

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

Dazublys 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Dazublys 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Dazublys 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

150 mg trasztuzumabot tartalmaz injekciós üvegenként, amely egy humanizált IgG1 monoklonális antitest, amelyet emlőssejt-szuspenzió-kultúrával (kínaihörcsög-ovárium) állítanak elő, majd affinitás-, illetve ioncserés kromatográfiával tisztítják, amely magában foglalja a specifikus vírusinaktiválási és -eltávolítási eljárásokat is.

Dazublys 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

420 mg trasztuzumabot tartalmaz injekciós üvegenként, amely egy humanizált IgG1 monoklonális antitest, amelyet emlőssejt-szuspenzió-kultúrával (kínaihörcsög-ovárium) állítanak elő, majd affinitás-, illetve ioncserés kromatográfiával tisztítják, amely magában foglalja a specifikus vírusinaktiválási és -eltávolítási eljárásokat is.

Az elkészített Dazublys oldat 21 mg/ml trasztuzumabot 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

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

- monoterápiában olyan betegek kezelésére, akik metastatikus betegségük miatt már legalább 2 kemoterápiás protokoll szerinti 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.

- paklitaxellel kombinálva azon betegek kezelésére, akik nem kaptak kemoterápiát metasztatikus betegségük kezelésére és nem kezelhetők antraciklinnel.
- docetaxellel kombinálva azon betegek kezelésére, akik nem kaptak kemoterápiát metasztatikus betegségük kezelésére.
- egy aromataz-inhibitorral kombinálva azon hormonreceptor-pozitív, metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő, posztmenopauzás betegek kezelésére, akik korábban trastuzumab-terápiában nem részesültek.

Korai emlőkarcinóma

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

- a műtetet, kemoterápiát (neoadjuváns vagy adjuváns) és (adott esetben) radioterápiát 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 Dazublys-kezelés követ, lokálisan előrehaladott betegség (beleértve a gyulladós betegséget is) vagy 2 cm-nél nagyobb átmérőjű tumor esetén (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A Dazublys 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

A Dazublys kapecitabinnal vagy 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.

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

Az intravénás Dazublys nem alkalmas a szubkután beadásra, és kizárólag intravénás infúzió formájában alkalmazható.

Ha alternatív alkalmazási mód szükséges, egyéb, ilyen lehetőséget nyújtó trastuzumab-termékek használandók.

A kezelési hibák megelőzése érdekében fontos ellenőrizni az injekciós üveg címkéjét, hogy megbizonyosodjon arról, hogy az elkészítésre és beadásra kerülő gyógyszer a Dazublys

(trasztuzumab), nem pedig egyéb, trasztuzumab-tartalmú készítmény (például trasztuzumab-emtanzin vagy trasztuzumab-deruxtekán).

Adagolás

Metasztatikus emlőkarcinóma

Háromheti adagolási rend

Az ajánlott kezdő, telítő dózis 8 mg/ttkg. Az ajánlott fenntartó dózis 6 mg/ttkg, háromhetente ismételve, három héttel a telítő dózis beadása után elkezdve.

Heti adagolási rend

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

Alkalmazás paklitaxellel vagy docetaxellel kombinálva

A pivotális 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 trasztuzumab dózisok beadása után alkalmazták, ha az előző trasztuzumab dózist a beteg jól tolerálta.

Alkalmazás egy aromataz-inhibitorral kombinálva

A pivotális 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

Háromheti és heti adagolási rend

A háromheti adagolási rendben a trasztuzumab ajánlott kezdő, telítő dózisa 8 mg/ttkg. Az ajánlott fenntartó dózis 6 mg/ttkg trasztuzumab, 3 hetente ismételve, három héttel a telítő dózis beadása után elkezdve.

A heti adagolási rendben (kezdő telítő dózis 4 mg/ttkg, melyet hetente egyszer 2 mg/ttkg dózis követ) doxorubicint és ciklofoszfamidot tartalmazó kemoterápiát követően, paklitaxellel kombinálva.

A kemoterápiás kombinációs adagolást lásd az 5.1 pontban.

Metasztatikus gyomorkarcinóma

Háromheti adagolási rend

Az ajánlott kezdő, telítő dózis 8 mg/ttkg. Az ajánlott fenntartó dózis 6 mg/ttkg, 3 hetente ismételve, három héttel a telítő dózis 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 az egy évnél hosszabb kezelés korai emlőkarcinómában nem ajánlott (lásd 5.1 pont).

Dóziscsökkentés

A klinikai vizsgálatok során a trasztuzumab dózisát nem csökkentették. A betegek folytathatják a terápiát reverzibilis, kemoterápia-indukálta myelosuppressio periódusai alatt is, de gondosan figyelemmel kell kísérni őket, az ez idő alatt kialakuló neutropenia szövődményeinek észlelése érdekében. A paklitaxel, a docetaxel vagy az aromatáz-inhibitorok dóziscsökkentésével vagy beadásának elhalasztásával 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 dózisok

Ha egy betegnél a trasztuzumab dózis beadása legfeljebb egy hetet késett, a trasztuzumab szokásos fenntartó dózisát (heti adagolási rend esetén 2 mg/ttkg; háromheti adagolási rend esetén 6 mg/ttkg) kell beadni a lehető legrövidebb időn belül. Nem szabad a következő tervezett ciklusig várni. A további fenntartó dózisokat 7, illetve 21 nap múlva kell beadni a heti, illetve a háromheti adagolási rend szerint.

Ha egy betegnél egy hétnél hosszabb ideig késett a trasztuzumab dózis beadása, amint lehetséges, újra a telítő dózist kell beadni kb. 90 perc alatt (heti adagolási rend esetén 4 mg/ttkg; három heti adagolási rend esetén 8 mg/ttkg). A további, fenntartó trasztuzumab dózisokat, azaz heti adagolási rendnél a 2 mg/ttkg-os dózist 7 nap múlva; a háromheti adagolási rendnél 6 mg/ttkg-os dózist 21 nap múlva kell beadni, vagy ha tovább csökkent, vagy ha tünetekkel járó pangásos szívelégtelenség alakult ki, erősen megfontolandó a trasztuzumab-kezelés abbahagyása.

Különleges betegcsoportok

Célzott farmakokinetikai vizsgálatokat időseknél 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 dózisát 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 beadásának 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 beadásának megszakítása vagy az infúzió sebességének csökkentése segíthet ezen tünetek enyhítésében. A tünetek csökkenése után az infúzió beadása tovább folytatható.

Ha a kezdő, telítő dózist a beteg jól tolerálja, a további dózisokat már 30 perces infúzióban is be lehet adni.

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

A trastuzumab késztermék beadására szolgáló infúziós tasaknak DEHP-mentesnek kell lennie.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, a trastuzumabbal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával és rágszáló eredetű 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 trastuzumab-kezelésben részesültek.

Kardiális diszfunkció

Általános szempontok

A trastuzumabbal 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 trastuzumab-kezelést 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 kisebb balkamrai ejekciós frakció (LVEF) értékkel rendelkező vagy idősebb betegek kezelésekor.

Minden betegnél, akinek Trastuzumab-kezelést 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 EKG, az echokardiogram és/vagy a MUGA (multiple gated acquisition) vagy mágneses rezonancia vizsgálatot. A folyamatos ellenőrzéssel kiszűrhetők azok a betegek, akinek szív működési zavar alakul ki. A szív működés vizsgálatát – a kezelés megkezdésekor végzett vizsgálattal megegyező módon – a kezelés során 3 havonta, majd a kezelés befejezése után 6 havonta kell megismételni, a trastuzumab utolsó dózistól számított 24 hónapon keresztül. Gondos kockázat-előny elemzést kell végezni mielőtt a trastuzumab-kezelés megkezdése mellett döntenek.

