

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Herceptin 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

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

Ismert hatású segédanyag

0,6 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 150 mg-os injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Fehér vagy halványsárga liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőkarcinóma

Metasztatikus emlőkarcinóma

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

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

Korai emlőkarcinóma

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

- a műtetet, kemoterápiát (neoadjuváns vagy adjuváns) és radioterápiát (adott esetben) követően (lásd 5.1 pont).
- doxorubicint és ciklofoszfamidot tartalmazó adjuváns kemoterápiát követően, paklitaxellel vagy docetaxellel kombinálva.
- docetaxelt és karboplatint tartalmazó adjuváns kemoterápiával kombinálva.
- neoadjuváns kemoterápiával kombinálva, amelyet adjuváns Herceptin-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 Herceptin 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 Herceptin kapecitabinnal/5-fluorouracillal és ciszplatinnal kombinálva javallt HER2-pozitív, metasztatikus gyomor- vagy gastroesophagealis junkció adenokarcinómájában szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akik korábban még nem kaptak daganatellenes kezelést metasztatikus betegségükre.

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Fontos ellenőrizni a készítmény címkéjét, hogy a beteg biztosan a számára rendelt, megfelelő gyógyszerformát (intravénás vagy fix dózisú szubkután) kapja meg. Az intravénás Herceptin-t nem szabad szubkután adni, és kizárólag intravénás infúzió formájában alkalmazható.

A Herceptin intravénás formájáról a Herceptin szubkután formájára és fordítva történő váltást a 3 hetes adagolási sémát alkalmazva az MO22982 vizsgálatban tanulmányozták (lásd 4.8 pont).

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

Adagolás

Metasztatikus emlőkarcinóma

3 hetente történő adagolás

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

Hetente történő adagolás

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

Alkalmazás paklitaxellel vagy docetaxellel kombinálva

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

Alkalmazás egy aromataz-inhibitorral kombinálva

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

Korai emlőkarcinóma

3 hetente és hetente történő adagolás

A három hetenkénti adagolási sémában a Herceptin ajánlott kezdő, telítő dózisa 8 mg/ttkg. Az ajánlott fenntartó adag 6 mg/ttkg Herceptin, 3 hetente ismételve, három héttel a telítő adag után elkezdve. A hetente történő adagolási sémában (kezdő telítő adag 4 mg/ttkg, melyet hetente egyszer 2 mg/kg adag követ) doxorubicint és ciklofoszfamidot tartalmazó kemoterápiát követően, paklitaxellel kombinálva.

(A kemoterápiás kombinációs adagolást lásd az 5.1 pontban).

Metasztatikus gyomorkarcinóma

3 hetente történő adagolás

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

Emlőkarcinóma és gyomorkarcinóma

A kezelés időtartama

A metasztatikus emlőkarcinómában vagy metasztatikus gyomorkarcinómában szenvedő betegeket a betegség progressziójáig kell Herceptin-nel kezelni. A korai emlőkarcinómában szenvedő betegeket egy évig vagy a betegség kiújulásáig kell Herceptin-nel kezelni, attól függően, hogy melyik következik be előbb; a kezelés egy éven túli meghosszabbítása korai emlőkarcinómában nem ajánlott (lásd 5.1 pont).

Dóziscsökkentés

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

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

Kihagyott adagok

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

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

Különleges betegcsoportok

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

Gyermekek és serdülők

A Herceptin-nek gyermekekés serdülők esetében nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

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

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

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

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, a trasztuzumabbal, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával, illetve égerfehérjével szembeni túlérzékenység.
- Súlyos nyugalmi dyspnoe, mely az előrehaladott rosszindulatú folyamat szövődményeként jelentkezik, vagy amely kiegészítő oxigénterápiát igényel.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a beadott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási számát egyértelműen rögzíteni kell.

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 Herceptin-kezelésben részesültek.

Kardiális diszfunkció

Általános szempontok

A Herceptin-nel 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 Herceptin-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 alacsonyabb balkamrai ejekciós frakció (LVEF) értékkel rendelkező vagy idősebb betegek kezelésekor.

