások

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés	Nagyon gyakori
	Nasopharyngitis	Nagyon gyakori

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
	Neutropeniás sepsis	Gyakori
	Cystitis	Gyakori
	Influenza	Gyakori
	Sinusitis	Gyakori
	Bőrfertőzés	Gyakori
	Rhinitis	Gyakori
	Felső légúti fertőzés	Gyakori
	Húgyúti fertőzés	Gyakori
	Pharyngitis	Gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Malignus neoplasia progressziója	Nem ismert
	Neoplasia progressziója	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lázás neutropenia	Nagyon gyakori
	Anaemia	Nagyon gyakori
	Neutropenia	Nagyon gyakori
	Csökkent fehérvérsejtszám/leukopenia	Nagyon gyakori
	Thrombocytopenia	Nagyon gyakori
	Hypoprothrombinaemia	Nem ismert
	Immun thrombocytopenia	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység	Gyakori
	+Anafilaxiás reakció	Ritka
	+Anafilaxiás sokk	Ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Testtömegcsökkenés/Testtömegvesztés	Nagyon gyakori
	Anorexia	Nagyon gyakori
	Tumor lysis syndroma	Nem ismert
	Hyperkalaemia	Nem ismert
Pszichiátriai kórképek	Álmatlanság	Nagyon gyakori
	Szorongás	Gyakori
	Depresszió	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	¹ Tremor	Nagyon gyakori
	Szédülés	Nagyon gyakori
	Fejfájás	Nagyon gyakori
	Paraesthesia	Nagyon gyakori
	Dysgeusia	Nagyon gyakori
	Perifériás neuropathia	Gyakori
	Izom-hypertonia	Gyakori
	Aluszékonyság	Gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Conjunctivitis	Nagyon gyakori
	Fokozott könnyezés	Nagyon gyakori
	Szemszárazság	Gyakori
	Papilloedema	Nem ismert
	Retinabevérzés	Nem ismert
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Süketség	Nem gyakori

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	¹ Csökkent vérnyomás	Nagyon gyakori
	¹ Emelkedett vérnyomás	Nagyon gyakori
	¹ Szabálytalan szívverés	Nagyon gyakori
	¹ Pitvari flutter	Nagyon gyakori
	Csökkent ejekciós frakció*	Nagyon gyakori
	⁺ Szívelégtelenség (pangásos)	Gyakori
	⁺¹ Supraventricularis tachyarrhythmia	Gyakori
	Cardiomyopathia	Gyakori
	¹ Palpitáció	Gyakori
	Pericardialis folyadékgyülem	Nem gyakori
	Cardiogen sokk	Nem ismert
	Galoppitmus	Nem ismert
	Érbetegségek és tünetek	Kipirulás
⁺¹ Hypotensio		Gyakori
Vasodilatatio		Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	⁺ Dyspnoe	Nagyon gyakori
	Köhögés	Nagyon gyakori
	Epistaxis	Nagyon gyakori
	Rhinorrhoea	Nagyon gyakori
	⁺ Pneumonia	Gyakori
	Asthma	Gyakori
	Tüdőbetegség	Gyakori
	⁺ Pleuralis folyadékgyülem	Gyakori
	⁺¹ Ziháló légzés	Nem gyakori
	Pneumonitis	Nem gyakori
	⁺ Pulmonalis fibrosis	Nem ismert
	⁺ Respiratorikus distressz	Nem ismert
	⁺ Légzési elégtelenség	Nem ismert
	⁺ Tüdő infiltrátum	Nem ismert
	⁺ Akut tüdőödéma	Nem ismert
	⁺ Akut respiratorikus distressz-szindróma	Nem ismert
	⁺ Bronchospasmus	Nem ismert
	⁺ Hypoxia	Nem ismert
	⁺ Csökkent oxigén szaturáció	Nem ismert
	Gégeödéma	Nem ismert
Orthopnoe	Nem ismert	
Tüdőödéma	Nem ismert	
Interstitialis tüdőbetegség	Nem ismert	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori
	Hányás	Nagyon gyakori
	Hányinger	Nagyon gyakori
	¹ Ajakduzzadás	Nagyon gyakori
	Hasi fájdalom	Nagyon gyakori
	Dyspepsia	Nagyon gyakori

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
	Székrekedés	Nagyon gyakori
	Stomatitis	Nagyon gyakori
	Aranyeres csomók	Gyakori
	Szájszárazság	Gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hepatocellularis károsodás	Gyakori
	Hepatitis	Gyakori
	Nyomásérzékeny máj	Gyakori
	Sárgaság	Ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Erythema	Nagyon gyakori
	Kiütés	Nagyon gyakori
	¹ Arcduzzadás	Nagyon gyakori
	Alopecia	Nagyon gyakori
	Körömváltozás	Nagyon gyakori
	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia syndroma	Nagyon gyakori
	Acne	Gyakori
	Bőrszárazság	Gyakori
	Ecchymosis	Gyakori
	Hyperhidrosis	Gyakori
	Maculopapularis kiütés	Gyakori
	Pruritus	Gyakori
	Onychoclasia	Gyakori
	Dermatitis	Gyakori
	Urticaria	Nem gyakori
	Angiooedema	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia	Nagyon gyakori
	¹ Izomfeszülés	Nagyon gyakori
	Myalgia	Nagyon gyakori
	Arthritis	Gyakori
	Hátfájás	Gyakori
	Csontfájdalom	Gyakori
	Izomgörcsök	Gyakori
	Nyakfájás	Gyakori
	Végtagfájdalom	Gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Vese rendellenesség	Gyakori
	Membranosus glomerulonephritis	Nem ismert
	Glomerulonephropathia	Nem ismert
	Veseelégtelenség	Nem ismert
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek	Oligohydramnion	Nem ismert
	Renalis hypoplasia	Nem ismert
	Pulmonalis hypoplasia	Nem ismert
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Emlőgyulladás/mastitis	Gyakori
	Asthenia	Nagyon gyakori

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Mellkasi fájdalom	Nagyon gyakori
	Hidegrázás	Nagyon gyakori
	Fáradtság	Nagyon gyakori
	Influenzaszerű tünetek	Nagyon gyakori
	Infúziós reakciók	Nagyon gyakori
	Fájdalom	Nagyon gyakori
	Pyrexia	Nagyon gyakori
	Nyálkahártya-gyulladás	Nagyon gyakori
	Perifériás ödéma	Nagyon gyakori
	Rossz közérzet	Gyakori
	Oedema	Gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Véraláfutás	Gyakori

⁺ Olyan mellékhatásokat jelöl, amelyet halálos kimenetelűként is jelentettek.

¹ Olyan mellékhatásokat jelöl, amelyet nagyrészt infúziós reakciókkal összefüggésben jelentettek. Ezekre vonatkozóan specifikus százalékarányok nem állnak rendelkezésre.

* Antraciklineket követő kombinációs terápia során és taxánokkal kombinálva észlelték

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Kardiális diszfunkció

A pangásos szívelégtelenség (NYHA II-IV-es stádium) egy, a trasztuzumab alkalmazásával összefüggő, gyakori mellékhatás, melyek között halálos kimentelű is előfordult (lásd 4.4 pont). Trasztuzumabbal kezelt betegeknél a kardiális diszfunkció okozta olyan panaszokat és tüneteket figyeltek meg, mint pl. dyspnoe, orthopnoe, fokozott köhögés, tüdőödéma, S3 galoppitmus vagy csökkent kamrai ejekciós frakció (lásd 4.4 pont).

Három pivotális klinikai vizsgálatban, ahol adjuváns trasztuzumabot adtak kemoterápiával kombinálva, a 3/4-es fokozatú kardiális diszfunkció (különösen a tünetekkel járó pangásos szívelégtelenség) gyakorisága hasonló volt azoknál a betegeknél, akik csak kemoterápiát kaptak (tehát nem kaptak trasztuzumabot) és azoknál, akik trasztuzumabot egy taxánt követően kaptak (0,3-0,4%). Az arány azoknál a betegeknél volt a legmagasabb, akik trasztuzumabot és taxánt egyidejűleg kaptak (2,0%). Neoadjuváns kezelés esetén a trasztuzumab és alacsony dózisu antraciklin-protokollok egyidejű alkalmazásával jelenleg korlátozott a tapasztalat (lásd 4.4 pont).

Ha az intravénás trasztuzumabot az adjuváns kemoterápia befejezését követően adták, 12 hónapos medián követési idő után NYHA III-IV-es stádiumú szívelégtelenséget tapasztaltak a betegek 0,6%-ánál az egy éves kezelési karon. A BO16348 vizsgálatban, 8 éves medián időtartamú követés után a súlyos pangásos szívelégtelenség (NYHA III-IV-es stádium) gyakorisága az 1 éves trasztuzumabkezelési karon 0,8%, míg az enyhe tüneteket okozó vagy tünetekkel nem járó balkamrai diszfunkció aránya 4,6% volt.

A súlyos pangásos szívelégtelenség a trasztuzumabkezelésben részesülő betegek 71,4%-ánál volt egyértelműen reverzibilis (a reverzibilitás definíció szerint az esemény után legalább két, egymást követő alkalommal mért 50%-os vagy azt meghaladó LVEF értéket jelentett). Az enyhe tüneteket okozó vagy tünetekkel nem járó balkamrai diszfunkció a betegek 79,5%-ánál bizonyult reverzibilisnek.

A kardiális diszfunkcióval összefüggő események mintegy 17%-a következett be a trasztuzumabkezelés befejezése után.

A metasztatikus emlőrákban szenvedő betegeken elvégzett pivotális vizsgálatokban intravénás trasztuzumab és paklitaxel kombináció alkalmazásakor a kardiális diszfunkció incidenciája 9% és 12%

között változott, míg csak paklitaxel adásakor az incidencia 1% – 4% között volt. Monoterápiában az arány 6% – 9% volt. A kardiális diszfunkció legmagasabb arányát azoknál a betegeknél észlelték, akik a trasztuzumabot antraciklinnel/ciklofoszfamiddal együtt kapták (27%), mely jelentősen magasabb volt mint csak az antraciklin/ciklofoszfamid alkalmazásakor (7% – 10%). Egy ezt követő vizsgálatban, ahol a kardiális funkciót prospektíven monitorozták, a tünetekkel járó pangásos szívelégtelenség incidenciája 2,2% volt a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknél, szemben a csak docetaxellel kezelt betegeknél tapasztalt 0%-kal. A legtöbb betegnél (79%), akiknél kardiális diszfunkció jelentkezett ezekben a vizsgálatokban, a pangásos szívelégtelenség standard terápiáját követően javulást figyeltek meg.

Infúziós reakciók, allergia-szerű reakciók és túlérzékenység

Metasztatikus betegség kezelésekor a becslések szerint a trasztuzumabbal kezelt betegek körülbelül 40%-a tapasztal valamilyen, infúzióval összefüggő reakciót. Azonban az infúziós reakciók nagy része enyhe vagy közepes intenzitású (NCI-CTC skála rendszer), és a kezelés korai szakaszában szokott előfordulni, pl. az első, második és harmadik infúzió alatt, és kevésbé gyakori a további infúziók során. Az infúziós reakciók: hidegrázás, láz, nehézlégzés, hypotensio, sípoló légzés, bronchospasmus, tachycardia, csökkent oxigén-szaturáció, respiratorikus distressz, bőrkiütés, hányinger, hányás és fejfájás (lásd 4.4 pont). Az infúziós reakciók aránya (valamennyi súlyossági fokozatot beleértve) eltérő volt az egyes vizsgálatokban az indikációtól, az adatgyűjtés módszerétől, ill. attól függően, hogy a trasztuzumabot kemoterápiával együtt vagy monoterápiaként adták.

Súlyos anafilaxiás reakció, amely azonnali további beavatkozást igényel, általában a trasztuzumab első vagy második infúziója alatt történik (lásd 4.4 pont), melyek között halálos kimentelű is előfordult.