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

Azoknál a betegeknél, akinek a kezelés megkezdése előtti alapvető vizsgálatok alapján kardiovaszkuláris komplikációk lehetségesek, megfontolandó a szakmai szabályoknak megfelelő kardiológiai vizsgálat elvégzése. A kezelés során a szív működés további ellenőrzése minden betegnél

szükséges (pl. 12 hetente). A rendszeres 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 balkamrafunkció tovább csökken, ugyanakkor a beteg továbbra is tünetmentes marad, megfontolandó a kezelés abbahagyása abban az esetben, ha a trasztuzumab-kezeléstől nem következett be klinikai javulás.

A trasztuzumab-kezelés folytatásának vagy újakezdésének 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 kezelést 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 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.

Ha a trasztuzumab-kezelés 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 szokásos, pangásos szívelégtelenségben alkalmazott gyógyszeres kezelés hatására – mely egy angiotenzinkonvertáló-enzim- (ACE) gátlóból vagy angiotenzinreceptor-blokkolóból (ARB) és egy béta-blokkolóból állt – javulást mutatott. A legtöbb olyan beteg, akinek kardiális tünetei voltak és a Trasztuzumab-kezeléstől 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 trasztuzumab-kezeléssel összefüggő szív működési zavar kockázata azoknál a metastatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknél is fennáll, akik a trasztuzumab-kezelést megelőzően kaptak antraciklint, bár a kockázat 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 dózisától számított 24 hónapon keresztül. Azoknál a betegeknél, akik antraciklin-tartalmú kemoterápiát kapnak, további ellenőrzés javasolt, amit évente kell elvégezni a trasztuzumab utolsó dózisától 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 beválasztásakor vagy azt megelőzően pangásos szívelégtelenségük (NYHA II–IV stádium), 55%-nál kisebb LVEF-értékük, más típusú cardiomyopathiájuk, gyógyszeres kezelést igénylő szívritmuszavaruk, klinikailag jelentős szívbillentyű-betegségük, nem megfelelően beállított hipertenziójuk (szokásos gyógyszeres kezeléssel megfelelően beállított hipertensio 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 események

nagyobb incidenciáját figyelték meg, amikor a trasztuzumabot antraciklin tartalmú kemoterápia után adták, szemben az antraciklint nem tartalmazó, docetaxelt és karboplatint tartalmazó protokollokkal 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 protokolltól 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 érték) követési időtartam 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, illetve taxán, karboplatin és trasztuzumab).

A kardiális események szempontjából azonosított rizikófaktorok a négy nagy adjuváns vizsgálatban a következők voltak: 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 trasztuzumab-kezelés előtt kapott antraciklin nagyobb kumulatív dózisával, valamint a 25 kg/m^2 -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 kis dózisu antraciklin-protokollok alkalmazhatók, azaz doxorubicin 180 mg/m^2 vagy epirubicin 360 mg/m^2 maximális kumulatív dózissal.

Amennyiben a beteg neoadjuváns kezelésként kis 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 adott beteg egyedi tényezői alapján kell dönteni.

A trasztuzumab és az alacsony dózisu antraciklin-protokollok egyidejű alkalmazásáról jelenleg két vizsgálatra korlátozódnak a tapasztalatok (MO16432 és BO22227).

Az MO16432 pivotális vizsgálatban a trasztuzumabot neoadjuváns kemoterápiával együtt adagolták, mely három ciklus doxorubicint (kumulatív dózis 180 mg/m^2) tartalmazott. A tünetekkel járó szív működési zavar incidenciája 1,7% volt a trasztuzumab-karon.

A BO22227 pivotális vizsgálatban, melyben a trasztuzumabot 4 ciklus epirubicin-tartalmú (kumulatív dózis 300 mg/m^2) neoadjuváns kemoterápiával együtt adagolták, 70 hónapot meghaladó medián követési időnél a szívelégtelenség/pangásos szívelégtelenség incidenciája 0,3% volt az intravénás trasztuzumab-karon.

65 évesnél 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, hypotonia, zihálás, 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 infúzió beadását 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 kockázata. 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 beadása után órákon vagy legfeljebb egy héten belül bekövetkezett. Nagyon ritkán a betegek az infúziós tünetek és a pulmonalis tünetek jelentkezését több mint 6 órával a trasztuzumab-infúzió beadásának 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 események

Súlyos pulmonalis eseményeket 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 később is jelentkezhetnek. Azoknál a betegeknél, akiknek az előrehaladott rosszindulatú folyamat és egyéb betegségek következtében nyugalmi dyspnoéjuk van, a pulmonalis történések fokozott kockázata 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.

Nátrium

A Dazublys kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Poliszorbát 20

Ez a gyógyszer 0,6 mg vagy 1,7 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 150 mg-os vagy 420 mg-os injekciós üvegenként, ami ekvivalens 0,6 mg/60 kg/7,4 ml-rel, illetve 1,7 mg/60 kg/20,8 ml-rel. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Nem interakciós vizsgálatokat 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 iv. telítő dózist követően 6 mg/ttkg 3 hetente egyszeri vagy 2 mg/ttkg hetente egyszeri iv. 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 trastuzumabbal (4 mg/ttkg iv. telítő dózis, majd heti 2 mg/ttkg iv.) és docetaxellel (60 mg/m² iv.) végzett, JP16003 számú, egykarú vizsgálatból származó adatok szerint a trastuzumab egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a docetaxel egyszeri dózisára jellemző farmakokinetikát. A JP19959 vizsgálat a BO18255 (ToGa) vizsgálat egyik alvizsgálata volt, amelyben a trastuzumabbal kombinációban, illetve anélkül adott kapecitabin és ciszplatin farmakokinetikáját vizsgálták előrehaladott gyomorkarcinómában szenvedő japán férfiaknál és nőknél. Ezen alvizsgálat eredményei szerint a kapecitabin bioaktív metabolitjainak (pl. 5-FU) expozícióját nem befolyásolta a ciszplatin vagy a ciszplatin plusz trastuzumab egyidejű alkalmazása. Magának a kapecitabinnak azonban megemelkedett a koncentrációja és megnövekedett a felezési ideje, ha trastuzumabbal kombinációban alkalmazták. Az adatok arra is utalnak, hogy a ciszplatin farmakokinetikáját nem befolyásolja a kapecitabin, vagy a kapecitabin plusz trastuzumab egyidejű alkalmazása.

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

Daganatellenes szerek hatása a trastuzumab farmakokinetikájára

Trasztuzumab-monoterápia (4 mg/ttkg telítő dózis, majd heti 2 mg/ttkg iv.) 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 trastuzumab farmakokinetikájára.

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

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

Az egyidejűleg alkalmazott anasztrozol nem befolyásolta a trastuzumab farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

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

Terhesség

Jávai makákó majmokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a heti humán fenntartó dózis (2 mg/ttkg intravénás trastuzumab) 25-szörösét beadva nem észleltek fertilitási zavart vagy magzatkárosodást. A trastuzumab bejutott a placentába a korai (20 – 50. gesztációs nap) és a késői (120 – 150. gesztációs nap) magzatfejlődési periódusban. Nem ismert, hogy a trastuzumab befolyásolja-e a reprodukzív 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 követően oligohydramnióval társuló, magzati renális fejlődési rendellenességek és/vagy funkciókárosodás eseteit jelentették trasztuzumab-kezelésben 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 nőt trasztuzumabbal kezelnek, illetve ha egy beteg terhes lesz a trasztuzumab-kezelés alatt vagy az utolsó trasztuzumab-dózis beadását követő 7 hónapon belül, a beteg multidiszciplináris orvoscsoporthoz történő, szoros monitorozása ajánlatos.