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

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

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

A Herceptin-kezelés folytatásának vagy visszaállításának biztonságosságát nem vizsgálták prospektív módon szívműködési zavart mutató betegeknél. Ha az LVEF százaléka a kiindulási értékhez képest 10 vagy annál több ponttal csökken és így 50% alá kerül, a Herceptin adását fel kell függeszteni és az LVEF vizsgálatát kb. 3 héten belül meg kell ismételni. Ha az LVEF nem javult vagy tovább csökkent, vagy tünetekkel járó pangásos szívelégtelenség alakult ki, erősen megfontolandó a 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 Herceptin-kezelés során tünetekkel járó szívelégtelenség alakul ki, akkor a pangásos szívelégtelenségben alkalmazott szokásos gyógyszeres kezelést kell alkalmazni. A legtöbb beteg, akinél a kulcsfontosságú vizsgálatokban pangásos szívelégtelenség vagy tünetmentes kardiális diszfunkció alakult ki, a szokványos, pangásos szívelégtelenségben alkalmazott gyógyszeres kezelés hatására - mely egy angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlóból vagy angiotenzin-receptor blokkolóból (ARB) és egy béta-blokkolóból állt - javulást mutatott. A legtöbb olyan beteg, akinek kardiális tünetei voltak és a Herceptin-kezeléstől igazoltan klinikai előnye származott, a kezelést további klinikai kardiális események kialakulása nélkül folytatta.

Metasztatikus emlőkarcinóma

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

A Herceptin-kezeléssel összefüggő szívműködési zavar kockázata azoknál a metastatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknél is fennáll, akik a Herceptin-kezelést megelőzően kaptak antraciklint, bár a rizikó kisebb, mint a Herceptin és az antraciklinek egyidejű alkalmazása esetén.

Korai emlőkarcinóma

Korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél a szívműködés vizsgálatát – a kezelés megkezdésekor végzett vizsgálattal megegyező módon – a kezelés során 3 havonta, illetve a kezelés befejezése után 6 havonta kell megismételni, a Herceptin utolsó adagjától számított 24 hónapon keresztül. Azoknál a betegeknél, akik antraciklin-tartalmú kemoterápiát kapnak, további ellenőrzés javasolt, amit évente kell elvégezni az utolsó adagtól 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 szívelégtelenségük (NYHA II–IV stádium), 55%-nál alacsonyabb LVEF-értékük, más típusú cardiomyopathiájuk, gyógyszeres kezelést igénylő szívritmuszavaruk, klinikailag jelentős szívbillentyű-betegségük, nem megfelelően beállított hypertensiójuk (szokásos gyógyszeres kezeléssel megfelelően beállított hypertensio esetén beválasztható) és haemodinamikai eltérést okozó pericardialis folyadékgyülemük volt, ki voltak zárva a Herceptin korai emlőkarcinómában végzett adjuváns és neoadjuváns pivotális vizsgálataiból, ezért a kezelés ilyen betegeknél nem ajánlható.

Adjuváns kezelés

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

Korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél a tünetekkel járó és a tünetmentes kardiális események nagyobb gyakoriságát figyelték meg, amikor a Herceptin-t antraciklin tartalmú kemoterápia után adták, szemben az antraciklint nem tartalmazó, docetaxel és karboplatin sémákkal történő alkalmazással, és ezek kifejezettebbek voltak abban az esetben, ha a Herceptin-t taxánokkal egyidejűleg alkalmazták, mint, ha a Herceptin-t a taxánokat követően adagolták. Az alkalmazott sémától függetlenül a legtöbb, tünetekkel járó kardiális esemény az első 18 hónapon belül alakult ki. A 3 elvégzett kulcsfontosságú vizsgálat egyikében, melyben 5,5 éves medián időtartamú követési adatai álltak rendelkezésre (BCIRG006), a tünetekkel járó kardiális vagy LVEF események kumulatív arányának folyamatos növekedését (legfeljebb 2,37%) figyelték meg azoknál a betegeknél, akiket egyidejűleg Herceptin-nel és taxánnal kezeltek antraciklin terápiát követően, szemben a két komparátor karon tapasztalt közel 1%-kal (antraciklin plusz ciklofoszfamid, majd taxán, ill. taxán, karboplatin és Herceptin).

A kardiális események szempontjából azonosított rizikófaktorok a négy nagy adjuváns vizsgálatban a következők voltak: előrehaladott életkor (>50 év), alacsony LVEF (<55%) a vizsgálat megkezdésekor, a paklitaxel-kezelés megkezdése előtt vagy azt követően, az LVEF 10-15 százalékpontos csökkenése, valamint antihipertenzívumok korábbi vagy egyidejű alkalmazása. Azoknál a betegeknél, akik a

Herceptin-t az adjuváns kemoterápia befejezése után kapták, a kardiális diszfunkció kockázata összefüggést mutatott a Herceptin-kezelés előtt kapott antraciklin magasabb kumulatív dózisával, valamint a 25 kg/m²-t meghaladó testtömegindexszel (BMI).