Anaphylactoid reakciót izolált esetekben figyeltek meg.

Haematotoxicitás

Lázás neutropenia, leukopenia, anaemia, thrombocytopenia és neutropenia nagyon gyakran fordult elő. A hypoprothrombinaemia előfordulásának gyakorisága nem ismert. A neutropenia kialakulásának kockázata kissé magasabb lehet, amikor a trasztuzumabot docetaxellel kombinálva, antraciklin terápiát követően alkalmazzák.

Pulmonalis események

A trasztuzumab alkalmazásával összefüggésben súlyos pulmonalis mellékhatások fordulnak elő, melyek között halálos kimenetelű eset is előfordult. Ilyenek többek között, de nem kizárólagosan: pulmonalis infiltrátumok, akut respiratorikus distressz szindróma, pneumonia, pneumonitis, pleurális folyadékgyülem, respiratorikus distressz, akut pulmonalis oedema és légzési elégtelenség (lásd 4.4 pont).

Az EU kockázatkezelési tervben szereplő, kockázat-minimalizálásra irányuló intézkedések részletei a Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések pontban (4.4 pont) található.

Immunogenitás

A korai emlőkarcinóma neoadjuváns-adjuváns vizsgálatában (BO22227) 70 hónapot meghaladó medián követési időnél az intravénás trasztuzumabbal kezelt betegek 10,1%-ánál (30/296) jelentek meg trasztuzumab-ellenes antitestek. Az intravénás trasztuzumabkaron 30 beteg közül 2-nél mutattak ki a kezelés megkezdése után vett mintákból neutralizáló trasztuzumab-ellenes antitesteket.

Ezen antitestek klinikai jelentősége nem ismert. A trasztuzumab-ellenes antitestek megjelenése nem volt hatással az intravénás trasztuzumab farmakokinetikájára, hatásosságára (a patológiai teljes válasz [pCR] alapján meghatározva), az eseménymentes túlélésre [EFS]) és a biztonságosságára (az alkalmazás során fellépő reakciók alapján meghatározva).

Nem állnak rendelkezésre a trasztuzumabra vonatkozó immunogenitási adatok gyomorkarcinómában.

Intravénás trasztuzumabkezelésről a szubkután trasztuzumab kezelésre, illetve fordítva történő átváltás.

A trasztuzumab intravénás és a trasztuzumab szubkután formája közötti átváltást az MO22982 vizsgálatban tanulmányozták, melynek elsődleges célja annak értékelése volt, hogy a betegek a trasztuzumab intravénás vagy szubkután adagolási formáját részesítik-e előnyben. Ebben a vizsgálatban két csoportot (egy csoportban az injekciós üvegben lévő szubkután formát használták és egyben pedig szubkután formát adagolórendszerben) tanulmányoztak két-karú, keresztezett elrendezésben, melyben 488 beteget a két különböző, háromhetenkénti trasztuzumabkezelési sémára randomizáltak (iv. [1-4 ciklus] → sc. [5-8 ciklus], vagy sc. [1-4 ciklus] → iv. [5-8 ciklus]). A betegek vagy részesültek megelőző intravénás trasztuzumabkezelésben (20,3%), vagy nem részesültek korábban intravénás trasztuzumabkezelésben (79,7%). Az iv. → sc. kezelési séma esetén (a sc. injekciós üveget és a sc. adagolórendszert alkalmazó csoportok együttvéve) a nemkívánatos események aránya (minden fokozat) a váltás előtt (1-4. ciklus) 53,8%, illetve a váltás után (5-8. ciklus) 56,4% volt; a sc. → iv. kezelési séma esetén (a sc. injekciós üveget és a sc. adagolórendszert alkalmazó csoportok együttvéve) a nemkívánatos események aránya (minden fokozat) a váltás előtt (1-4. ciklus) 65,4%, illetve a váltás után (5-8. ciklus) 48,7% volt. A súlyos nemkívánatos események, 3-as súlyossági fokozatú nemkívánatos események és a kezelés befejezéséhez vezető nemkívánatos események aránya a váltás előtt (1-4. ciklus) alacsony (<5%) volt, és hasonlónak bizonyult a váltás utáni (5-8. ciklus) arányokhoz. 4-es és 5-ös súlyossági fokozatú nemkívánatos eseményt nem jelentettek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A humán klinikai vizsgálatokban nem fordult elő túlادagolás. 10 mg/ttkg-nál nagyobb trasztuzumabadagot önmagában nem adtak a klinikai vizsgálatokban; Egy metasztatikus gyomorkarcinómás betegeken végzett klinikai vizsgálatban a 8 mg/kg telítő adagot követően a háromhetenkénti 10 mg/ttkg fenntartó adagot tanulmányozták. Eddig az adagig a betegek a gyógyszert jól tolerálták.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek, ATC kód: L01XC03

Az Ogivri hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

A trasztuzumab rekombináns, humanizált IgG1 monoclonalis antitest a kettes típusú humán epidermális növekedési faktor receptor (HER2) ellen. A HER2 fokozott expressziója a primer emlőkarcinómák 20 – 30%-ában figyelhető meg. A gyomorkarcinómában a HER2-pozitivitás arányának immunohisztokémiai módszerrel (IHC) és fluoreszcens *in situ* hibridizációval (FISH) vagy kromogén *in situ* hibridizációval (CISH) történő vizsgálatai azt mutatták, hogy a HER2-pozitivitás aránya széles tartományban, IHC esetén 6,8% és 34% között és FISH esetén 7,1% és 42,6% között változik. A vizsgálatok azt mutatják, hogy a fokozott HER2-expressziót mutató emlőkarcinómás betegek betegségmentes túlélése rövidebb, mint azoké a betegeké, akiknek tumora nem mutat fokozott HER2-expressziót. A receptor extracelluláris domainje (ECD, p105) leválhat és bejut a véráramba, és mérhető a szérumban mintákban.

Hatásmechanizmus

A trastuzumab nagy affinitással és specificitással kötődik a szub-domain IV-hez, a HER2 extracelluláris domain egyik juxta-membrán régiójához. A trastuzumab kötődése a HER2-höz gátolja a ligand-független HER2 jelátvitelt, és megakadályozza extracelluláris domainjének proteolitikus leválását, ami a HER2 egyik aktivációs mechanizmusa. Ennek eredményeképpen a trastuzumab mind *in vitro* vizsgálatokban, mind állatokban gátolta a HER2-t fokozottan expresszáló humán tumorsejtek proliferációját. A trastuzumab ezen kívül az antitest-függő, sejt-mediált citotoxicitás (ADCC, antibody dependent cell-mediated cytotoxicity) hatékony mediátora. *In vitro*, a trastuzumab által mediált ADCC elsősorban a HER2-t fokozottan expresszáló daganatos sejtekben hatott, azokkal a daganatos sejtekkel összevetve, melyek fokozott HER2-expressziót nem mutattak.

A fokozott HER2-expresszió vagy HER2 génamplifikáció kimutatása

A fokozott HER2-expresszió vagy HER2 génamplifikáció kimutatása emlőkarcinómában

A trastuzumab csak olyan betegeknek adható, akik tumora egy pontos és validált vizsgálati módszerrel meghatározva, fokozott HER2-expressziót vagy HER2 génamplifikációt mutat. A fokozott HER2-expressziót fixált tumor blokkok immunohisztokémiai (IHC) vizsgálatával kell kimutatni (lásd 4.4 pont). A HER2 génamplifikációt fixált tumorblokkok fluoreszcens *in situ* hibridizációs (FISH) vagy kromogén *in situ* hibridizációs (CISH) vizsgálata alapján kell megállapítani. Ogivri-kezelést azok a betegek kaphatnak, akiknek tumora IHC módszerrel meghatározva háromkeresztes (3+) intenzitású fokozott HER2-expressziót mutat, vagy akiknél a FISH vagy CISH vizsgálat eredménye pozitív.

Annak érdekében, hogy az eredmények pontosak és reprodukálhatók legyenek, a vizsgálatot olyan speciális laboratóriumban kell elvégezni, ahol a vizsgálati eljárások validálása biztosított.

Az IHC festődési minták értékelésére ajánlott pontozó skála a 2. táblázatban található:

2. táblázat: Ajánlott pontozó skála az IHC festődési minták értékeléséhez

Pontszám	A festődés jellege	Fokozott HER2-expresszió értékelése
0	Nem látható festődés vagy membránfestődés a tumorsejtek <10%-ánál látható	Negatív
1+	Halvány, alig észlelhető membránfestődés látható a tumorsejtek >10%-ánál. A sejtek membránjának csak egy része festődik.	Negatív
2+	Gyenge-közepes körkörös membránfestődés látható a tumorsejtek >10%-ánál.	Kérdéses
3+	Erős, körkörös membránfestődés látható a tumorsejtek >10%-ánál.	Pozitív

Általánosságban a FISH-t akkor tekintik pozitívnak, ha a HER2 génkópia-szám aránya a 17-es kromoszómán található kópiák számához viszonyítva tumorsejtenként kettő vagy annál több, vagy ha 17-es kromoszóma kontrollt nem használnak, tumorsejtenként több mint 4 HER2 génkópia látható.

Általánosságban a CISH-t akkor tekintik pozitívnak, ha a tumorsejtek több mint 50%-ában a HER2 génkópia-száma sejtmagonként meghaladja az 5-öt.

A vizsgálatok elvégzésére és értékelésére vonatkozó összes előírást a validált FISH és CISH diagnosztikumok tájékoztatója tartalmazza. A HER2 tesztelésre vonatkozó hivatalos ajánlások is alkalmazhatók.

Bármely más HER2 protein vagy gén expressziójának vizsgálatára alkalmazható módszer esetében, a vizsgálatok csak olyan laboratóriumban végezhetők el, ahol az aktuális tudományos ismereteknek megfelelő, validált módszereket alkalmaznak. Ezeknek a módszereknek kellően precíznek és

pontosnak kell lenniük a fokozott HER2-expresszió kimutatásához és alkalmasnak kell lenniük a közepesen (megfelel a 2+) ill. erősen (megfelel a 3+) fokozott HER2-expresszió megkülönböztetésére.

Fokozott HER2-expresszió vagy HER2 génamplifikáció kimutatása gyomorkarcinómában

A fokozott HER2-expresszió vagy HER2 génamplifikáció kimutatásához kizárólag pontos és validált módszereket szabad alkalmazni. Első vizsgálati módszerként az immunhisztokémia (IHC) javasolt, ill. amennyiben a HER2 génamplifikáció státusz ismeretére is szükség van, akkor ezüst kiváláson alapuló *in situ* hibridizációt (SISH, silver-enhanced *in situ* hybridization) vagy FISH módszert kell alkalmazni. Ugyanakkor a SISH módszer a tumor hisztológia és morfológia párhuzamos értékelésére is alkalmazható. A vizsgálati módszerek validálása, valamint a pontos és reprodukálható eredmények nyérése érdekében a HER2 vizsgálatokat képzett személyzettel működő laboratóriumban kell végezni. A mérések kivitelezéséhez és az eredmények értelmezéséhez szükséges teljes útmutató a HER2-tesztekhez mellékelt tájékoztatóban található.

A ToGA (BO18255) vizsgálatba azokat a betegeket válogatták be, akiknek a daganatát az IHC3+ vagy FISH pozitívitás alapján HER2 pozitívnak határozták meg. A klinikai vizsgálat eredményei alapján az előnyös hatások azokra a betegekre korlátozódtak, akiknek a tumora a legmagasabb szintű, fokozott HER2 fehérje expressziót mutatta, amely IHC módszerrel meghatározva 3+ intenzitású vagy IHC módszerrel meghatározva 2+ intenzitású, és pozitív FISH eredményt mutat.