Szoptatás

Egy jávai makákó majmokon végzett vizsgálatban a heti 2 mg/ttkg intravénás trasztuzumab fenntartó dózis 25-szörösét a terhesség 120. és 150. napja között beadva a trasztuzumab átjutott a tejbe 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 ismert, hogy a trasztuzumab átjut-e az anyatejbe. Minthogy az IgG1 kiválasztódik az anyatejbe, és a csecsemőt érintő lehetséges károsodás nem ismert, a nőknek nem szabad szoptatniuk trasztuzumab-kezelés ideje alatt és az utolsó dózist követő 7 hónap során.

Termékenység

Termékenységre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

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

A Dazublys csak kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont). A trasztuzumabbal 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 készítmény alkalmazása során eddig jelentett legsúlyosabb és/vagy gyakori mellékhatások között szerepelt szív működési zavar, infúziós reakció, haematotoxicitás (különösen neutropenia), fertőzés és pulmonális mellékhatás.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Ebben a részben a következő gyakorisági kategóriákat alkalmazták: 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 gyakoriság 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 százaléktérték 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 mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés	Nagyon gyakori
	Nasopharyngitis	Nagyon gyakori
	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
	Tumorlízis-szindróma	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
Szívbetegségek és 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

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Érbetegségek és tünetek	Galoppitmus	Nem ismert
	Kipirulás	Nagyon gyakori
	⁺¹ Hypotonia	Gyakori
	Vasodilatatio	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	⁺¹ Dyspnoea	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 respiratoricus distressz-szindróma	Nem ismert
	⁺ Bronchospasmus	Nem ismert
	⁺ Hypoxia	Nem ismert
	Csökkent oxigénszaturáció	Nem ismert
	Gégeödéma	Nem ismert
	Orthopnoe	Nem ismert
	Tüdőödéma	Nem ismert
	Intersticialis 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
	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
	Körömelváltozás	Nagyon gyakori
	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma	Nagyon gyakori
	Acne	Gyakori
	Bőrszárazság	Gyakori
	Echymosis	Gyakori
	Hyperhidrosis	Gyakori
	Maculopapularis kiütés	Gyakori
	Pruritus	Gyakori
	Onychoclasia	Gyakori
	Dermatitis	Gyakori
	Urticaria	Nem gyakori
	Angiooedema	Nem ismert

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

Kardiális diszfunkció

A pangásos szívelégtelenség (NYHA II-IV-es stádium) a trasztuzumab alkalmazásával összefüggő, gyakori mellékhatás, amiből halálos kimenetelű is előfordult (lásd 4.4 pont). Trasztuzumabbal kezelt betegeknél a kardiális diszfunkció okozta olyan jeleket 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 kezelésként 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 kis dózisú 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 érték) 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 trasztuzumab-kezelési karon 0,8%, míg az enyhe tüneteket okozó vagy tünetekkel nem járó balkamrai diszfunkció aránya 4,6% volt.

A súlyos pangásos szívelégtelenség a trasztuzumab-kezelésben 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 trasztuzumabbal kezelt betegek 79,5%-ánál bizonyult reverzibilisnek. A kardiális diszfunkcióval összefüggő események mintegy 17%-a következett be a trasztuzumab-kezelés befejezése után.

A metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknél végzett 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, allergiaszerű reakciók és túlérzékenység

A becslések szerint a trasztuzumabbal kezelt betegek körülbelül 40%-a tapasztal valamilyen, infúzóval összefüggő reakciót. Azonban az infúziós reakciók nagy része enyhe vagy közepes intenzitású (NCI-CTC-skálarendszer), 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, dyspnoea, hypotonia, zihálás, bronchospasmus, tachycardia, csökkent oxigén-szaturáció, respiratorikus distressz, bőrkütiés, 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 kimenetelű is előfordult.

Anafilaktoid 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 (medián érték) meghaladó követési időnél az intravénás trastuzumabbal kezelt betegek 10,1%-ánál (30/296) jelentek meg trastuzumab-ellenes antitestek. Az intravénás trastuzumab-karon 30 beteg közül 2-nél mutattak ki a kezelés megkezdése után vett mintákból neutralizáló trastuzumab-ellenes antitesteket.

Ezen antitestek klinikai jelentősége nem ismert. A trastuzumab-ellenes antitestek megjelenése nem volt hatással az intravénásan alkalmazott trastuzumab 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 trastuzumabra vonatkozó immunogenitási adatok gyomorkarcinóma esetében.

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 trastuzumab-dózistönmagában nem adtak a klinikai vizsgálatokban. Egy metasztatikus gyomorkarcinómás betegeknél végzett klinikai vizsgálatban a 8 mg/ttkg telítő dózist követően a háromhetenkénti 10 mg/ttkg fenntartó dózist tanulmányozták. Eddig a dózsig a betegek a gyógyszert jól tolerálták.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, monoklonális antitestek, ATC-kód: L01FD01

A Dazublys egy bioszimiláris gyógyszerkészítmény. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján található: <https://www.ema.europa.eu>.

A trastuzumab rekombináns, humanizált IgG1 monoklonális 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 immunhisztokémiai 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 domain-je (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 domain-jének 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 immunhisztokémiai (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. Trastuzumab -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 ICH festődési minták értékeléséhez emlőkarcinómában

Pontszám	A festődés jellege	Fokozott HER2 Expresszió értékelése
nulla (0)	Nem látható festődés vagy membránfestődés a tumorsejtek < 10%-ánál látható.	Negatív
Egykeresztes (1+)	Halvány, alig észlelhető membránfestődés látható a tumorsejtek > 10%-ánál. A sejtek membránjának csak egy része festődik.	Negatív
Kétkeresztes (2+)	Gyenge - közepes körkörös membránfestődés látható a tumorsejtek > 10%-ánál.	Kérdéses
Háromkeresztes (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 laboratórium által 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 pozitivitás 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 módszerrel 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	A fokozott HER2 Expresszióértékelése
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 génkópia-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 metastasztikus emlőkarcinómában

szenvédő betegeknek adták, akiknek tumora fokozott a HER2-expressziót mutatott, és akiknél a metasztatikus betegségre adott egy vagy több kemoterápiás protokoll szerinti kezelés nem bizonyult eredményesnek (trasztuzumab önmagában).

A trasztuzumabot paklitaxellel vagy docetaxellel kombinálva is alkalmazták olyan betegeknél, akik metasztatikus betegségük kezelésére előzőleg nem kaptak kemoterápiát. Azok a betegek, akiket korábban antraciklin-alapú, adjuváns kemoterápiával kezeltek, paklitaxelt (175 mg/m^2 , 3 óra alatt infundálva) kaptak trasztuzumabbal vagy anélkül. A docetaxel pivotális vizsgálatában, ahol a docetaxelt önmagában vagy trasztuzumabbal kombinálva adagolták (100 mg/m^2 , 1 óra alatt infundálva), a betegek 60%-a kapott előzőleg antraciklin-alapú adjuváns kemoterápiát. A betegeket a betegség progressziójáig kezelték trasztuzumabbal.