Neoadjuváns-adjuváns kezelés

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

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

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

Az MO16432 kulcsfontosságú vizsgálatban a Herceptin-t neoadjuváns kemoterápiával együtt adagolták, mely három ciklus doxorubicint (kumulatív adag 180 mg/m²) tartalmazott.

A tünetekkel járó szív működési zavar incidenciája 1,7% volt a Herceptin-karon.

A BO22227 kulcsfontosságú vizsgálat célja a szubkután Herceptin-kezelés intravénás Herceptin-kezeléssel való egyenértékűségének (non-inferioritásának) igazolása volt, a farmakokinetikai és hatásossági elsődleges végpontok alapján (a közvetlenül a 8. ciklus dózisának beadása előtt mért legalacsonyabb trastuzumab koncentráció (C_{min}) illetve a patológiai teljes válasz (pCR) arány a végleges műtét időpontjában) (lásd 5.1 pont a Herceptin szubkután gyógyszerformájának Alkalmazási előírásában). A BO22227 kulcsfontosságú vizsgálatban, melyben a Herceptin-t 4 ciklus epirubicin-tartalmú (kumulatív adag 300 mg/m²) neoadjuváns kemoterápiával együtt adagolták, 70 hónapot meghaladó medián követési időnél a szívelégtelenség/ pangásos szívelégtelenség incidenciája 0,3% volt az intravénás Herceptin karon.

65 évnél idősebb betegekre vonatkozóan korlátozott a klinikai tapasztalat.

Infúziós reakciók és hiperszenzitivitás

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

Kezdeti javulás után klinikai rosszabbodást és gyors klinikai romlással járó, késői reakciókat szintén jelentettek. A halál az infúzió után órákon vagy legfeljebb egy héten belül bekövetkezett. Nagyon ritkán a betegek az infúziós tünetek és a pulmonalis tünetek jelentkezését több mint 6 órával a Herceptin infúzió megkezdése után észlelték. A betegek figyelmét fel kell hívni a tünetek ilyen késői jelentkezésének lehetőségére, és figyelmeztetni kell őket, hogy forduljanak orvosukhoz, ha ezek a tünetek jelentkeznek.

Pulmonalis történések

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

Ismert hatású segédanyag

A Herceptin 0,6 mg polisorbát 20-at tartalmaz 150 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel 0,083 mg/ml-nek (7,2 ml steril injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően). A polisorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Szabályszerű interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A klinikai vizsgálatokban a Herceptin és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek között klinikailag jelentős interakciókat nem figyeltek meg.

A trastuzumab 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 trastuzumab 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 trastuzumab 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 Herceptin-nel (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 Herceptin egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a docetaxel egyszeri dózisára jellemző farmakokinetikát. A JP19959 vizsgálat a BO18255 (ToGa) vizsgálat egyik alvizsgálata volt, amelyben a Herceptin-nel kombinációban, illetve anélkül adott kapecitabin és ciszplatin farmakokinetikáját vizsgálták előrehaladott gyomorkarcinómában szenvedő japán férfi- és nőbetegeknél. Ezen alvizsgálat eredményei szerint a kapecitabin bioaktív metabolitjainak (pl. 5-FU) expozícióját nem befolyásolta a ciszplatin vagy a ciszplatin plusz Herceptin egyidejű alkalmazása. Magának a kapecitabinnak azonban megemelkedett a koncentrációja és megnövekedett a felezési ideje, ha Herceptin-nel kombinációban alkalmazták. Az adatok arra is utalnak, hogy a ciszplatin farmakokinetikáját nem befolyásolja a kapecitabin, vagy a kapecitabin plusz Herceptin 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

Herceptin 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.

Herceptin-nel és paklitaxellel egyidejűleg kezelt betegeken végzett két fázis II. (BO15935 és M77004) és egy fázis III. (H0648g) vizsgálatból származó farmakokinetikai eredményeket összehasonlították két olyan fázis II. vizsgálat (W016229 és MO16982) farmakokinetikai eredményeivel, amelyekben a nőbetegek HER2-pozitív metasztatikus emlőkarcinóma kezelésére Herceptin 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 Herceptin-nel, paklitaxellel és doxorubicinnel egyidejűleg kezelt, HER2-pozitív emlőkarcinómában szenvedő nőkkel végzett M77004 vizsgálatból származó, trastuzumab farmakokinetikai adatainak összehasonlítása azokból a vizsgálatokból származó trastuzumab farmakokinetikai adataival, amelyekben a Herceptin-t 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 Herceptin-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően 7 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (lásd 5.2 pont).