Egy módszer-összehasonlító vizsgálatban (D008548 vizsgálat) a HER2 génamplifikáció kimutatására alkalmazott SISH és FISH módszerek nagyfokú konkordanciáját (>95%) figyelték meg gyomorkarcinómás betegeknél. A fokozott HER2-expressziót fixált tumor blokkok immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatával kell kimutatni; a HER2 génamplifikációt fixált tumor blokkok *in situ* hibridizációjával, SISH vagy FISH vizsgálatával kell kimutatni.

Az IHC festődési minták értékelésére ajánlott pontozó skála a 3. táblázatban található:

3. táblázat: Ajánlott pontozó skála az ICH festődési minták értékeléséhez gyomorkarcinómában

Pontszám	Műtéti preparátum – a festődés jellege	Biopsziás minta – a festődés jellege	Fokozott HER2-expresszió értékelése
0	Nincs festődés vagy a tumorsejtek kevesebb mint 10%-ánál van membránfestődés	Nincs festődés, illetve nincs membránfestődés egyetlen tumorsejtben sem	Negatív
1+	A tumorsejtek legalább 10%-ánál halvány/alig észrevehető membránfestődés; a sejtek festődése csak a membránjuk egy részén történik meg	Tumorsejt-csoportok halvány vagy alig észrevehető membránfestődése az érintett tumorsejtek százalékos arányától függetlenül	Negatív
2+	Enyhe-közepes fokú körkörös, bazolaterális vagy laterális membránfestődés a tumorsejtek legalább 10%-ánál	Tumorsejt-csoportok enyhe-közepes fokú körkörös, bazolaterális vagy laterális membránfestődése az érintett tumorsejtek százalékos arányától függetlenül	Kérdéses
3+	Erős körkörös, bazolaterális vagy laterális membránfestődés a tumorsejtek legalább 10%-ánál	Tumorsejt-csoportok erős, körkörös, bazolaterális vagy laterális membránfestődése az érintett tumorsejtek százalékos arányától függetlenül	Pozitív

Általánosságban a SISH-t vagy FISH-t akkor tekintik pozitívnak, ha a HER2 gének kópia-szám aránya a 17-es kromoszómán található kópiák számához viszonyítva tumorsejtenként nagyobb vagy egyenlő 2-vel.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Metasztatikus emlőkarcinóma

A klinikai vizsgálatokban a trastuzumabot monoterápiaként olyan metastatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknek adták, akiknek tumora fokozott a HER2-expressziót mutatott, és akiknél a metastatikus betegségre adott egy vagy több kemoterápiás rezsim nem bizonyult eredményesnek (trastuzumab önmagában).

A trastuzumabot paklitaxellel vagy docetaxellel kombinálva is alkalmazták olyan betegeknél, akik metastatikus betegségük kezelésére előzőleg nem kaptak kemoterápiát. Azok a betegek, akiket korábban antraciklin-alapú, adjuváns kemoterápiával kezeltek, paklitaxelt (175 mg/m², 3 óra alatt infundálva) kaptak trastuzumabbal vagy anélkül. A docetaxel pivotál vizsgálatában, ahol a docetaxelt önmagában vagy trastuzumabbal kombinálva adagolták (100 mg/m², 1 óra alatt infundálva), a betegek 60%-a kapott előzőleg antraciklin-alapú adjuváns kemoterápiát. A betegeket a betegség progressziójáig kezelték trastuzumabbal.

A trastuzumab-paklitaxel kombináció hatásosságát nem vizsgálták olyan betegeknél, akik előzetesen nem kaptak adjuváns antraciklin kezelést. A trastuzumab-docetaxel kombináció azonban hatásosnak bizonyult, akár kaptak a betegek előzetes adjuváns antraciklin-kezelést, akár nem.

A HER2 fokozott expressziójának megítélésére alkalmazott teszt, mellyel a betegek bevonhatóságát határozták meg a trastuzumab monoterápiát és trastuzumab-paklitaxel kombinációs terápiát értékelő pivotális klinikai vizsgálatokba, az emlőtumorokból származó fixált anyag immunhisztokémiai festése volt, amely során egér eredetű monoklonális antitesteket, CB11-et és 4D5-öt használtak. A szöveteket formalinban vagy Bouin-féle oldatban fixálták. Ebben a központi laboratóriumban végzett klinikai vizsgálati elemzésben egy 0-tól 3+-ig terjedő skálát használtak. A vizsgálatba azokat a betegeket vonták be, akiknek mintája 2+ vagy 3+ festődést mutatott; 0 és 1+ festődés esetén a betegeket kizárták a vizsgálatból. A bevont betegek több mint 70%-a mutatott háromkeresztes, fokozott expressziót. Az adatok arra utalnak, hogy a kedvező hatás mértéke nagyobb volt a fokozott HER2-expressziót nagyobb mértéken (3+) mutató betegeknél.

A docetaxel pivotál vizsgálatában, ahol önmagában vagy trastuzumabbal kombinálva alkalmazták a docetaxelt, a HER2 pozitivitás meghatározására alkalmazott fő kimutatási módszer az immunhisztokémia volt. A betegek kis hányadánál alkalmazták erre a célra a fluoreszcencia *in-situ* hibridizációt (FISH). Ebben a vizsgálatban a bevont betegek 87%-ának volt a betegsége IHC3+ és a bevont betegek 95%-ának volt a betegsége IHC3+ és/vagy FISH-pozitív.

Hetente történő adagolás metasztatikus emlőkarcinómában

A monoterápia és kombinációs terápia vizsgálatok hatásosságai eredményeit a 4. táblázat foglalja össze:

4. táblázat: Monoterápiás és kombinációs vizsgálatok hatásossági eredményei

Paraméter	Monoterápia	Kombinációs terápia			
	Trasztuzumab ¹ N = 172	Trasztuzumab és paklitaxel ² N = 68	Paklitaxel ² N = 77	Trasztuzumab és docetaxel ³ N = 92	Docetaxel ³ N = 94
Válaszarány (95%-os CI)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
A válasz időtartamának medián értéke (hónapok) (95%-os 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)
Medián TTP (hónapok) (95%-os 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)
Medián túlélés (hónapok) (95%-os CI)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

TTP = time to progression (a progresszióig eltelt idő), „ne”:nem értékelhető vagy még nem érték el.

¹ H0649g vizsgálat: IHC3+ betegcsoport

² H0648g vizsgálat: IHC3+ betegcsoport

³ M77001 vizsgálat: Teljes analíziscsoport („intent-to-treat”), 24 hónapos eredmények

Trasztuzumab és anasztrozol kombinációs kezelés

A trasztuzumab plusz anasztrozol kombinációt metasztatikus emlőkarcinóma elsővonalbeli kezelésére HER2-t fokozottan expresszáló, hormonreceptor (azaz ösztrogénreceptor [ER] és/vagy progesteronreceptor [PR]) pozitív, posztmenopauzás betegeknél vizsgálták. A progressziómentes túlélés időtartama kétszeresére nőtt a trasztuzumab plusz anasztrozol kombinációval kezelt csoportban a csak anasztrozollal kezelt csoporthoz képest (4,8 hónap szemben a 2,4 hónappal). A többi paramétert tekintve a kombináció alkalmazásakor a következők esetében tapasztaltak javulást: teljes válasz (16,5% szemben a 6,7%-kal), klinikai haszonráta (42,7% szemben a 27,9%-kal), progresszióig eltelt idő (4,8 hónap szemben a 2,4 hónappal). A válaszadásig eltelt idő és a válasz időtartama tekintetében nem volt különbség a vizsgálati karok között. A medián teljes túlélés 4,6 hónappal nőtt a kombinációs csoportban. A különbség nem volt statisztikailag szignifikáns, mégis a csak anasztrozollal kezelt csoportból a betegek több mint felét trasztuzumabtartalmú kezelésre állították át a betegség progressziója után.

3 hetente történő adagolás metasztatikus emlőkarcinómában

A nem összehasonlító monoterápiás és kombinációs vizsgálatok hatásossági eredményeit az 5.

Táblázat foglalja össze:

5. táblázat: Nem összehasonlító monoterápiás és kombinációs vizsgálatok hatásossági eredményei

Paraméter	Monoterápia		Kombinációs terápia	
	Trasztuzumab ¹ N = 105	Trasztuzumab ² N = 72	Trasztuzumab és paklitaxel ³ N = 32	Trasztuzumab és docetaxel ⁴ N = 110
Válaszarány (95%-os CI)	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)
A válasz időtartamának medián értéke (hónapok) (tartomány)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Medián TTP (hónapok) (95%- os CI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Medián túlélés (hónapok) (95%- os CI)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP = time to progression (a progresszióig eltelt idő), „ne”:nem értékelhető vagy még nem érték el.

¹ WO16229 vizsgálat: telítő adag 8 mg/ttkg, majd 6 mg/ttkg 3 hetente adagolva

² MO16982 vizsgálat: telítő adag 6 mg/ttkg 3 hétig hetente, majd 6 mg/ttkg 3 hetente adagolva

³ BO15935 vizsgálat

⁴ MO16419 vizsgálat

A progresszió helyei

A májban történő progresszió gyakorisága szignifikánsan csökkent a trasztuzumab és paklitaxel kombinációval kezelt betegeknél, a csak paklitaxellel kezelt betegekhez képest (21,8% szemben a 45,7%-kal; $p = 0,004$). A központi idegrendszerben történő progresszió gyakoribb volt a trasztuzumab plusz paklitaxel kezelésben részesülő betegeknél, mint a csak paklitaxellel kezelt csoportban (12,6% szemben az 6,5%-kal; $p = 0,377$).

Korai emlőkarcinóma (adjuváns kezelés)

A korai emlőkarcinóma definíció szerint: nem-metasztatikus, primer, invazív emlőkarcinóma.

Adjuváns kezelés tekintetében a trasztuzumabot 4 nagy, multicentrikus, randomizált vizsgálatban tanulmányozták.

- A BO16348 vizsgálatot arra tervezték, hogy összehasonlítsák a trasztuzumabbal egy ill. két éven keresztül háromhétenként kezelt és a csak obszervációban részesülő HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő betegeket, a műtétet, meghatározott kemoterápiát és radioterápiát követően (amennyiben ez szükséges). Továbbá összehasonlították a kétéves trasztuzumabkezelést az egyéves trasztuzumabkezeléssel. A trasztuzumabkezelésben részesülő betegek 8 mg/ttkg-os telítő adagot, majd ezt követően 3 hetente 6 mg/ttkg fenntartó adagot kaptak egy vagy két éven át.
- Az összevont analízis alapjait képező NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálatok célja az AC kemoterápiát követő paklitaxellel kombinált trasztuzumabkezelés klinikai hasznának vizsgálata volt. Az NCCTG N9831 vizsgálatban továbbá az AC→P kemoterápiához szekvenciálisan hozzáadott trasztuzumab hatását is vizsgálták a műtétet követően HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél.

- A BCIRG 006 vizsgálat célja a trastuzumab-kezelés docetaxellel való kombinálásának tanulmányozása volt, vagy AC kemoterápiát követően vagy docetaxellel és karboplatinnal kombinációban műtéten átesett, HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél.

A korai emlőkarcinóma kritériumai a HERA-vizsgálatban a következőkre korlátozódtak: operábilis, primer, invazív emlő adenokarcinóma, pozitív hónalji nyirokcsomó státusszal vagy negatív hónalji nyirokcsomó státusszal, ha a tumor átmérője legalább 1 cm.

Az NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálatok összevont analizisében a korai emlőkarcinóma kritériuma a magas kockázatú, operábilis emlőkarcinóma volt, definíció szerint: HER2-pozitív, pozitív hónalji nyirokcsomó státusszal vagy HER2-pozitív, negatív hónalji nyirokcsomó státusszal, de magas kockázatra utaló jellemzőkkel (tumorméret >1 cm és ER negatív vagy tumorméret >2 cm, hormonstátusztól függetlenül).