A trasztuzumab-paklitaxel kombináció hatásosságát nem vizsgálták olyan betegeknél, akik előzetesen nem kaptak adjuváns antraciklin-kezelést. A trasztuzumab-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 trasztuzumab monoterápiát és trasztuzumab-paklitaxel kombinációs terápiát értékelő pivotális klinikai vizsgálatokba, az emlőtumorokból származó fixált anyag immunhisztokémiai festése volt, amely során rágcsló 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 pivotális vizsgálatában, ahol önmagában vagy trasztuzumabbal 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 hatásossági eredményeit a 4. táblázat foglalja össze:

4 táblázat: Monoterápiás és kombinációs vizsgálatok hatásossági eredményei

Paraméter	Monoterápia	Kombinációs terápia			
	Trasztuzumab ¹	Trasztuzumab és Paklitaxel ²	Paklitaxel ²	Trasztuzumab és Docetaxel ³	Docetaxel ³
	n = 172	n = 68	n = 77	n = 92	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: Teljesanalízis-csoport ("intent-to-treat"), 24 hónapos eredmények

Trasztuzumab és anasztrozol kombinációs kezelés

A trastuzumab és anasztrozol kombinációt metasztatikus emlőkarcinóma első vonalbeli kezelésére HER2-t fokozottan expresszáló, hormonreceptor (azaz ösztrogénreceptor [ER] és/vagy progeszteronreceptor [PR]) pozitív, posztmenopauzás betegeknél vizsgálták. A progressziómentes túlélés időtartama kétszeresére nőtt a trastuzumab és 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 teljes túlélés medián értéke 4,6 hónappal nőtt a kombinációs csoportban. A különbség nem volt statisztikailag szignifikáns, azonban a csak anasztrozollal kezelt csoportból a betegek több mint felét trastuzumab-tartalmú kezelésre állították át a betegség progressziója után.

Háromhetente 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 dózis 8 mg/ttkg, majd 6 mg/ttkg háromhetente adagolva
2. MO16982 vizsgálat: telítő dózis 6 mg/ttkg 3 hétig hetente, majd 6 mg/ttkg háromhetente adagolva
3. BO15935 vizsgálat
4. MO16419 vizsgálat

A progresszió helyei

A máj állapotában bekövetkező romlás gyakorisága szignifikánsan csökkent a trastuzumab és paklitaxel kombinációval kezelt betegeknél, a csak paklitaxellel kezelt betegekhez képest (21,8% szemben a 45,7%-kal; $p = 0,004$). A trastuzumab és paklitaxel-kezelésben részesülő betegek közül többenél következett be romlás a központi idegrendszer állapotában, mint a csak paklitaxellel kezelt csoportban (12,6% szemben a 6,5 %-kal; $p = 0,377$).

Korai emlőkarcinóma (adjuváns kezelés)

A korai emlőkarcinóma definíció szerint: nem metasztatikus, primer, invazív emlőkarcinóma. Adjuváns kezelés tekintetében a trastuzumabot 4 nagy, multicentrikus, randomizált vizsgálatban tanulmányozták:

- A BO16348 vizsgálatot arra tervezték, hogy HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél a műtétet, hagyományos kemoterápiát és radioterápiát (amennyiben szükséges) követően összehasonlítsák a háromhetente adott trastuzumabbal végzett egy, illetve két éves

kezelést az obszervációval. Továbbá összehasonlították a kétéves trastuzumab-kezelést az egyéves trastuzumab-kezeléssel. A trastuzumab-kezelésben részesülő betegek 8 mg/ttkg-os telítő dózist, majd ezt követően 3 hetente 6 mg/ttkg fenntartó dózist kaptak egy vagy két éven át.

- Az összevont analízis alapjait képező NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálatok célja a doxorubicin és ciklofoszfamid (AC) kemoterápiát követő paklitaxellel kombinált trastuzumab-kezelés klinikai hasznának vizsgálata volt. Az NCCTG N9831 vizsgálatban továbbá az AC→P (paklitaxel) kemoterápiához szekvenciálisan hozzáadott trastuzumab 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 karboplatinval 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 analízisében 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, ösztrogén-receptor és progeszteron-receptor negativitás, szövettani és/vagy nukleáris 2-3-as fokozat vagy 35 évesnél fiatalabb életkor.

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

6. táblázat: A BO16348 vizsgálat hatásossági eredményei

Paraméter	Követési idő (medián érték) 12 hónap*		Követési idő (medián érték) 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	
- 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 áttét nélküli 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%)

Paraméter	Követési idő (medián érték) 12 hónap*		Követési idő (medián érték) 8 év**	
	Obszerváció n = 1693	Trasztuzumab 1 év n = 1693	Obszerváció n = 1697***	Trasztuzumab 1 év n = 1702***
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 trasztuzumab-karra).

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

Az interim hatásossági elemzés hatásossági eredményei elérték a protokollban az 1 éves trasztuzumab-kezelés 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 trasztuzumab-csoportban 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 végso analízisre, ami azt mutatta, hogy az 1 éves trasztuzumab-kezelés a csak obszervációs gondozással összevetve 24%-os kockázatcsökkenést eredményez (relatív hazard = 0,76, 95%-os CI: 0,67; 0,86). Ez az 1 éves trasztuzumab-kezelés javára abszolút előnyként mutatkozik meg a 8 éves betegségmentes túlélési arány 6,4 százalékpontos növekedésében.

Ebben a végso elemzésben a trasztuzumab-kezelés 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, illetve 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 12 héten 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 9831 vizsgálat összevont elemzésének hatásossági eredményeit a betegségmentes túlélés (DFS)* végso 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) végso 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 recidíva 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 lévőbetegek esetén

** a teljes túlélésre 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 trasztuzumab-kezelésre történő keresztezése 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 esemény): Az 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 trasztuzumab-kezelésre. 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 intravénásinfúzióban, 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	195	134	0,61 (0,49–0,77)
Az eseményt mutató betegek száma			p < 0,0001
Távoli recidíva	144	95	0,59 (0,46–0,77)
Az eseményt mutató betegek száma			p < 0,0001
Teljes túlélés (halál)	80	49	0,58 (0,40–0,83)
Az eseményt mutató betegek száma			p = 0,0024

AC→D = doxorubicin plusz ciklofoszfamid, majd docetaxel; AC→DH = doxorubicin pluszciklofoszfamid, majd docetaxel plusz trasztuzumab; CI = konfidenciaintervallum

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	195	145	0,67 (0,54–0,83)
Az eseményt mutató betegek száma			p = 0,0003
Távoli recidíva	144	103	0,65 (0,50–0,84)
Az eseményt mutató betegek száma			p = 0,0008
Halál (teljes túlélés [OS] esemény)	80	56	0,66 (0,47–0,93)
Az eseményt mutató betegek száma			p = 0,0182

AC→D = doxorubicin plusz ciklofoszfamid, majd docetaxel; DCarbH = docetaxel, karboplatin éstrasztuzumab; CI = konfidenciaintervallum

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, illetve az AC→D- (AC→T) karon 217/1073 beteg Karnofsky-féle teljesítményszavolt ≤ 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 BCIRG 006 vizsgálatból származó adatokon post-hoc feltáró analizist 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	0,48	0,61	0,67
Betegségmentes túlélés Relatív hazard (95%-os CI) p-érték	(0,39; 0,59) p < 0,0001	(0,49; 0,77) p < 0,0001	(0,54; 0,83) p = 0,0003
Hosszú távú követés hatásossági analizise**	0,61	0,72	0,77
Betegségmentes túlélés Relatív hazard (95%-os CI) p-érték	(0,54; 0,69) p < 0,0001	(0,61; 0,85) p < 0,0001	(0,65; 0,90) p = 0,0011
A betegségmentes túlélés és atünetekkel járó cardialis 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: trastuzumab CI = konfidenciaintervallum

* A betegségmentes túlélés (DFS) végső analizisekor. A követés medián 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 az adjuváns trastuzumab-kezelés kemoterápiával történő együttadásának hatásosságát hasonlítják össze a neoadjuváns/adjuváns kezelés során kapott eredményekkel.