Terhesség

Jávai makákó (Cynomolgus) majmokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a heti humán fenntartó adag (2 mg/ttkg intravénás Herceptin) 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 Herceptin befolyásolja-e a reprodukciós kapacitást. Minthogy az állatokon végzett reprodukciós vizsgálatok nem mindig vonatkoztathatók emberre, a Herceptin-t nem szabad terhességben adni, csak ha az anyánál várható előny meghaladja a lehetséges magzati kockázatot.

A forgalomba hozatalt követő időszakban oligohydramnióval társuló, magzati renális fejlődési rendellenességek és/vagy funkciókárosodás eseteit jelentették Herceptin-kezelésben részesülő terhes nőknél, melyek közül néhány a magzat halálos pulmonális hypoplasziájával társult. Azokat a nőket, akik teherbe estek, tájékoztatni kell a magzat károsodásának lehetőségéről. Ha terhes nő Herceptin-nel kezelnek, illetve ha egy beteg terhes lesz a Herceptin-kezelés alatt vagy az utolsó Herceptin-adag beadását követő 7 hónapon belül, a beteg multidiszciplináris orvoscsoport által történő, szoros monitorozása ajánlatos.

Szoptatás

Egy jávai makákó majmokkal végzett vizsgálatban azt állapították meg, hogy – a Herceptin heti 2 mg/ttkg-os intravénás fenntartó dózisának 25-szörösét a terhesség 120. és 150. napja között

alkalmazva – a trasztuzumab átjutott az anyatejbe szülés után. A méhen belüli trasztuzumab-expozíció és a csecsemő májokban lévő trasztuzumab semmiféle nemkívánatos hatást nem gyakorolt növekedésükre és fejlődésükre születésüktől 1 hónapos korukig. Nem tudjuk, hogy a trasztuzumab átjut-e a humán anyatejbe. Minthogy az IgG1 kiválasztódik a humán anyatejbe, és az esetleges veszélyek a csecsemőre nézve nem ismertek, a nőknek nem szabad szoptatniuk Herceptin-kezelés ideje alatt és az utolsó adagot követő 7 hónap során.

Termékenység

Termékenységre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

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

A Herceptin kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont). A Herceptin-nel 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 Herceptin (intravénás és szubkután gyógyszerforma) alkalmazása során eddig jelentett legsúlyosabb és/vagy gyakori mellékhatások között szerepelt szív-működési zavar, az infúziós reakciók, haematotoxicitás (különösen neutropenia), a fertőzések és a pulmonális mellékhatások.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

Minden felsorolt mellékhatás a kulcsfontosságú klinikai vizsgálatokban megfigyelt legmagasabb százaléktérlet szerint kerül feltüntetésre. Továbbá az 1. táblázat tartalmazza a forgalomba hozatalt követő időszakban jelentett mellékhatásokat is.

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

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és paraitafertőzések	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

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
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
	Immunthrombocytopenia	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
	Tumorképződés-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 a szívvel kapcsolatos tünetek	¹ Csökkent vérnyomás	Nagyon gyakori
	¹ Emelkedett vérnyomás	Nagyon gyakori
	¹ Szabálytalan szívverés	Nagyon gyakori
	¹ Pitvari flutter	Nagyon gyakori
	Csökkent ejekciós frakció*	Nagyon gyakori
	*Szívelégtelenség (pangásos)	Gyakori
	⁺ ¹ Supraventricularis tachyarrhythmia	Gyakori
	Cardiomyopathia	Gyakori
	¹ Palpitáció	Gyakori
	Pericardialis folyadékgyülem	Nem gyakori
	Cardiogen sokk	Nem ismert
	Galoppitmus	Nem ismert
Érbetegségek és tünetek	Kipirulás	Nagyon gyakori
	⁺ ¹ Hypotensio	Gyakori
	Vasodilatatio	Gyakori