A BCIRG 006 vizsgálatban a HER2 pozitív korai emlőkarcinóma kritériumai a következők voltak: nyirokcsomó pozitív vagy magas kockázatú, nyirokcsomó-negatív betegek a nyirokcsomók érintettsége nélkül (pN0) valamint a következők közül legalább egy jellemző: 2 cm-nél nagyobb tumor, ösztrogénreceptor- és progesteronreceptor-negativitás, szövettani és/vagy nukleáris 2-3-as fokozat vagy 35 évnél fiatalabb életkor.

A BO16348 vizsgálat hatásossági eredményeit 12 hónapos* ill. 8 éves** medián követés után a 6. táblázat foglalja össze:

6. táblázat: A BO16348 vizsgálat hatásossági eredményei

Paraméter	Medián követési idő 12 hónap*		Medián követési idő 8 év**	
	Obszerváció N = 1693	Trasztuzumab 1 év N = 1693	Obszerváció N = 1697***	Trasztuzumab 1 év N = 1702***
Betegségmentes túlélés				
– Eseményt mutató betegek száma	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
– Eseményt nem mutató betegek száma	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
p-érték vs. obszerváció	<0,0001		<0,0001	
Relatív hazard vs. obszerváció	0,54		0,76	
Visszaesésmentes túlélés				
– Eseményt mutató betegek száma	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
– Eseményt nem mutató betegek száma	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
p-érték vs. obszerváció	<0,0001		<0,0001	
Relatív hazard vs. obszerváció	0,51		0,73	
Távoli betegségmentes túlélés				
– Eseményt mutató betegek száma	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
– Eseményt nem mutató betegek száma	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
p-érték vs. obszerváció	<0,0001		<0,0001	
Relatív hazard vs. obszerváció	0,50		0,76	
Teljes túlélés (halál)				
– Eseményt mutató betegek száma	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
– Eseményt nem mutató betegek száma	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
p-érték vs. obszerváció	0,24		0,0005	
Relatív hazard vs. obszerváció	0,75		0,76	

* Az 1 éves betegségmentes túlélés vs. obszerváció elsődleges végpont elérte az előre meghatározott statisztikai határt.

** Végso analízis (beleszámítva az obszervációs kar betegeinek azt az 52%-át, akik átkerültek a trasztuzumabkarra).

*** A teljes betegszám tekintetében eltérés figyelhető meg azon kisszámú beteg miatt, akiket a 12 hónapos medián utánkövetéses analízis adatzárásának időpontja (cut-off date) után randomizáltak.

Az interim hatásossági elemzés hatásossági eredményei elérték a protokollban az 1 éves trasztuzumabkezelés vs. obszerváció összehasonlítása tekintetében előre meghatározott statisztikai határt. 12 hónapos medián követési idő után a betegségmentes túlélés relatív hazardja 0,54 volt (95%-os CI 0,44, 0,67), ami a trasztuzumabcsoporthoz abszolút előnyként mutatkozik meg a 2 éves betegségmentes túlélési arány 7,6 százalékpontos növekedésében (85,8% vs 78,2%).

8 éves medián követési idő után került sor a végső analízisre, ami azt mutatta, hogy az 1 éves trasztuzumabkezelés a csak obszervációs gondozással összevetve 24%-os kockázatsökkenést eredményez (relatív hazard = 0,76, 95%-os CI 0,67, 0,86). Ez az 1 éves trasztuzumabkezelés javára abszolút előnyként mutatkozik meg a 8 éves betegségmentes túlélési arány 6,4 százalékpontos növekedésében.

Ebben a végső elemzésben a trasztuzumabkezelés 2 évre történő meghosszabbítása nem eredményezett további előnyöket az 1 éves kezeléshez képest [a betegségmentes túlélés relatív hazardja a beválasztás szerinti populációban 2 éves kezelés vs 1 éves kezelés esetén = 0,99 (95%-os CI: 0,87, 1,13), p-érték = 0,90, ill. a teljes túlélés relatív hazardja = 0,98 (0,83, 1,15); p-érték = 0,78]. A tünetekkel nem járó kardiális diszfunkció aránya magasabb volt a 2 éves kezelési karon (8,1% versus 4,6% az 1 éves kezelési karon). A 2 éves kezelési karon több beteg tapasztalt legalább egy, 3-as vagy 4-es súlyossági fokozatú nemkívánatos eseményt (20,4%), mint az 1 éves kezelési karon (16,3%).

Az NSABP B-31 és az NCCTG N9831 vizsgálatban a trasztuzumabot paklitaxellel kombinálva, AC kemoterápiát követően adagolták.

A doxorubicint és a ciklofoszfamidot egyidejűleg a következők szerint adagolták:

- doxorubicin intravénás lökés formájában, 60 mg/m², 3 hetente adagolva 4 cikluson át.
- intravénás ciklofoszfamid, 600 mg/m² 30 percen át, 3 hetente adagolva 4 cikluson át.

A paklitaxelt trasztuzumabbal kombinálva az alábbiak szerint adagolták:

- intravénás paklitaxel – 80 mg/m² folyamatos intravénás infúzióban, hetente adagolva 12héten keresztül

vagy:

- intravénás paklitaxel – 175 mg/m² folyamatos intravénás infúzióban, 3 hetente adagolva 4 cikluson keresztül (mindegyik ciklus első napján)

Az NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálat összevont elemzésének hatásossági eredményeit a betegségmentes túlélés (DFS)* végső analízisekor a 7. táblázat foglalja össze. A medián követési idő 1,8 év volt az AC→P karon és 2,0 év az AC→PH kar betegeinél.

7. táblázat: Az NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálat összevont elemzésének hatásossági eredményei a betegségmentes túlélés (DFS) végső analízisekor*:

Paraméter	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Relatív hazard vs. AC→P (95%-os CI) p-érték
Betegségmentes túlélés Eseményt mutató betegek száma (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Távoli kiújulás Eseményt mutató betegek száma	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Halál (teljes túlélés [OS] esemény): Eseményt mutató betegek száma	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014**

A: doxorubicin; C: ciklofoszfamid; P: paklitaxel; H: trasztuzumab

* 1,8 éves medián követés az AC→P karon lévő betegek esetén és 2,0 év az AC→PH karon lévő betegek esetén

** a teljes túlélés re vonatkozó p-érték nem érte el az előre meghatározott statisztikai határt az AC→PH vs. AC→P összehasonlítása tekintetében

Az elsődleges végpont, a betegségmentes túlélés (DFS) vonatkozásában a betegség kiújulásának kockázata 52%-kal csökkent a trasztuzumab paklitaxel kemoterápiához történő hozzáadásának hatására. A relatív hazard abszolút előnyként mutatkozik meg a 3 éves betegségmentes túlélési arány 11,8 százalékpontos növekedésében (87,2% szemben a 75,4%-kal) az AC→PH (trasztuzumab) kar javára.

A biztonságossági eredmények 3,5–3,8 éves medián időtartamú követés utáni frissítésekor a DFS elemzése megerősítette az előny azon mértékét, amit a DFS végső analízise mutatott. A kontroll kar trasztuzumabkezelésre történő keresztetése ellenére, a trasztuzumab hozzáadása a paklitaxel kemoterápiához a betegség kiújulása kockázatának 52%-os csökkenését eredményezte. Továbbá, a trasztuzumab hozzáadása a paklitaxel kemoterápiához a halálozás kockázatának 37%-os csökkenését eredményezte.

A teljes túlélés előzetesen eltervezett, az NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálatok összevont elemzéséből származó, végső analízist 707 bekövetkezett haláleset után végezték el (medián követés 8,3 év az AC→PH csoportban). Az AC→PH-kezelés a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte az AC→P kezeléssel összehasonlítva (stratifikált relatív hazard = 0,64; 95%-os CI [0,55, 0,74]; lograng p-érték <0,0001). 8 évnél a túlélési arányt 86,9%-ra becsülték az AC→PH karon és 79,4%-ra az AC→P karon, ami 7,4%-os abszolút előnyt jelent (95%-os CI 4,9%, 10,0%).

Az NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálatok összevont analízisének végső teljes túlélés eredményeit a 8.táblázat összegzi.

8. táblázat: A teljes túlélés végső analízise az NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálatok összevont elemzéséből

Paraméter	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	p-érték vs. AC→P	Relatív hazard vs. AC→P (95%-os CI)
Halál (teljes túlélés [OS] esemény): Eseményt mutató betegek száma (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doxorubicin; C: ciklofoszfamid; P: paklitaxel; H: trasztuzumab

A betegségmentes túlélés (DFS) analízist szintén elvégezték az NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálatok összevont elemzéséből származó teljes túlélés analízis idején. A frissített DFS analízis eredmények (stratifikált relatív hazard = 0,61; 95%-os CI [0,54, 0,69]) hasonló DFS előnyt mutattak az elsődlegesen elvégzett, végső DFS analízissel összehasonlítva, annak ellenére, hogy az AC→P karról a betegek 24,8%-a átkerült trasztuzumabkezelésre. 8 évnél a betegségmentes túlélési arányt 77,2%-ra (95%-os CI: 75,4, 79,1) becsülték az AC→PH karon, ami 11,8%-os abszolút előnyt jelent AC→P karhoz képest.

A BCIRG 006 vizsgálatban a trasztuzumabot AC kemoterápiát követően docetaxellel kombinálva (AC→DH) vagy docetaxellel és karboplatinval kombinálva (DCarbH) adták.

A docetaxelt az alábbiak szerint adagolták:

- intravénás docetaxel – 100 mg/m² egy órás intravénás infúzióban, 3 hetente adagolva 4 cikluson keresztül (az első docetaxel ciklusban a 2. napon, a további ciklusokban az első napon)

vagy:

- intravénás docetaxel – 75 mg/m² egy órás intravénás infúzióban 3 hetente adagolva 6 cikluson keresztül (az első ciklusban a 2. napon, a további ciklusokban az első napon), ezt követően:
- karboplatin – 6 mg/ml/perc AUC célértékkel, 30-60 percen át adagolt intravénás infúzióban, 3 hetente ismételve, összesen 6 cikluson keresztül

A trasztuzumabot hetente adagolták a kemoterápiával és ezt követően 3 hetente, összesen 52 héten keresztül.

A BCIRG 006 vizsgálat hatásossági eredményeit a 9. és 10. táblázat foglalja össze. A medián követési idő 2,9 év volt az AC→D karon és 3,0 év az AC→DH valamint a DCarbH karon.

9. táblázat: A BCIRG 006 vizsgálat hatásossági elemzéseinek áttekintése – AC→D versus AC→DH

Paraméter	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Relatív hazard vs. AC→D (95%-os CI) p-érték
Betegségmentes túlélés Eseményt mutató betegek száma	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Távoli kiújulás Eseményt mutató betegek száma	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Halál (teljes túlélés [OS] esemény) Eseményt mutató betegek száma	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

AC→D = doxorubicin plusz ciklofoszfamid, majd docetaxel; AC→DH = doxorubicin plusz ciklofoszfamid, majd docetaxel plusz trasztuzumab; CI = konfidencia intervallum

10. táblázat: A BCIRG 006 vizsgálat hatásossági elemzéseinek áttekintése- AC→D versus DCarbH

Paraméter	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Relatív hazard vs. AC→D (95%-os CI) p-érték
Betegségmentes túlélés Eseményt mutató betegek száma	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Távoli kiújulás Eseményt mutató betegek száma	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Halál (teljes túlélés [OS] esemény) Eseményt mutató betegek száma	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

AC→D = doxorubicin plusz ciklofoszfamid, majd docetaxel; DCarbH = docetaxel, karboplatin és trasztuzumab; CI = konfidencia intervallum

A BCIRG 006 vizsgálatban az elsődleges végpontra, a betegségmentes túlélésre vonatkozó kedvező relatív hazard abszolút előnyként mutatkozik meg a 3 éves betegségmentes túlélési arány 5,8 százalékpontos növekedésében (86,7% szemben a 80,9%-kal) az AC→DH (trasztuzumab) kar javára és 4,6 százalékpontos növekedésben (85,5% szemben a 80,9%-kal) a DCarbH (trasztuzumab) kar javára, az AC→D karral összehasonlítva.