A neoadjuváns-adjuváns kezelést alkalmazó, MO16432 multicentrikus, randomizált vizsgálatot a trastuzumab és egy antraciklint, illetve egy taxánt is tartalmazó neoadjuváns kemoterápia egyidejű alkalmazása, majd ezt követően adott adjuváns trastuzumab klinikai hatásosságának vizsgálatára tervezték, melynek során a trastuzumab-kezelés teljes időtartama összesen 1 év volt. A vizsgálatba újonnan diagnosztizált, lokálisan előrehaladott (III stádiumú) vagy gyulladásos korai emlőkarcinómában szenvedő betegeket választottak be. Azokat a betegeket, akiknek tumora HER2-pozitív volt, véletlen besorolással neoadjuváns kemoterápiára és egyidejű neoadjuváns-adjuváns trastuzumab-kezelésre vagy önmagában adott neoadjuváns kemoterápiára sorolták be.

Az MO16432 vizsgálatban a trastuzumabot (8 mg/ttkg telítő dózis, majd 6 mg/ttkg fenntartó dózisok háromhetente) 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 trastuzumab ciklusok (az 1 éves kezelés befejezéséig).

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

12. táblázat: Az MO16432 vizsgálat hatásossági eredményei

Paraméter	Kemoterápia + trastuzumab (n = 115)	Csak kemoterápi (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 becsültek a trastuzumab-kar 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 elrendezésű, III. fázisú 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 estéjétől a ciklus 15. napjának reggeléig)
- vagy
- intravénás 5-fluorouracil – 800 mg/m²/nap, folyamatos intravénás infúzióban, 5 napon keresztül, 3 hetente, összesen hat cikluson át (mindegyik ciklus 1-5. napján).

A fentiek valamelyikét kombinálták a következővel:

- ciszplatin – 80 mg/m² 3 hetente, összesen hat 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 hazard (95%-os CI)	p-érték
Teljes túlélés, medián érték, hónapok	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Progressziómentes túlélés, medián érték, hónapok	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Betegség progressziójáig eltelt idő, medián érték, 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 érték, hónapok	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropirimidin/ciszplatin + trastuzumab

FP: Fluoropirimidin/ciszplatin

^a esélyhányados

A vizsgálatba a gyomor vagy a gastro-oesophagealis junkció HER2-pozitív, inoperábilis, lokálisan előrehaladott vagy kiújuló és/vagy metastatikus 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 kontrollcsoportban 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, illetve 16 hónap, a relatív házárd 0,65 (95%-os CI: 0,51–0,83) és a medián progressziómentes túlélés 5,5, illetve 7,6 hónap volt, relatív házárd 0,64 (95%-os CI: 0,51–0,79) az FP illetve az FP+H-karon. A teljes túlélésre vonatkozó relatív házárd 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 betegeknek, akiknek kiindulási ECOG teljesítménystátusza 2 volt [relatív házárd 0,96 (95%-os CI: 0,51–1,79)], vagy nem mérhető elváltozással rendelkeztek [relatív házárd 1,78 (95%-os CI: 0,87–3,66)], vagy lokálisan előrehaladott betegségben szenvedtek [relatív házárd 1,20 (95%-os CI: 0,29–4,97)].

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a referenciagyógyszer 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 típusú tumorban szenvedő betegek, illetve egészséges önkéntesek összesített adata alapján, 18 I., II. és III. fázisú vizsgálatban IV trasztuzumab alkalmazásával. Egy két-kompartmentes modell, a centrális kompartmentből történő párhuzamos, lineáris és nem lineáris 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 betegeknek 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 µg/ml volt MBC-ben, EBC-ben és AGC-ben szenvedő betegek esetén. A centrális kompartment térfogata MBC-ben és EBC-ben szenvedő betegeknek 2,62 liter, illetve AGC-ben szenvedő betegeknek 3,63 liter volt. A végső populációs farmakokinetikai (PK) modell szerint a primer tumor típusán kívül a testtömeget, a szérumaszpártát-aminotranszferáz szintjét 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. és 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 heti, illetve háromheti adagolási rend 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. és 95. percentilis között) az MBC-ben, EBC-ben és AGC-ben szenvedő, IV trasztuzumab adagolási rendek szerint kezelt betegeknek

Adagolási rend	Primér tumor típusa	n	C_{min} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$AUC_{0-21 \text{ nap}}$ ($\mu\text{g} \times \text{nap}/\text{ml}$)
8 mg/ttkg + 6 mg/ttkg 3hetente	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. és 95. percentilis között) az MBC-ben, EBC-ben és AGC-ben szenvedő, intravénás trasztuzumab adagolási rendek szerint kezelt betegeknek

Adagolási rend	Primér tumortípusa	n	$C_{min,ss}^*$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$C_{max,ss}^{**}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$AUC_{ss 0-21 \text{ nap}}$ ($\mu\text{g} \times \text{nap}/\text{ml}$)	Dinamikus egyensúlyi állapot eléréseig 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/ttkghetente	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 eléréseig 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 trasztuzumab adagolási rendek szerint kezelt betegeknek

Adagolási rend	Primértumor típusa	n	Teljes CL tartomány $C_{max,ss}$ -tól $C_{min,ss}$ -ig (l/nap)	$t_{1/2}$ tartomány $C_{max,ss}$ -tól $C_{min,ss}$ -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/ttkghetente	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 $< 1 \mu\text{g}/\text{ml}$ koncentrációt (kb. 3%-a a populációs becsült $C_{min,ss}$ -nek vagy kb. 97%-os kimosódás) hét 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/ASAT szintek között. A shed antigén clearance-re gyakorolt hatása részben magyarázható az SGOT/ASAT 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. A trehalózzal (mely az egyik fő formulálási segédanyag) végzett vizsgálatokban nem észleltek semmiféle toxicitást.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát
 α,α -trehalóz-dihidrát
poliszorbát 20 (E 432)**

**Ez a gyógyszer 0,6 mg vagy 1,7 mg poliszorbát 20-at tartalmaz minden 150 mg-os vagy 420 mg-os injekciós üvegben, ami ekvivalens 0,6 mg/60 kg/7,4 ml-rel, illetve 1,7 mg/60 kg/20,8 ml-rel. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető vagy hígítható. Glükóz-oldattal nem hígítható, mert a fehérje kiválik.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 évre

Aszeptikus elkészítés és hígítást:

Az oldat aszeptikus körülmények között steril, injekcióhoz való vízzel történő elkészítése után, az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva 48 órán át igazolt.

Az aszeptikus körülmények között a 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatot tartalmazó polivinilklorid, polietilén vagy polipropilén zacskók zsákba hígított trasztuzumab kémiai és fizikai stabilitása 5 °C $\pm$ 3 °C és 30 °C $\pm$ 2 °C-os hőmérsékleten tárolva legfeljebb 48 óráig igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot és a trasztuzumab infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolásért és az alkalmazott tárolási körülményekért a felhasználót terheli a felelősség, és nem tárolható 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten 24 óránál tovább, kivéve, ha az elkészítést és hígítást ellenőrzött, validált, aszeptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

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

A fénytől való védelem érdekében a tartályt a külső dobozban kell tartani.

Az elkészített oldat nem fagyasztható.

A felbontott gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3. és 6.6. pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Dazublys 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

15 ml-es, átlátszó, I. típusú üvegből készült injekciós üveg, amely 150 mg trasztuzumabot tartalmaz, fluor-gyanta fóliával laminált butil gumidugóval.

Egy injekciós üveg dobozonként.