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	⁺ ¹ Dyspnoe	Nagyon gyakori
	Köhögés	Nagyon gyakori
	Epistaxis	Nagyon gyakori
	Rhinorrhoea	Nagyon gyakori
	⁺ Pneumonia	Gyakori
	Asthma	Gyakori
	Tüdőbetegség	Gyakori
	⁺ Pleuralis folyadékgyülem	Gyakori
	⁺ ¹ Ziháló légzés	Nem gyakori
	Pneumonitis	Nem gyakori
	⁺ Pulmonalis fibrosis	Nem ismert
	⁺ Respiratorikus distressz	Nem ismert
	⁺ Légzési elégtelenség	Nem ismert
	⁺ Tüdőinfiltrátum	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
	Interstitialis tüdőbetegség	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori
	Hányás	Nagyon gyakori
	Hányinger	Nagyon gyakori
	¹ Ajakduzzadás	Nagyon gyakori
	Hasi fájdalom	Nagyon gyakori
	Dyspepsia	Nagyon gyakori
	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
	Ecchymosis	Gyakori
	Hyperhydrosis	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
	Pyrexia	Nagyon gyakori
	Nyálkahártya-gyulladás	Nagyon gyakori
	Perifériás ödéma	Nagyon gyakori
	Rossz 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

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Kardiális diszfunkció

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

Három kulcsfontosságú klinikai vizsgálatban, ahol adjuváns Herceptin-t 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 Herceptin-t) és azoknál, akik Herceptin-t egy taxánt követően kaptak (0,3-0,4%). Az arány

azoknál a betegeknél volt a legmagasabb, akik Herceptin-t és taxánt egyidejűleg kaptak (2,0%). Neoadjuváns kezelés esetén a Herceptin és alacsony dózisu antraciklin-protokollok egyidejű alkalmazásával jelenleg korlátozott a tapasztalat (lásd 4.4 pont).

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

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

A metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeken elvégzett kulcsfontosságú vizsgálatokban intravénás Herceptin 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 Herceptin-t 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 Herceptin-nel és docetaxellel kezelt betegeknél, szemben a csak docetaxellel kezelt betegeknél tapasztalt 0%-kal. A legtöbb betegnél (79%), akiknél kardiális diszfunkció jelentkezett ezekben a vizsgálatokban, a pangásos szívelégtelenség standard terápiáját követően javulást figyeltek meg.

Infúziós reakciók, allergia-szerű reakciók és túlérzékenység

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

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

Anaphylactoid reakciót izolált esetekben figyeltek meg.

Haematotoxicitás

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

Pulmonalis események

A Herceptin alkalmazásával összefüggésben súlyos pulmonalis mellékhatások fordulnak elő, melyek között halálos kimenetelű eset is előfordult. Ilyenek többek között, de nem kizárólagosan: pulmonalis infiltrátumok, akut respiratorikus distressz szindróma, pneumonia, pneumonitis, pleurális

folyadékgyülem, respiratorikus distressz, akut pulmonalis oedema és légzési elégtelenség (lásd 4.4 pont).

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

Immunogenitás

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

Ezen antitestek klinikai jelentősége nem ismert. A trasztuzumab-ellenes antitestek megjelenése nem volt hatással az intravénás Herceptin 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 Herceptin-re vonatkozó immunogenitási adatok gyomorkarcinómában.

Herceptin intravénás kezelésről a Herceptin szubkután kezelésre, illetve fordítva történő átváltás

A Herceptin intravénás és a Herceptin szubkután formája közötti átváltást az MO22982 vizsgálatban tanulmányozták, melynek elsődleges célja annak értékelése volt, hogy a betegek a trasztuzumab intravénás vagy szubkután adagolási formáját részesítik-e előnyben. Ebben a vizsgálatban két csoportot (egy csoportban az injekciós üvegben lévő szubkután formát használták és egyben pedig szubkután formát adagolórendszerben) tanulmányoztak két-karú, kereszttezett elrendezésben, melyben 488 beteget a két különböző, háromhetenkénti Herceptin-kezelési sémára randomizáltak (iv. [1-4 ciklus] → sc. [5-8 ciklus], vagy sc. [1-4 ciklus] → iv. [5-8 ciklus]). A betegek vagy részesültek megelőző Herceptin iv. kezelésben (20,3%), vagy nem részesültek korábban Herceptin iv. kezelésben (79,7%). Az iv. → sc. kezelési séma esetén (a sc. injekciós üveget és a sc. adagolórendszert alkalmazó csoportok együttesen) a nemkívánatos események aránya (minden fokozat) a váltás előtt (1-4. ciklus) 53,8%, illetve a váltás után (5-8. ciklus) 56,4% volt; a sc. → iv. kezelési séma esetén (a sc. injekciós üveget és a sc. adagolórendszert alkalmazó csoportok együttesen) a nemkívánatos események aránya (minden fokozat) a váltás előtt (1-4. ciklus) 65,4%, illetve a váltás után (5-8. ciklus) 48,7% volt.