A BCIRG 006 vizsgálatban a DCarbH (TCH) karon 213/1075 beteg, az AC→DH (AC→TH) karon 221/1074 beteg ill. az AC→D (AC→T) karon 217/1073 beteg Karnofsky-féle teljesítmény státusza volt ≤90 (80 vagy 90). A betegek ezen alcsoportjánál nem figyeltek meg előnyt a betegségmentes túlélés vonatkozásában (a DCarbH (TCH) kar versus AC→D (AC→T) kar esetében relatív hazard = 1,16, 95%-os CI [0,73, 1,83]; az AC→DH (AC→TH) kar versus AC→D kar esetében relatív hazard = 0,97, 95%-os CI [0,60, 1,55]).

Ezenkívül az NSABP B-31/NCCTG N9831 klinikai vizsgálatok összevont analiziséből és a BCIRG006 vizsgálatból származó adatokon post-hoc feltáró analízist is végeztek, melyben kombinálták a betegségmentes túlélés eseményeket és a tünetekkel járó kardiális eseményeket. Az eredményeket a 11. táblázat foglalja össze:

11. táblázat: Az NSABP B-31/NCCTG N9831 vizsgálatok összevont analiziséből és a BCIRG006 vizsgálatból származó adatok post-hoc feltáró elemzésének eredményei, melyben kombinálták a betegségmentes túlélési eseményeket és a tünetekkel járó kardiális eseményeket

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 és NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primer hatásossági analizis Betegségmentes túlélés Relatív hazard (95%-os CI) p-érték	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
Hosszú távú követés hatásossági analízise** Betegségmentes túlélés Relatív hazard (95%-os CI) p-érték	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
A betegségmentes túlélés és a tünetekkel járó kardiális események post-hoc feltáró analizise Hosszú távú követés** Relatív hazard (95%-os CI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doxorubicin; C: ciklofoszfamid; P: paklitaxel; D: docetaxel; Carb: karboplatin; H: trasztuzumab

CI = konfidencia intervallum

* A betegségmentes túlélés (DFS) végső analizisekor. A medián követés ideje 1,8 év volt az AC→P karon és 2,0 év az AC→PH karon.

** A klinikai vizsgálatok összevont analiziséhez a hosszú távú követés medián ideje 8,3 év volt (tartomány: 0,1-12,1) az AC→PH karon és 7,9 év (tartomány: 0,0-12,2) az AC→P karon; a BCIRG 006 vizsgálatához a hosszú távú követés medián ideje 10,3 év volt mind az AC→D (tartomány: 0,0-12,6) karon, mind a DCarbH (tartomány: 0,0-13,1) karon, és 10,4 év volt az AC→DH karon (tartomány: 0,0-12,7)

Korai emlőkarcinóma (neoadjuváns-adjuváns kezelés)

Eddig nem állnak rendelkezésre olyan eredmények, melyek a trasztuzumabkezelés kemoterápiával történő együttadásának hatásosságát hasonlítják össze a neoadjuváns/adjuváns kezelés során kapott eredményekkel.

A neoadjuváns-adjuváns kezelések körében végzett MO16432 multicentrikus, randomizált vizsgálatot a trasztuzumab és egy antraciklint, illetve egy taxánt is tartalmazó neoadjuváns kemoterápia egyidejű alkalmazása, majd ezt követően adott adjuváns trasztuzumab klinikai hatásosságának vizsgálatára tervezték, melynek során a trasztuzumabkezelés teljes időtartama összesen 1 év volt. A vizsgálatba újonnan diagnosztizált, lokálisan előrehaladott (III stádiumú) vagy gyulladásszerű korai emlőkarcinómában szenvedő betegeket választottak be. Azokat a betegeket, akiknek tumora HER2 pozitív volt, véletlenszerűen neoadjuváns kemoterápiára és egyidejű neoadjuváns-adjuváns trasztuzumabkezelésre vagy önmagában adott neoadjuváns kemoterápiára sorolták be.

Az MO16432 vizsgálatban a trasztuzumabot (8 mg/ttkg telítő adag, majd 6 mg/ttkg fenntartó adagok 3 hetente) 10 ciklus neoadjuváns kemoterápiával együtt adagolták az alábbiak szerint:

- 60 mg/m² doxorubicin és 150 mg/m² paklitaxel, 3 hetente adva 3 cikluson keresztül,
ezt követően
- 175 mg/m² paklitaxel, 3 hetente adva 4 cikluson keresztül,

- ezt követően
- CMF az 1. és a 8. napon, 4 hetente adva 3 cikluson keresztül,
- majd a műtét után
- további adjuváns trastuzumabciklusok (az 1 éves kezelés befejezéséig).

A MO16432 vizsgálat hatásossági eredményeit a 12. táblázat foglalja össze. A trastuzumabkaron az utánkövetés medián időtartama 3,8 év volt.

12. táblázat: Az MO16432 vizsgálat hatásossági eredményei

Paraméter	Kemoterápia + trastuzumab (n = 115)	Csak kemoterápia (n = 116)	
Eseménymentes túlélés Eseményt mutató betegek száma	46	59	Relatív hazard (95%-os CI) 0,65 (0,44, 0,96) p= 0,0275
Teljes patológiai válasz* összesen (95%-os CI)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	p= 0,0014
Teljes túlélés Eseményt mutató betegek száma	22	33	Relatív hazard (95%-os CI) 0,59 (0,35, 1,02) p= 0,0555

* definíció szerint az invazív karcinóma hiánya mind az emlőben, mind a hónalji nyirokcsomókban

A hároméves eseménymentes túlélés vonatkozásában 13 százalékpontos abszolút előnyt becstültek a trastuzumabkar javára (65% szemben az 52%-kal).

Metasztatikus gyomorkarcinóma

A trastuzumabot kemoterápiával kombinálva, az önmagában adott kemoterápiához képest értékelték a ToGA (BO18255) vizsgálatban, amely egy randomizált, nyílt, fázis III vizsgálat volt.

A kemoterápiát az alábbiak szerint adagolták:

- kapecitabin – 1000 mg/m² szájon át, naponta kétszer, 14 napon keresztül, 3 hetente, összesen 6 cikluson át (mindegyik ciklus 1. napjának estjétől a ciklus 15. napjának reggeléig)
- vagy
- intravénás 5-fluorouracil- 800 mg/m²/nap, folyamatos intravénás infúzióban, 5 napon keresztül, 3 hetente, összesen 6 cikluson át (mindegyik ciklus 1-5. napján).

A fentiek valamelyikét kombinálták a következővel:

- ciszplatin- 80 mg/m² 3 hetente, összesen 6 cikluson át, mindegyik ciklus 1. napján

A BO18255 vizsgálat hatásossági eredményeit a 13. táblázat foglalja össze:

13. táblázat: A BO18225 vizsgálat hatásossági eredményei

Paraméter	FP N = 290	FP+H N = 294	Relatív hazárd (95%- os CI)	p-érték
Teljes túlélés, medián hónapok	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Progressziómentes túlélés, medián hónapok	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Betegség progressziójáig eltelt idő, medián hónapok	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Teljes válaszarány, %	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Válasz időtartama, medián hónapok	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropirimidin/ciszplatin + trasztuzumab

FP: Fluoropirimidin/ciszplatin

^a Esélyhányados

A vizsgálatba a gyomor vagy a gastro-oesophagealis junkció HER2-pozitív, inoperábilis, lokálisan előrehaladott vagy kiújuló és/vagy metasztatikus adenokarcinómájában szenvedő és korábban nem kezelt, kuratív kezelésre nem alkalmas betegeket választották be. Elsődleges végpont a teljes túlélés volt, amely a randomizáció napjától a bármely okból bekövetkező halálig eltelt idő volt. Az elemzés időpontjáig összesen 349 randomizált beteg halt meg: 182 beteg (62,8%) a kontroll-csoportban és 167 beteg (56,8%) a kezelési csoportban. A legtöbb beteg a daganattal összefüggő események következtében halt meg.

A post-hoc alcsoport elemzések arra utalnak, hogy a kezelés pozitív hatásai a HER2 fehérjét nagyobb mennyiségben expresszáló tumorokra korlátozódtak (IHC2+/FISH+ vagy IHC3+). A HER2 fehérjét nagyobb mennyiségben expresszáló csoportban a medián teljes túlélés 11,8 hónap ill. 16 hónap, a relatív hazárd 0,65 (95%-os CI 0,51–0,83) és a medián progressziómentes túlélés 5,5 ill. 7,6 hónap volt, relatív hazárd 0,64 (95%-os CI 0,51–0,79) az FP illetve az FP+H-karon. A teljes túlélésre vonatkozó relatív hazárd 0,75 (95%-os CI 0,51–1,11) volt az IHC 2+/FISH+ csoportban, illetve 0,58 (95%-os CI 0,41–0,81) az IHC 3+/FISH+ csoportban.

A ToGA (BO18255) vizsgálat egy feltáró alcsoport analízise szerint nem mutatkozott a teljes túlélésre gyakorolt, nyilvánvaló kedvező hatás, amikor a trasztuzumabbal kiegészítették a kezelést olyan betegeknél, akiknek kiindulási ECOG teljesítmény státusza 2 volt [relatív hazárd 0,96 (95%-os CI 0,51–1,79)], vagy nem mérhető elváltozással rendelkeztek [relatív hazárd 1,78 (95%-os CI 0,87–3,66)], vagy lokálisan előrehaladott betegségben szenvedtek [relatív hazárd 1,20 (95%-os CI 0,29–4,97)].

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a trasztuzumabtartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlő- és gyomorkarcinóma indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A trasztuzumab farmakokinetikáját egy populációs farmakokinetikai modell analízis alapján értékelték 1582 alany, köztük HER2-pozitív metasztatikus emlőkarcinómában (MBC), korai emlőkarcinómában (EBC) és előrehaladott gyomorkarcinómában (AGC) vagy egyéb tumor típusban szenvedő betegek, illetve egészséges önkéntesek összesített adata alapján, 18 fázis I, II és III vizsgálatban intravénás trasztuzumab alkalmazásával. Egy két-kompartmentes modell párhuzamos lineáris és nem-lineáris, a centrális kompartmentből történő eliminációjával írta le a trasztuzumab koncentráció-idő profilját. A nem-lineáris elimináció következtében a teljes clearance a csökkenő koncentrációval nőtt. Ezért a

trasztuzumab felezési idejét állandó értéként nem lehet meghatározni. A $t_{1/2}$ a csökkenő koncentrációval csökken egy adagolási intervallumon belül (lásd 16. táblázat). Az MBC-ben és EBC-ben szenvedő betegeknél a farmakokinetikai paraméterek (pl. clearance (CL), a centrális kompartment térfogata (V_c)) és a populációs becsült dinamikus egyensúlyi expozíciók (C_{min} , C_{max} és AUC) hasonlóak voltak. A lineáris clearance 0,136 l/nap volt MBC, 0,112 l/nap EBC és 0,176 l/nap AGC esetén. A nem-lineáris eliminációs paraméterek értékei, a maximális eliminációs sebesség (V_{max}) 8,81 mg/nap és a Michaelis-Menten állandó (K_m) 8,92 $\mu\text{g/ml}$ volt MBC-ben, EBC-ben és AGC-ben szenvedő betegek esetén. A centrális kompartment térfogata MBC-ben és EBC-ben szenvedő betegeknél 2,62 liter, illetve AGC-ben szenvedő betegeknél 3,63 liter volt. A végső populációs farmakokinetikai (PK) modell szerint a primer tumor típusán kívül a testtömeget, a szérum aszpartát-aminotranszferázt és az albumint azonosították, mint a trasztuzumab expozícióját statisztikailag szignifikánsan befolyásoló kovariánsokat. Azonban ezen kovariánsok trasztuzumab expozícióra gyakorolt hatásának mértéke arra utal, hogy ezek a kovariánsok valószínűleg nincsenek klinikailag jelentős hatással a trasztuzumab koncentrációjára.