Dazublys 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

50 ml-es, átlátszó, I. típusú üvegből készült injekciós üveg, amely 420 mg trasztuzumabot tartalmaz, fluor-gyanta fóliával laminált butil gumidugóval.

Egy injekciós üveg dobozonként.

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

Az intravénás Dazublys steril, tartósítószereket nem tartalmazó, pirogénmentes, egyszeri alkalmazásra szánt injekciós üvegben kerül forgalomba.

Megfelelő aszeptikus körülményeket kell biztosítani az elkészítési és a hígítási folyamatokhoz. Gondoskodni kell az elkészített oldat sterilizálásának biztosításáról. Mivel a készítmény nem tartalmaz semmiféle baktériumellenes tartósítószert vagy bakteriosztatikus anyagot, aszeptikus módszert kell alkalmazni.

Aszeptikus körülmények közötti elkészítés, kezelés és tárolás:

Az infúzió elkészítése során gondoskodni kell az aszeptikus kezelésről. Az elkészítésre a következő előírások vonatkoznak:

- az infúzió elkészítését, aszeptikus körülmények között, képzett személy végezze, a helyes gyakorlat szabályainak megfelelően, különös tekintettel a parenterális készítmények aszeptikus körülmények között történő elkészítésére vonatkozó szabályokra;
- az elkészítést lamináris áramlású vagy biológiai biztonsági fülkében kell végezni, az intravénás készítmények biztonságos kezelésére vonatkozó szokásos óvintézkedések betartása mellett;
- az elkészített intravénás infúzióhoz való oldatot ezután megfelelő módon kell tárolni, biztosítva az aszeptikus körülmények fenntartását.

Dazublys 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Minden 150 mg-os Dazublys port 7,2 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani (a steril víz nincs

biztosítva a dobozban). Más oldószer nem használható.

A 7,4 ml-es oldat egy dózis, és körülbelül 21 mg/ml, körülbelül 6.0 pH-értékű trasztuzumabot tartalmaz. A 4% átlagtérfogat lehetővé teszi, hogy az előírt 150 mg-os dózis minden üvegbe beférjen.

Dazublys 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Minden 420 mg-os Dazublys port 20 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani (a steril víz nincs biztosítva a dobozban). Más oldószer nem használható.

A 20,8 ml-es oldat egy dózis, és körülbelül 21 mg/ml, körülbelül 6.0 pH-értékű trasztuzumabot tartalmaz. A 4 % átlagtérfogat lehetővé teszi, hogy az előírt 420 mg-os dózist ki lehessen nyerni minden üvegből.

Dazublys injekciós üveg	Steril injekcióhoz való víz térfogata	Végső koncentráció
150 mg-os injekciós üveg	7,2 ml	21 mg/ml
420 mg-os injekciós üveg	20 ml	21 mg/ml

A Dazublys feloldás közben óvatosan kell kezelni. A túlzott habosodás vagy a rázás miatt előfordulhat, hogy nem fér a megfelelő mennyiségű trasztuzumab az üvegbe.

Az elkészített oldatot nem szabad lefagyasztani.

Aszeptikus körülmények között történő feloldási utasítások:

- 1) Steril fecskendővel a megfelelő térfogatú (a fent említett mennyiségű) steril, injekcióhoz való vizet kell lassan a liofilizált trasztuzumabot tartalmazó injekciós üvegbe juttatni, úgy, hogy a vízsugár 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 trasztuzumab szintelen vagy halványsárga, átlátszó oldat, mely látható részecskéktől mentes.

Az elkészített oldat aszeptikus körülmények között történő hígítási utasításai:

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 infúziós zsákban lévő 250 ml 0,9%-os nátrium-klorid-oldathoz. Glükóz-tartalmú oldat nem használható (lásd 6.2 pont). A zsákot óvatosan kell mozgatni, hogy az oldat elkeveredjen, de a habzást elkerüljük.

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

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

Nem tapasztaltak inkompatibilitást a trasztuzumab és a polivinilklorid, polietilén vagy polipropilén zacskók zsákok között. A trasztuzumab késztermék beadására szolgáló infúziós tasaknak DEHP-mentesnek kell lennie.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Vault 14 Level 2,
Valletta Waterfront, Floriana,
FRN 1914, Málta

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/25/1949/001
EU/1/25/1949/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2025. június 30.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

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

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **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. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyottfrissített verzióiban részletezett farmakovigilanciai tevékenységeket 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 kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dazublys 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

trasztuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg trasztuzumabot tartalmaz injekciós üvegenként. Az elkészített koncentrátum 21 mg trasztuzumabot tartalmaz milliliterenként. Az injekcióhoz 7,2 ml steril vízzel kell feloldani.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, Poliszorbát 20 (E 432) α,α -trehalóz-dihidrát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, 1 injekciós üveg

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

Feloldás és hígítás után intravénás infúzióra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL 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.

Az elkészített oldat nem fagyasztható.

A tartályt a külső dobozban kell tartani, hogy ne érje fény.

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

A felhasználatlan adagot semmisítse meg.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Vault 14 Level 2,
Valletta Waterfront, Floriana,
FRN 1914, Málta

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1949/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gyártási tétel

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Feloldás után ne rázza fel.
Csak egyszeri felhasználásra.

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A Braille-írás mellőzésének indoklása elfogadott.

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

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

Dazublys 150 mg por koncentrátumhoz

trasztuzumab

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Kizárólag intravénás alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dazublys 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

trasztuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

420 mg trasztuzumabot tartalmaz injekciós üvegenként. Az elkészített koncentrátum 21 mg trasztuzumabot tartalmaz milliliterenként. 20 ml, injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, poliszorbát 20 (E 432) α,α -trehalóz-dihidrát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

1 injekciós üveg

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

Feloldás és hígítás után intravénás infúzióra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY 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.

Az elkészített oldat nem fagyasztható.

A tartályt a külső dobozban kell tartani, hogy ne érje fény.

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

A felhasználatlan adagot semmisítse meg.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Vault 14 Level 2
Valletta Waterfront, Floriana,
FRN 1914, Málta

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1949/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gyártási tétel

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Feloldás után ne rázza fel.
Csak egyszeri felhasználásra.

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A Braille-írás mellőzésének indoklása elfogadott.

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)

Dazublys 420 mg por koncentrátumhoz

trasztuzumab

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Kizárólag intravénás alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Dazublys 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz Dazublys 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 továbbítójátékoztatást.

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

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- 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. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Dazublys, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Dazublyst alkalmazása előtt
3. Hogyan kapja a Dazublyst?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Dazublyst tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Dazublys, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Dazublys 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 a trasztuzumab a HER2-höz kötődik, megállítja az ilyen sejtek növekedését és pusztulásukat okozza.

A kezelőorvosa a Dazublyst emlődaganat és gyomordaganat kezelésére írhatja fel, ha:

- Ön olyan korai emlődaganatban szenved, amely az úgynevezett HER2 fehérje magas szintjével jár.
- Ön magas HER2-szinttel járó, áttétes emlődaganatban szenved (olyan emlődaganat, amely az eredeti daganathoz képest tovább terjedt). A Trasztuzumab 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 betegeknek, akiknél magas a HER2-szint és hormonreceptor-pozitív (a női nemi hormonok jelenlétére érzékeny daganat), áttétes emlődaganatban szenvednek.
- Ön magas HER2-szinttel járó, áttétes gyomordaganatban szenved, a Dazublys-ot más daganatellenes gyógyszerekkel, kapecitabinnal vagy 5-fluorouracillal és ciszplatinnal kombinálva írják fel Önnek.