A populációs becsült PK expozíció értékeket (medián 5.-95. percentilis között) és a PK paraméter értékeket a klinikailag releváns koncentrációknál (C_{max} és C_{min}) az MBC-ben, EBC-ben és AGC-ben szenvedő, a jóváhagyott hetenkénti, illetve 3 hetenkénti séma szerint kezelt betegek esetén az alábbi 14. táblázat (1. ciklus), 15. táblázat (dinamikus egyensúlyi állapot) és a 16. táblázat (PK paraméterek) mutatja.

14. táblázat: Populációs becsült PK expozíció értékek az 1. ciklusban (medián 5–95. percentilis között) az MBC-ben, EBC-ben és AGC-ben szenvedő, intravénás trasztuzumabadagolási sémák szerint kezelt betegeknél

Adagolási séma	Primer tumor típusa	N	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC0-21 nap ($\mu\text{g}\cdot\text{nap/ml}$)
8 mg/ttkg + 6 mg/ttkg 3 hetente	MBC	805	28,7 (2,9-46,3)	182 (134-280)	1376 (728-1998)
	EBC	390	30,9 (18,7-45,5)	176 (127-227)	1390 (1039-1895)
	AGC	274	23,1 (6,1-50,3)	132 (84,2-225)	1109 (588-1938)
4 mg/ttkg + 2 mg/ttkg hetente	MBC	805	37,4 (8,7-58,9)	76,5 (49,4-114)	1073 (597-1584)
	EBC	390	38,9 (25,3-58,8)	76,0 (54,7-104)	1074 (783-1502)

15. táblázat: Populációs becsült PK expozíció értékek a dinamikus egyensúlyi állapotban (5–95. percentilis között) az MBC-ben, EBC-ben és AGC-ben szenvedő, intravénás trasztuzumabadagolási sémák szerint kezelt betegeknél

Adagolási séma	Primer tumor típusa	N	$C_{min, ss}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{max, ss}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{ss, 0-21 \text{ nap}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{nap/ml}$)	Dinamikus egyensúlyi állapot eléréséig eltelt idő ^{***} (hét)
8 mg/ttkg + 6 mg/ttkg 3 hetente	MBC	805	44,2 (1,8-85,4)	179 (123-266)	1736 (618-2756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7-85,8)	184 (134-247)	1927 (1332-2771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1-88,9)	131 (72,5-251)	1338 (557-2875)	9
4 mg/ttkg + 2 mg/ttkg hetente	MBC	805	63,1 (11,7-107)	107 (54,2-164)	1710 (581-2715)	12
	EBC	390	72,6 (46-109)	115 (82,6-160)	1893 (1309-2734)	14

* $C_{min, ss} - C_{min}$ dinamikus egyensúlyi állapotban

** $C_{max, ss} = C_{max}$ dinamikus egyensúlyi állapotban

*** dinamikus egyensúlyi állapot eléréséig eltelt idő 90%-a

16. táblázat: Populációs becsült PK paraméter értékek a dinamikus egyensúlyi állapotban az MBC-ben, EBC-ben és AGC-ben szenvedő, intravénás trasztuzumabadagolási sémák szerint kezelt betegeknél

Adagolási séma	Primer tumor típusa	N	Teljes CL tartomány $C_{max, ss}$ -től $C_{min, ss}$ -ig (l/nap)	$t_{1/2}$ tartomány $C_{max, ss}$ -től $C_{min, ss}$ -ig (nap)
8 mg/ttkg + 6 mg/ttkg 3 hetente	MBC	805	0,183-0,302	15,1-23,3
	EBC	390	0,158-0,253	17,5-26,6
	AGC	274	0,189-0,337	12,6-20,6
4 mg/ttkg + 2 mg/ttkg hetente	MBC	805	0,213-0,259	17,2-20,4
	EBC	390	0,184-0,221	19,7-23,2

A trasztuzumab kimosódása

A trasztuzumab kimosódási idejét a hetenkénti vagy 3 hetenkénti intravénás adagolást követően a populációs PK modell alkalmazásával értékelték. Ezen szimulációk eredményei azt mutatták, hogy a betegek legalább 95%-a eléri a $<1 \mu\text{g/ml}$ koncentrációt (kb. 3%-a a populációs becsült $C_{min, ss}$ -nek vagy kb. 97%-os kimosódás) 7 hónapon belül.

Cirkuláló „shed” HER2 receptor extracelluláris domén

A kovariánsok feltáró analízise a betegek csupán egy alcsoportjának információi alapján azt mutatta, hogy azoknál a betegeknél, akiknél magasabb volt a HER2 receptor extracelluláris domén szintje, gyorsabb volt a nem-lineáris clearance-sze (alacsonyabb K_m) ($P < 0,001$). Összefüggés volt a shed antigén és az SGOT/AST szintek között. A shed antigén clearance-re gyakorolt hatása részben magyarázható az SGOT/AST szintekkel.

Az MGC-s betegeknél megfigyelt shed HER2 receptor extracelluláris domén kiindulási értékek hasonlóak voltak az MBC-s és EBC-s betegek értékeihez, és nem figyeltek meg a trasztuzumab clearance-re gyakorolt nyilvánvaló hatást.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem észleltek akut vagy krónikus toxicitást a 6 hónapos vizsgálatokban, vagy reprodukív toxicitást a teratológiai, nőstény fertilitási vagy késői gesztációs toxicitási/placentaris transzfer vizsgálatokban. A trasztuzumab nem genotoxikus.

Nem végeztek hosszú távú állatkísérleteket a trasztuzumab karcinogenitásának vizsgálatára, vagy a gyógyszer hím fertilitásra gyakorolt hatásának meghatározására.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin-hidroklorid

L-hisztidin

Szorbit (E 420)

Makrogol 3350

Sósav (a pH beállításához)

Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető vagy hígítható.

Tilos glükózoldatot használni a hígításhoz, mert az a fehérje kicsapódását okozza.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

Az oldat steril, injekcióhoz való vízzel történő elkészítése után az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten tárolva 10 napon át igazolt. Az elkészített oldat minden maradékát ki kell dobni.

A 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó polivinil-klorid, polietilén vagy polipropilén zsákban hígított Ogivri kémiai és fizikai stabilitása 2°C – 8°C közötti hőmérsékleten legfeljebb 90 napig és 30 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten tárolva 24 óráig igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot és az Ogivri infúziós oldatot azonnal fel kell használni. A hígított és elkészített készítményt nem szabad tárolni, kivéve, ha az elkészítést és a hígítást ellenőrzött, validált, aszeptikus körülmények között végezték. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolásért és az alkalmazott tárolási körülményekért a felhasználó a felelős.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 és 6.6 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Ogivri 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

15 ml-es átlátszó I. típusú üvegből készült injekciós üveg, amely 150 mg trasztuzumabot tartalmaz, fluorgyanta-filmmel bevont butil gumidugóval.

Egy injekciós üveg dobozonként.

Ogivri 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

50 ml-es átlátszó I. típusú üvegből készült injekciós üveg, amely 420 mg trasztuzumabot tartalmaz, fluorgyanta-filmmel bevont butil gumidugóval.

Egy injekciós üveg dobozonként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Ogivri-vel a feloldás alatt óvatosan kell bánni. A feloldás közbeni túlzott habzás vagy az elkészített oldat rázása problémákat okozhat az Ogivri megfelelő mennyiségének injekciós üvegből történő felszívásakor.

Az elkészített oldat nem fagyasztható!

Ogivri 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Megfelelő aseptikus technikát kell alkalmazni. Az Ogivri-t tartalmazó 150 mg-os injekciós üvegben 7,2 ml, steril injekcióhoz való vízzel (nincs mellékelve) kell a koncentrátumot elkészíteni. Más oldószer nem használható a koncentrátum elkészítéséhez. Így 7,4 ml, egyszeri alkalmazásra való oldat keletkezik, mely kb. 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmaz, az oldat pH-értéke kb. 6,0. A 4% térfogattöbblet biztosítja, hogy a teljes 150 mg-os adag felszívható legyen az injekciós üvegből.

Ogivri 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Az Ogivri-t tartalmazó 420 mg-os injekciós üvegben 20 ml, steril injekcióhoz való vízzel (nincs mellékelve) kell a koncentrátumot elkészíteni. Más oldószer nem használható a koncentrátum elkészítéséhez. Így 21 ml, egyszeri alkalmazásra való oldat keletkezik, mely kb. 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmaz, az oldat pH-értéke kb. 6,0. A 4,8% térfogattöbblet biztosítja, hogy a teljes 420 mg-os adag felszívható legyen az injekciós üvegből.

Ogivri injekciós üveg		Steril injekcióhoz való víz térfogata		Végleges koncentráció
150 mg-os injekciós üveg	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg-os injekciós üveg	+	20 ml	=	21 mg/ml

Feloldási utasítás

- 1) Steril fecskendővel a megfelelő térfogatú (lásd fent) steril, injekcióhoz való vizet kell lassan a liofilizált Ogivri-t tartalmazó injekciós üvegbe juttatni, úgy, hogy a vízszugár a liofilizált porpogácsára irányuljon.
- 2) Az injekciós üveget enyhén forgatni kell az oldódás elősegítésére. **NEM SZABAD RÁZNI!**

A készítmény feloldás közbeni enyhe habzása nem szokatlan. Az injekciós üveget kb. 5 percig állni kell hagyni. A feloldott Ogivri szintelen vagy halványsárga, tiszta oldat, mely látható részecskéktől mentes.

A szükséges oldat térfogatának meghatározása:

- A 4 mg/ttkg trasztuzumab telítő dózis vagy a további, heti 2 mg/ttkg trasztuzumab dózis beadásához:

$$\text{Térfogat (ml)} = \frac{\text{Testtömeg (kg)} \times \text{dózis (4 mg/ttkg telítő vagy 2 mg/ttkg fenntartó)}}{21 \text{ (mg/ml, a koncentrátum koncentrációja)}}$$

- A 8 mg/ttkg trasztuzumab telítő dózis vagy a további, 3 hetente adott 6 mg/ttkg trasztuzumab dózis beadásához

$$\text{Térfogat (ml)} = \frac{\text{Testtömeg (kg)} \times \text{dózis (8 mg/ttkg telítő vagy 6 mg/ttkg fenntartó)}}{21 \text{ (mg/ml, a koncentrátum koncentrációja)}}$$

A megfelelő mennyiségű oldatot egy steril tű és fecskendő alkalmazásával fel kell szívni az injekciós üvegből és hozzá kell adni az infúziós zsákban lévő 250 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióhoz. Glükóz-tartalmú oldat nem használható (lásd 6.2 pont). A zsákot óvatosan kell mozgatni, hogy az oldat elkeveredjen, de a habzást megakadályozzuk. Az elkészült infúziót azonnal be kell adni. Aszeptikus hígítás esetén az infúzió 2°C – 8°C közötti hőmérsékleten legfeljebb 90 napig és 30 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten 24 óráig tárolható.

A parenterális gyógyszereket beadás előtt meg kell nézni, hogy vannak-e benne látható részecskék, vagy elszíneződött-e.

Az Ogivri kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál, ugyanis a készítmény nem tartalmaz tartósítószeret.

Nem tapasztaltak inkompatibilitást az Ogivri és a polivinil-klorid, polietilén vagy polipropilén zsákok között.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1341/001
EU/1/18/1341/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. december 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÉRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe:

Biocon Biologics Limited
Block No. B1, B2, B3, Q13 of Q1 and W20 &
Unit S18, 1st Floor, Block B4
Special Economic Zone Plot Nos. 2, 3, 4 & 5
Phase-IV-Bommasandra-Jigani Link Road-Bommasandra Post
Bengaluru - 560 099
INDIA

A gyártási tételek végfeldszabadásáért felelős gyártó(k) neve és címe:

McDermott Laboratories t/a Mylan Dublin Biologics
Newenham Court
Northern Cross
Malahide Road
Dublin 17
Írország

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Németország

Az érintett gyártási tétel végfeldszabadásáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÉRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ogivri 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trasztuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az injekciós üveg 150 mg trasztuzumabot tartalmaz. Feloldás után 1 ml koncentrátum 21 mg trasztuzumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

L-hisztidin-hidroklorid, L-hisztidin, szorbit (E 420), makrogol 3350, sósav és nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót! Intravénás alkalmazásra, kizárólag feloldást és hígítást követően.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1341/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ogivri 150 mg por koncentrátumhoz
trasztuzumab
Kizárólag iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ogivri 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trasztuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az injekciós üveg 420 mg trasztuzumabot tartalmaz.
Feloldás után 1 ml koncentrátum 21 mg trasztuzumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

L-hisztidin-hidroklorid, L-hisztidin, szorbit (E 420), makrogol 3350, sósav és nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra, kizárólag feloldást és hígítást követően.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1341/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ogivri 420 mg por koncentrátumhoz
trasztuzumab
Kizárólag iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ogivri 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Ogivri 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

trasztuzumab

- ▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.
A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ogivri és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ogivri alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Ogivri-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ogivri-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Ogivri és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ogivri hatóanyaga a trasztuzumab, ami egy monoklonális antitest. A monoklonális antitestek speciális fehérjékhez vagy antigénekhez kötődnek. A trasztuzumabot úgy fejlesztették ki, hogy szelektíven kötődik a 2-es típusú humán epidermális növekedési faktor receptornak (HER2) nevezett antigénhez. A HER2 nagy mennyiségben található bizonyos daganatos sejtek felszínén, ahol serkenti a daganatos sejtek növekedését. Ha az Ogivri a HER2-höz kötődik, megállítja az ilyen sejtek növekedését és pusztulásukat okozza.

A kezelőorvosa az Ogivri-t emlődaganat és gyomordaganat kezelésére írhatja fel, ha:

- Ön olyan korai emlődaganatban szenved, amely az ún. HER2 fehérje magas szintjével jár.
- Ön magas HER2-szinttel járó, áttétes emlődaganatban szenved (olyan emlődaganat, amely az eredeti daganathoz képest tovább terjedt). Az Ogivri-t felírhatják kemoterápiás gyógyszerekkel, paklitaxellel vagy docetaxellel kombinációban, az áttétes emlődaganat első kezeléseként, vagy önmagában is adhatják, ha más kezelések sikertelennek bizonyultak. Az aromataz-gátlónak nevezett gyógyszerekkel kombinálva is alkalmazhatják, olyan betegeknél, akiknél magas a HER2-szint és hormon-receptor pozitív (a női nemi hormonok jelenlétére érzékeny daganat), áttétes emlődaganatban szenvednek.
- Ön magas HER2-szinttel járó, áttétes gyomordaganatban szenved, az Ogivri-t más daganatellenes gyógyszerekkel, kapecitabinnal vagy 5-fluorouracillal és ciszplatinnal kombinálva írják fel Önnek.

2. Tudnivalók az Ogivri alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Ogivri-t:

- ha allergiás a trasztuzumabra, az egérfehérjékre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha nyugalmi állapotban is súlyos légzési problémái vannak daganatos betegsége miatt, vagy ha oxigénkezelésre szorul.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosa szorosán ellenőrizni fogja az Ön kezelését.

A szív működés ellenőrzése

Az Ogivri-kezelés önmagában vagy taxánnal együtt befolyásolhatja a szív működést, különösen, ha Ön valaha antraciklint kapott (a taxánok és az antraciklinek két másik, daganatos betegségekben alkalmazott gyógyszer csoport).

A hatások közepesen súlyosak vagy súlyosak és halálos kimenetelűek is lehetnek. Szív működését ezért ellenőrizni fogják az Ogivri-kezelés megkezdése előtt, a kezelés ideje alatt 3 havonta és a kezelést követően legfeljebb 2-5 évig. Ha szívelégtelenségre utaló tünetek jelentkeznek (vagyis a szív nem megfelelően pumpálja a vért), gyakrabban ellenőrizhetik szív működését (6-8 hetente), kezelést kaphat szívelégtelenségre, vagy előfordulhat, hogy abba kell hagynia a Ogivri-kezelést.

Az Ogivri alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- valaha szívelégtelensége, szívkoszorúér betegsége, szívbillentyű betegsége (szívzörej), magas vérnyomása volt, korábban gyógyszert szedett magas vérnyomásra vagy jelenleg szed magas vérnyomás elleni gyógyszert.
- jelenleg doxorubicin vagy epirubicin nevű gyógyszert (daganatos betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek) kap vagy valaha kapott. Ezek a gyógyszerek (vagy bármilyen más antraciklin) károsíthatják a szívizmot, és fokozhatják az Ogivri által kiváltott szívproblémák fellépésének veszélyét.
- légszomja van, különösen ha jelenleg taxánt kap. Az Ogivri légzési nehézséget okozhat, különösen az első adagolás során. Ez súlyosabb lehet, ha már eleve volt légszomja. Azoknál a betegeknél, akik már a kezelés előtt súlyos légzési nehézségekkel küzdöttek, nagyon ritkán halál is előfordult az Ogivri adásakor.
- bármikor kapott már más kezelést daganatos betegség miatt.

Ha az Ogivri-t bármilyen más, a daganatos betegség kezelésére szolgáló gyógyszerrel, pl. paklitaxellel, docetaxellel, egy aromataz gátlóval, kapecitabinnal, 5-fluorouracillal vagy ciszplatinnal együtt kapja, olvassa el ezeknek a gyógyszereknek a beteg tájékoztatóját is.

Gyermekek és serdülők

Az Ogivri 18 éves kor alatt senkinek sem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és az Ogivri

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

7 hónapba is beletelhet, mire szervezetéből az Ogivri kiürül. Ezért kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert figyelmeztetnie kell, ha az Ogivri-kezelés abbahagyása után 7 hónapon belül bármilyen új gyógyszeres kezelést kezd.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Terhesség

- Az Ogivri-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően még legalább 7 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia.
- Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a terhesség alatt alkalmazott Ogivri-kezelés előnyeiről és kockázatairól. Ritka esetekben előfordult, hogy trasztuzumabbal kezelt terhes nőknél a fejlődő gyermeket méhen belül körülvevő folyadék (magzatvíz) mennyisége csökkent. Ez az állapot káros lehet a méhen belül fejlődő gyermekére nézve és azzal társulhat, hogy a tüdő nem fejlődik ki teljesen, ami a magzat halálához vezethet.

Szoptatás

Nem szabad szoptatnia gyermekét az Ogivri-kezelés ideje alatt és az Ogivri utolsó adagjának beadása után 7 hónapig, mert az Ogivri az anyatejen keresztül bejuthat gyermeke szervezetébe. Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ogivri befolyásolhatja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a kezelés alatt olyan tüneteket észlel, mint pl. szédülés, aluszékonyosság, hidegrázás vagy láz, nem vezethet gépjárművet és nem kezelhet gépeket, amíg ezek a tünetek meg nem szűnnek.

Az Ogivri szorbitot (E 420) és nátriumot tartalmaz

Ez a készítmény 115,2 mg szorbitot tartalmaz injekciós üvegenként.

A szorbit fruktózforrás. Ha Ön az örökletes fruktózintoleranciának nevezett ritka genetikai betegségben szenved, Önnél nem alkalmazhatják ezt a gyógyszert. Az örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegek nem tudják lebontani a gyógyszerben található fruktózt, ami súlyos mellékhatásokhoz vezethet.

A gyógyszer alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha Ön örökletes fruktózintoleranciában szenved, vagy ha nem fogyaszthat cukros ételeket vagy italokat, mert rosszul érzi magát, hány vagy olyan kellemetlen tünetek jelentkeznek Önnél, mint a haspuffadás, gyomorgörcs vagy hasmenés.

Az Ogivri kevesebb mint 1 mmol nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az Ogivri-t?

A kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosa meg fogja határozni daganatának HER2-szintjét. Csak azok a betegek kapnak Ogivri-kezelést, akiknek magas a HER2-szintje. Az Ogivri-t csak orvos vagy gondozást végző egészségügyi szakember adhatja be. A kezelőorvos az Ön számára írja elő, hogy milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni. Az Ogivri adagja az Ön testtömegétől függ.

A kezelése első adagját 90 perc alatt adják be és ezalatt egy egészségügyi szakember megfigyelés alatt tartja Önt azért, hogy jelentkeznek-e Önnél mellékhatások Amennyiben az első adagot jól tűri, a következő adagokat 30 perc alatt is be lehet adni (lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Az adandó infúziók száma attól függ, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre. A kezelőorvos ezt meg fogja beszélni Önnel.

Az Ogivri-t vénás infúzió (intravénás infúzió, „csepp”) formájában adják be, ez az intravénás gyógyszerforma nem alkalmas bőr alá történő beadásra, és kizárólag intravénás infúzióban alkalmazható.

Korai emlődaganatban, áttétes emlődaganatban és áttétes gyomordaganatban az Ogivri-t 3 hetente adják. Áttétes emlődaganat esetén az Ogivri hetente egyszer is adható.

A gyógyszerelési hibák megelőzése érdekében fontos ellenőrizni az injekciós üveg címkéjét, hogy megbizonyosodjon arról, hogy az elkészítésre és beadásra kerülő gyógyszer az Ogivri (trasztuzumab), nem pedig egyéb, trasztuzumab-tartalmú készítmény (például trasztuzumab-emtanzin vagy trasztuzumab-deruxtekán).

Ha idő előtt abbahagyja az Ogivri alkalmazását

Ne hagyja abba a gyógyszer alkalmazását anélkül, hogy először beszélne kezelőorvosával. Valamennyi adagot a megfelelő időben hetente vagy háromhetente kell beadni (az Ön kezelési tervétől függően). Ezzel elősegíti, hogy gyógyszere a lehető legjobb hatást fejtse ki.

7 hónapba is beletelhet, mire szervezetéből az Ogivri kiürül. Kezelőorvosa ezért dönthet úgy, hogy folytatják a szív működés ellenőrzését, még akár a kezelés befejezését követően is.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány mellékhatás veszélyes lehet, és kórházi kezelést igényelhet.

Az Ogivri infúzió során hidegrázás, láz és más, influenzaszerű tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek nagyon gyakoriak (10 betegből több mint 1 beteget érinthet). További, infúzióval kapcsolatos mellékhatások: émelygés, hányás, fájdalom, fokozott izomtónus és reszketés, fejfájás, szédülés, légzési nehézség, magas vagy alacsony vérnyomás, szívritmus zavarok (szívdobogásérzés, szapora vagy rendszertelen szívverés), az arc és az ajkak duzzadása, kiütés és fáradtságérzés. A tünetek közül néhány súlyos lehet, és néhány beteg meg is halt (lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Ezek a hatások főleg az első intravénás infúzió („csepp” infúzió a vénába) alkalmával és az infúzió megkezdése után az első néhány óra alatt jelentkeznek. Ezek a hatások általában átmenetiek. Az infúzió alatt és az első infúzió kezdetét követően legalább hat órán át, ill. a többi infúzió kezdete után két órán át egy egészségügyi dolgozó meg fogja figyelni Önt. Ha valamilyen reakció lép fel, lassítani fogják vagy megszakítják az infúziót és megfelelő kezelést adnak a mellékhatások elmulasztására. A tünetek javulása után az infúziót újraindíthatják.