2. Tudnivalók a Dazublyst alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Dazublyst, ha:

- allergiás a trasztuzumabra, a rágcső eredetű fehérjékre, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- nyugalmi állapotban is súlyos légzési problémái vannak daganatos betegsége miatt, vagy ha oxigén-kezelésre szorul.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosa szorosan ellenőrizni fogja az Ön kezelését.

A szív működés ellenőrzése

A Dazublys-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 a Dazublys-kezelés megkezdése előtt, a kezelés ideje alatt 3 havonta és a kezelést követően legfeljebb 2–5 évig. Ha szívelégtelenségre utaló jelek fordulnak elő (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 Dazublys-kezelést.

A Dazublys alkalmazása előtt el kell mondania kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy agondozását végző egészségügyi szakembernek, ha:

- valaha szívelégtelensége, szívkoszorúér-betegsége, szívbillentyű-betegsége (szívrorej), magas vérnyomása volt, korábban gyógyszert szedett magas vérnyomásra vagy jelenleg szed magas vérnyomás kezelésére 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 a Dazublys által kiváltott szívproblémák fellépésének kockázatát;
- légszomja van, különösen ha jelenleg taxánt kap. A Dazublys 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 a Dazublys adásakor;
- bármikor kapott már más kezelést daganatos betegség miatt.

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

Gyermekek és serdülők

A Dazublys alkalmazása 18 éves kor alatt nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Dazublys

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 a Dazublys kiürül. Ezért kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert tájékoztatnia kell, ha a Dazublys-kezelés abbahagyása után hét hónapon belül bármilyen új gyógyszeres kezelést kezd.

Terhesség

- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- A Dazublys-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően még legalább 7 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia.
- Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a terhesség alatt alkalmazott Dazublys-kezelés előnyeiről és kockázatairól. Ritka esetekben előfordult, hogy trasztuzumabbal kezelt terhes nőknél a magzatvíz mennyisége csökkent. Ez az állapot káros lehet a méhen belül fejlődő gyermekére nézve és azt okozhatja, hogy a gyermek tüdeje nem fejlődik ki teljesen, ami a magzat halálához vezethet.

Szoptatás

Nem szabad szoptatnia gyermekét a Dazublys-kezelés ideje alatt és a Dazublys utolsó adagjának beadása után hét hónapig, mert a gyógyszer 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

A Dazublys befolyásolhatja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a kezelés alatt olyan tüneteket észlel, mint például szédülés, aluszékonyság, hidegrázás vagy láz, nem vezethet gépjárművet és nem kezelhet gépeket, amíg ezek a tünetek meg nem szűnnek.

Nátrium

A Dazublys kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Poliszorbát 20

Ez a gyógyszer 0,6 mg vagy 1,7 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 150 mg-os vagy 420 mg-os injekciós üvegenként, ami ekvivalens 0,6 mg/60 kg/7,4 ml-rel, illetve 1,7 mg/60 kg/20,8 ml-rel. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kapja a Dazublyst?

A kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosa meg fogja határozni daganatának HER2-szintjét. Csak azok a betegek kapnak Dazublys-kezelést, akiknek magas a HER2-szintje. A Dazublyst csak orvos vagy a gondozást végző egészségügyi szakember adhatja be. A kezelőorvos az Ön számára megfelelő adagot és adagolási rendet írja elő. A Dazublys adagja az Ön testtömegétől függ.

Az első adagot 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.

A Dazublyst intravénásan (intravénás infúzió, csepp) adják be a vénába; az intravénás készítmény nem adható be bőr alá, és kizárólag intravénás infúzióként alkalmazható.

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

vagy trasztuzumab-deruxtekán).

Korai emlődaganatban, áttétes emlődaganatban és áttétes gyomordaganatban a Dazublyst háromhetente adják. Áttétes emlődaganat esetén a Dazublys hetente egyszer is adható.

Ha idő előtt abbahagyja a Dazublys 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 a Dazublys 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 a trasztuzumab is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Néhány mellékhatás súlyos lehet, és kórházi kezelést igényelhet. A Dazublys infúzió beadása során hidegrázás, láz és más, influenzaszerű tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek nagyon gyakoriak (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet). További, infúzióval kapcsolatos mellékhatások: émelygés, hányás, fájdalom, fokozott izomtónus és reszketés, fejfájás, szédülés, légzési nehézség, magas vagy alacsony vérnyomás, szívritmuszavarok (szívdobogásérzés, 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” című bekezdést).

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, illetve a többi infúzió kezdete után két órán át egy egészségügyi dolgozó meg fogja figyelni Önt. Ha valamilyen reakció lép fel, csökkenteni fogják az infúzió beadási sebességét vagy megszakítják az infúzió beadását és megfelelő kezelést adnak a mellékhatások elmulasztására. A tünetek javulása után az infúzió beadását folytathatják.

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 a Dazublys-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 gyulladáshoz és szívritmuszavarokhoz vezethet. Mindez olyan tüneteket okozhat, mint például: légszomj (az éjszakai légszomjat is beleértve), köhögés, folyadékgyülem (duzzanat) a lábszárbán vagy a karban és 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 daganat kezelése után fellépő, anyagcserét érintő szövődmények összessége, amelyet a vér magas kálium- és foszfátszintje, valamint a vér alacsony kalciumszintje jellemez). A tünetek közt lehetnek veseproblémák (gyengeség, nehézlégzés, fáradtság és zavartság), szívproblémák (szívdobogásérzés vagy felgyorsult vagy lelassult szívverés), görcsrohamok, hányás vagy hasmenés és bizsergés a szájbán, a kézen vagy a lábon.

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

A trasztuzumab nagyon gyakori mellékhatása: 10 beteg közül 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;
- könnyezés;
- orrvérzés;
- orrfolyás;
- hajhullás;
- remegés;
- kipirulás;
- szédülés;
- körömelváltozások;
- testsúlycsökkenés;
- étvágytalanság;
- álmatlanság;
- megváltozott ízérzés;
- alacsony vérlemezkeszám;
- véraláfutás;
- a kéz- és lábujjak zsibbadása vagy bizsergése, amely esetenként az egész végtagra kiterjedhet;
- vörösség, duzzanat vagy sebek a szájbán és/vagy torokban;
- a kéz- és/vagy lábfej fájdalma, feldagadása, kipirosodása vagy bizsergése;
- légszomj;
- fejfájás;
- köhögés;
- hányás;
- émelygés.

A trasztuzumab gyakori mellékhatása: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

- allergiás reakciók;
- torokfertőzések;
- húgyhólyagfertőzés, valamint a bőr fertőzései;
- emlőgyulladás;
- májgyulladás;
- vesebetegségek;
- fokozott izomtónus vagy izomfeszülés;
- kar- és/vagy láb-fájdalom;
- viszkető bőrkiütés;
- álmoság;

- aranyeres csomók;
- viszketés;
- szájszárazság, bőrszárazság;
- szemszárazság;
- izzadás;
- gyengeségérzés és rossz közérzet;
- szorongás;
- depresszió;
- asztma;
- a tüdő fertőzése;
- tüdőbetegségek;
- hátfájás;
- nyakfájás;
- csontfájdalom;
- faggyúmirigy gyulladás (akne);
- lábszárgörcsök.

A trasztuzumab nem gyakori mellékhatása: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

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

A trasztuzumab ritka mellékhatása: 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

- sárgaság;
- anafilaxiás reakciók.

A trasztuzumab egyéb, jelentett mellékhatása: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg:

- kóros vagy károsodott véralvadás;
- magas káliumszint;
- vízenyő vagy vérzés a szemfenéken;
- sokk;
- szívritmuszavar;
- nehézlégzés;
- légzési elégtelenség;
- hirtelen kialakuló folyadékgyülem a tüdőben (akut tüdőödéma);
- a légutak hirtelen kialakuló beszűkülése;
- kórosan alacsony oxigénszint a vérben;
- fekvő helyzetben jelentkező nehézlégzés;
- májkárosodás;
- az arc, ajkak és torok feldagadása;
- veseelégtelenség;
- kórosan kevés magzatvíz (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, a daganat okozhatja. Ha a Dazublyst kemoterápiával kombinálva kapja, a mellékhatások részben a kemoterápia következményei is lehetnek.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen

lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatáság részére is bejelenthetia [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 a Dazublyst tárolni?

A Dazublyst az egészségügyi szakemberek fogják tárolni a kórházban vagy az egészségügyi intézményben.

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.
- A dobozon és a címkén feltüntetett lejáratí idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejáratí idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- A bontatlan injekciós üveget hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) kell tárolni.
- Az elkészített oldat nem fagyasztható.
- Az infúziós oldatot a hígítás után azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolásért és az alkalmazott tárolási körülményekért a felhasználót terheli a felelősség; 2 °C és 8 °C között kell tárolni, maximum 48 óráig.
- A fénytől való védelem érdekében a tartályt a külső dobozban tárolja.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, 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 a Dazublys?

- A hatóanyag a trasztuzumab. Minden injekciós üveg vagy 150 mg trasztuzumabot tartalmaz, amelyet 7,2 ml, steril, injekcióhoz való vízben kell feloldani, vagy 420 mg trasztuzumabot, amelyet 20 ml, steril, injekcióhoz való vízben kell feloldani. A kapott oldat körülbelül 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, α,α -trehalóz-dihidrát, és poliszorbát 20 (E 432).

Milyen a trasztuzumab külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A trasztuzumab 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

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Vault 14 Level 2,
Valletta Waterfront, Floriana,
FRN 1914, Málta

Gyártó

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

Birzebbugia, BBG 3000
Málta

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

België/Belgique/Belgien Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540	Lietuva UAB Orion Pharma Tel: +370 5 276 9499
България CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Тел: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Luxembourg/Luxemburg Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540
Česká republika CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel.: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Magyarország Orion Pharma Kft. Tel.: +36 1 239 9095
Danmark Orion Pharma A/S Tlf.: +45 8614 0000	Malta CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com
Deutschland PUREN Pharma GmbH Co. KG Tel: + 49 895589090	Nederland Aurobindo Pharma B.V. Tel: +31 35 542 99 33
Eesti Orion Pharma Eesti OÜ Tel: +372 66 44 550	Norge Orion Pharma AS Tlf: +47 4000 42 10
Ελλάδα CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Τηλ: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Österreich Orion Pharma GmbH Tel: +49 40 899 6890
España Aurovitas Spain, S.A.U Tel: +34 91 630 86 45	Polska Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 311 20 00
France ARROW GENERIQUES Tél: + 33 4 72 72 60 72	Portugal Generis Farmaceutica S. A Tel: +351 21 4967120
Hrvatska CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	România CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com
Ireland CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Slovenija Orion Pharma d.o.o. Tel: +386 (0) 1 600 8015
Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000	Slovenská republika CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com
Italia Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. Tel: +39 02 9639 2601	Suomi/Finland Orion Corporation Puh/Tel: +358 10 4261
Κύπρος CuraTeQ Biologics (Malta) Limited	Sverige Orion Pharma AB

Tηλ.: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Tel: + 46 8 623 6440
Latvija Orion Corporation Orion Pharma pārstāvniecība Tel: +371 20028332	

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található. A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az intravénás Dazublys steril, tartósítószeret nem tartalmazó, pirogénmentes, egyszeri alkalmazásra szánt injekciós üvegben kerül forgalomba.

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

A gyógyszert a zárt, eredeti csomagolásban kell tárolni hűtőszekrényben, 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten.

Megfelelő aseptikus körülményeket kell biztosítani az elkészítési és a hígítási folyamatokhoz. Gondoskodni kell az elkészített oldat sterilizálásának biztosításáról. Mivel a készítmény nem tartalmaz semmiféle baktériumellenes tartósítószer vagy bakteriosztatikus anyagot, aseptikus módszert kell alkalmazni.

Az aseptikus körülmények között a steril, injekcióhoz való vízzel (nem része a kiszerelésnek) elkészített Dazublys oldat kémiai és fizikai stabilitása 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten, 48 órán át igazolt, fagyasztani nem szabad.

Az aseptikus körülmények között a 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatot tartalmazó polivinilklorid, polietilén vagy polipropilén zacskók zsákba hígított Dazublys kémiai és fizikai stabilitása 5 °C ± 3 °C és 30 °C ± 2 °C hőmérsékleten tárolva legfeljebb 48 óráig igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot és a trasztuzumab infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolásért és az alkalmazott tárolási körülményekért a felhasználót terheli a felelősség, és nem lehet 24 óránál hosszabb ideig 2 °C és 8 °C között tárolni, kivéve, ha az elkészítést és a hígítást ellenőrzött, validált, aseptikus körülmények között végezték.

Aszeptikus körülmények közötti elkészítés, kezelés és tárolás:

Az infúzió elkészítése során biztosítani kell az aseptikus körülményeket. Az elkészítésre a következő előírások vonatkoznak:

- az infúzió elkészítését, aseptikus körülmények között, képzett személy végezze, a helyes gyakorlat szabályainak megfelelően, különös tekintettel a parenterális készítmények aseptikus körülmények között történő elkészítésére vonatkozó szabályokra;
- az elkészítést elő lamináris áramlású vagy biológiai biztonsági fülkében kell végezni, az intravénás készítmények biztonságos kezelésére vonatkozó szokásos óvintézkedések betartása mellett;
- az elkészített intravénás infúzióhoz való oldatot ezután megfelelő módon kell tárolni, biztosítva az aseptikus körülmények fenntartását

Dazublys 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Minden 150 mg Dazublys port 7,2 ml, injekcióhoz való vízzel kell feloldani (az injekcióhoz való vizet a doboz nem tartalmazza). Más oldószer nem használható. A 7,4 ml-es oldat egy dózis, és körülbelül 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmaz. A 4% átlagtérfogat lehetővé teszi, hogy az előírt 150 mg-os dózist minden üvegből ki lehessen nyerni.

Dazublys 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Minden 420 mg Dazublys port 20 ml, injekcióhoz való vízzel kell feloldani (az injekcióhoz való vizet a doboz nem tartalmazza). Más oldószer nem használható. A 20,8 ml-es oldat egy dózis, és körülbelül 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmaz. A 4% átlagtérfogat lehetővé teszi, hogy az előírt 420 mg-os dózist minden üvegből ki lehessen nyerni.

A Dazublys feloldás közben óvatosan kell kezelni. A túlzott habosodás vagy a rázás miatt előfordulhat, hogy nem fér a megfelelő mennyiségű trasztuzumab az üvegbe.

Feloldási utasítások:

- 1) Steril fecskendővel megfelelő térfogatú (a fent említett mennyiségű), injekcióhoz való vizet (nem része a kiszerelésnek) kell lassan a liofilizált Dazublyst tartalmazó injekciós üvegbe juttatni, úgy, hogy a vízszög 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 Dazublys színtelen vagy halványsárga, átlátszó oldat, ami 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 zacskók lévő 250 ml 0,9%-os nátrium-klorid-oldathoz. Glükóz-tartalmú 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 infúziót az elkészítés után azonnal be kell adni. Ha aseptikusan lett hígítva, $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 48 órán keresztül tárolható.