Esetenként a tünetek az infúzió kezdete után több mint hat órával jelentkeznek. Ez esetben azonnal értesítse kezelőorvosát. Néha a tünetek javulnak, majd később romlanak.

Súlyos mellékhatások

Egyéb mellékhatások bármikor megjelenhetnek az Ogivri-kezelés alatt, nem csak az infúzióval összefüggésben. **Azonnal jelezze kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbiak közül bármelyik mellékhatást észleli:**

- A kezelés alatt és esetenként a kezelés befejezése után néha szívproblémák jelentkezhetnek, melyek súlyosak is lehetnek. Előfordulhat a szívizom gyengülése, ami szívelégtelenséghez, a szívburok gyulladásához és szívritmuszavarokhoz vezethet. Mindez olyan tüneteket okozhat, mint pl.: légszomj (az éjszakai légszomjat is beleértve), köhögés, folyadékgyülem (vizenyő) a lábszárban vagy a karban, szívdobogásérzés (szapora szívdobogás vagy rendszertelen szívverés) (lásd A szív működés ellenőrzése című részt a 2. pontban).

A kezelőorvos a kezelés során és a kezelés befejezése után rendszeresen ellenőrzi szív működését, de azonnal jeleznie kell kezelőorvosának, ha a fenti tünetek közül bármelyiket észleli.

- tumorlízis-szindróma (a daganatellenes kezelés után jelentkező anyagcsere-szövődmények együttese, amelyet a vérben lévő kálium és foszfát magas, illetve a vér alacsony kalciumszintje jellemez). A következő tünetek jelentkezhetnek: a veseműködés zavarai (gyengeség, légszomj, fáradtság és zavartság), a szív működés zavarai (szapora szívverés, gyorsabb vagy lassabb szívverés), görcsrohamok, hányás vagy hasmenés, illetve a száj, kéz vagy láb bizsergése

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli az Ogivri-kezelés befejezése után, keresse fel kezelőorvosát és tájékoztassa arról, hogy korábban Ogivri-kezelést kapott.

Nagyon gyakori mellékhatások: 10 betegből több mint 1 beteget érinthet

- fertőzések
- hasmenés
- székrekedés
- gyomorégés (diszpepszia)
- fáradtság
- bőrkiütések
- mellkasi fájdalom
- hasi fájdalom
- ízületi fájdalom
- a vörösvértestek és a fehérvérsejtek (melyek a fertőzések leküzdésében segítenek) alacsony száma, néha lázzal
- izomfájdalom
- kötőhártyagyulladás (szemviszketéssel és a szemhéjon száraz lerakódással járó váladékozás)
- könnyezés
- orrvérzés
- orrfolyás
- hajhullás
- remegés
- kipirulás
- szédülés
- körömváltozások
- testsúlycsökkenés
- étvágytalanság
- álmatlanság
- megváltozott ízézés
- alacsony vérlemezkeszám
- véraláfutás
- a kéz- és lábujjak zsibbadása vagy bizsergése, amely esetenként az egész végtagra kiterjedhet
- vörösség, duzzanat vagy sebek a szájban és/vagy torokban
- a kéz- és/vagy lábfej fájdalma, feldagadása, kipirosodása vagy bizsergése
- légszomj
- fejfájás
- köhögés
- hányás
- hányinger

Gyakori mellékhatások: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- allergiás reakciók
- szájszárazság, bőrszárazság
- torokfertőzések
- szemszárazság
- a húgyhólyag és a bőr fertőzései
- izzadás

- gyengeségérzés és rossz közérzet
- emlőgyulladás
- szorongás
- májgyulladás
- depresszió
- vesebetegségek
- fokozott izomtónus vagy izomfeszülés (hipertónia)
- asztma
- a tüdő fertőzése
- kar- és/vagy lábfájdalom
- tüdőbetegségek
- viszkető bőrkiütés
- hátfájás
- álmoság
- nyakfájás
- aranyeres csomók (a végbélnyílás körüli vérerek megduzzadása)
- csontfájdalom
- viszketés
- faggyúmirigy-gyulladás
- lábszárgörcsök

Nem gyakori mellékhatások: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- sükettség
- kidudorodó bőrkiütés
- ziháló légzés
- a tüdő gyulladása vagy hegesedése

Ritka mellékhatások: 1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- sárgaság (a bőr és a szemfehérje besárgulása)
- anafilaxiás reakciók (hirtelen kialakuló súlyos allergiás reakció, tünetei például a kiütés, bőrviszketés, nehézlégzés vagy szédülés, ájulásérzés)

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- kóros vagy károsodott véralvadás
- magas káliumszint
- vizenyő vagy vérzés a szemfenéken
- sokk (a vérnyomás veszélyesen lecsökken, és ez olyan tünetekkel jár, mint pl. a szapora, felületes légzés, hideg, nyirkos bőr, szapora, gyenge pulzus, szédülés, gyengeség és ájulás)
- szívritmuszavar
- nehézlégzés
- légzési elégtelenség
- heveny folyadékgyülem a tüdőben
- a légutak heveny beszűkülése
- kórosan alacsony oxigénszint a vérben
- vízszintesen fekvő helyzetben jelentkező nehézlégzés
- májkárosodás
- az arc, ajkak és torok feldagadása
- veseelégtelenség
- kórosan kevés folyadék a magzat körül a méhben
- a magzat tüdejének elégtelen fejlődése a méhben
- a magzat veséjének kóros fejlődése a méhben

Az Ön által tapasztalt mellékhatást némely esetben alapbetegsége, az emlődaganat okozhatja. Ha az Ogviri-t kemoterápiával kombinálva kapja, a mellékhatások részben a kemoterápia következményei is lehetnek.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ogivri-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Az infúziós oldatot a hígítás után azonnal fel kell használni. Ne alkalmazza az Ogivri-t, ha abban beadás előtt bármilyen szilárd részecskét, illetve elszíneződést észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ogivri?

- A készítmény hatóanyaga a trasztuzumab. Egy injekciós üveg tartalma a következők valamelyike:
 - 150 mg trasztuzumab, amelyet 7,2 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani, vagy
 - 420 mg trasztuzumab, amelyet 20 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani.
- Az így elkészített oldat kb. 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevő(k): L-hisztidin-hidroklorid, L-hisztidin, szorbit (E 420 (lásd 2. pont: „Az Ogivri szorbitot (E420) és nátriumot tartalmaz”), makrogol 3350, sósav és nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

Milyen az Ogivri külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Ogivri egy por oldatos intravénás infúzióhoz való koncentrátumhoz, ami egy gumidugóval ellátott, üvegből készült injekciós üvegben van, amely 150 mg vagy 420 mg trasztuzumabot tartalmaz. A por fehér-halványsárga granulátum. Egy doboz egy injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

Gyártó

McDermott Laboratories Limited T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court
Northern Cross
Malahide Road
Dublin 17
Írország

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Mylan EPD bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ.s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare B.V.
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 9891 777

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: +34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France

Mylan Medical SAS
Tel: +33 1 56 64 10 70

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia SRL
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7723

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Tel: +46 (0) 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A gyógyszerelési hibák elkerülése érdekében nagyon fontos az injekciós üveg címkéjének ellenőrzése, hogy megbizonyosodjon róla, hogy az elkészített és beadandó gyógyszer az Ogivri (trasztuzumab), nem pedig egyéb, trasztuzumab-tartalmú készítmény (például trasztuzumab-emtanzin vagy trasztuzumab-deruxtekán).

A gyógyszert a zárt, eredeti csomagolásban kell tartani hűtőszekrényben, 2°C – 8°C közötti hőmérsékleten. Az aseptikus körülmények között, injekcióhoz való vízzel (ez nincs mellékelve a csomagolásban) hígított Ogivri kémiai és fizikai stabilitása 2°C – 8°C közötti hőmérsékleten 10 napon át igazolt, fagyasztani nem szabad.

Az Ogivri-vel a feloldás alatt óvatosan kell bánni. A feloldás közbeni túlzott habzás vagy az elkészített oldat rázása problémákat okozhat az Ogivri megfelelő mennyiségének injekciós üvegből történő felszívásakor.

Ogivri 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Megfelelő aseptikus technikát kell alkalmazni. Az Ogivri-t tartalmazó 150 mg-os injekciós üvegekben 7,2 ml, steril injekcióhoz való vízzel (nincs mellékelve) kell a koncentrátumot elkészíteni. Más oldószer nem használható a koncentrátum elkészítéséhez. Így 7,4 ml oldatot kapunk, mely egyszeri adag és kb. 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmaz. A 4% térfogattöbblet biztosítja, hogy a teljes 150 mg-os adag felszívható legyen az injekciós üvegből.

Ogivri 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Megfelelő aseptikus technikát kell alkalmazni. Az Ogivri-t tartalmazó 420 mg-os injekciós üvegekben 20 ml, steril injekcióhoz való vízzel (nincs mellékelve) kell a koncentrátumot elkészíteni. Más oldószer nem használható a koncentrátum elkészítéséhez. Így 21 ml oldatot kapunk, mely egyszeri adag és kb. 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmaz. A 4,8% térfogattöbblet biztosítja, hogy a teljes 420 mg-os adag felszívható legyen az injekciós üvegből.

Ogivri injekciós üveg		Steril injekcióhoz való víz térfogata		Végleges koncentráció
150 mg-os injekciós üveg	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg-os injekciós üveg	+	20 ml	=	21 mg/ml

Feloldási utasítás

- 1) Steril fecskendővel a megfelelő térfogatú (lásd fent) injekcióhoz való vizet kell lassan a liofilizált Ogivri-t tartalmazó injekciós üvegbe juttatni, úgy, hogy a vízszugár a liofilizált porpogácsára irányuljon.
- 2) Az injekciós üveget enyhén forgatni kell az oldódás elősegítésére. **NEM SZABAD RÁZNI!**

A készítmény feloldás közbeni enyhe habzása nem szokatlan. Az injekciós üveget kb. 5 percig állni kell hagyni. A feloldott Ogivri színtelen vagy halványásárga, tiszta oldat, mely látható részecskéktől mentes.

A szükséges oldat térfogatának meghatározása:

- A 4 mg/ttkg trasztuzumab telítő dózis vagy a további, heti 2 mg/ttkg trasztuzumab dózis beadásához:

$$\text{Térfogat (ml)} = \frac{\text{Testtömeg (kg)} \times \text{dózis (4 mg/ttkg telítő vagy 2 mg/ttkg fenntartó)}}{21 \text{ (mg/ml, a koncentrátum koncentrációja)}}$$

- A 8 mg/ttkg trasztuzumab telítő dózis vagy a további, 3 hetente adott 6 mg/ttkg trasztuzumab dózis beadásához

$$\text{Térfogat (ml)} = \frac{\text{Testtömeg (kg)} \times \text{dózis (8 mg/ttkg telítő vagy 6 mg/ttkg fenntartó)}}{21 \text{ (mg/ml, a koncentrátum koncentrációja)}}$$

A megfelelő mennyiségű oldatot egy steril tű és fecskendő alkalmazásával fel kell szívni az injekciós üvegből és hozzá kell adni a polivinilklorid, polietilén vagy polipropilén infúziós zsákban lévő 250 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióhoz. Glükóztartalmú oldat nem használható. A zsákot óvatosan kell mozgatni, hogy az oldat elkeveredjen, de a habzást megakadályozzuk. A parenterális oldatokat beadás előtt ellenőrizni kell, hogy vannak-e benne látható részecskék, vagy elszíneződött-e. Az elkészült infúziót azonnal be kell adni. A szeptikus hígítás esetén az infúzió 2°C – 8°C közötti hőmérsékleten legfeljebb 90 napig és 30 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten 24 óráig tárolható.