A súlyos nemkívánatos események, 3-as súlyossági fokozatú nemkívánatos események és a kezelés befejezéséhez vezető nemkívánatos események aránya a váltás előtt (1-4. ciklus) alacsony (<5%) volt, és hasonlóan bizonyult a váltás utáni (5-8. ciklus) arányokhoz. 4-es és 5-ös súlyossági fokozatú nemkívánatos eseményt nem jelentettek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek, ATC kód: L01FD01

A trastuzumab rekombináns, humanizált IgG1 monoclonalis antitest a kettes típusú humán epidermális növekedési faktor receptor (HER2) ellen. A HER2 fokozott expressziója a primer emlőkarcinómák 20 - 30%-ában figyelhető meg. A gyomorkarcinómában a HER2-pozitivitás arányának immunohisztokémiai módszerrel (IHC) és fluoreszcens *in situ* hibridizációval (FISH) vagy kromogén *in situ* hibridizációval (CISH) történő vizsgálatai azt mutatták, hogy a HER2-pozitivitás aránya széles tartományban, IHC esetén 6,8% és 34% között és FISH esetén 7,1% és 42,6% között változik. A vizsgálatok azt mutatják, hogy a fokozott HER2-expressziót mutató emlőkarcinómás betegek betegségmentes túlélése rövidebb, mint azoké a betegeké, akiknek tumora nem mutat fokozott HER2-expressziót. A receptor extracelluláris 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 Herceptin csak olyan betegeknél adható, akik tumora egy pontos és validált vizsgálati módszerrel meghatározva, fokozott HER2-expressziót vagy HER2 génamplifikációt mutat. A fokozott HER2-expressziót fixált tumor blokkok immunohisztokémiai (IHC) vizsgálatával kell kimutatni (lásd 4.4 pont). A HER2 génamplifikációt fixált tumorblokkok fluoreszcens *in situ* hibridizációs (FISH) vagy kromogén *in situ* hibridizációs (CISH) vizsgálata alapján kell megállapítani. Herceptin-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

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

Általánosságban a SISH-t vagy FISH-t akkor tekintik pozitívnak, ha a HER2 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 Herceptin-t monoterápiaként olyan metastztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknek adták, akiknek tumora fokozott a HER2-expressziót mutatott, és akiknél a metastztatikus betegségre adott egy vagy több kemoterápiás rezsim nem bizonyult eredményesnek (Herceptin önmagában).

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

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

A docetaxel kulcsfontosságú vizsgálatában, ahol önmagában vagy Herceptin-nel kombinálva alkalmazták a docetaxelt, a HER2 pozitívítás 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			
	Herceptin ¹	Herceptin és Paklitaxel ² N = 68	Paklitaxel ² N = 77	Herceptin és Docetaxel ³ N = 92	Docetaxel ³ N = 94
Válaszarány (95% CI)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
A válasz időtartamának medián értéke (hónapok) (95% CI)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)
Medián TTP (hónapok) (95% CI)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Medián túlélés (hónapok) (95% 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+ beteg al csoport
2. H0648g vizsgálat: IHC3+ beteg al csoport
3. M77001 vizsgálat: Teljes analízis csoport ("intent-to-treat"), 24 hónapos eredmények

Herceptin és anasztrozol kombinációs kezelés

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

3 hetente történő adagolás metasztatikus emlőkarcinómában

A nem összehasonlítható monoterápiás és kombinációs vizsgálatok hatásossági eredményeit az 5. táblázat foglalja össze:

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

Paraméter	Monoterápia		Kombinációs terápia	
	Herceptin ¹ N = 105	Herceptin ² N = 72	Herceptin és Paklitaxel ³ N = 32	Herceptin és Docetaxel ⁴ N = 110
Válaszarány (95% 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% 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% CI)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

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

1. WO16229 vizsgálat: telítő adag 8 mg/ttkg, majd 6 mg/ttkg 3 hetente adagolva
2. MO16982 vizsgálat: telítő adag 6 mg/ttkg 3 hétig hetente, majd 6 mg/ttkg 3 hetente adagolva
3. BO15935 vizsgálat
4. MO16419 vizsgálat

A progresszió helyei

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

Korai emlőkarcinóma (adjuváns kezelés)

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

- A BO16348 vizsgálatot arra tervezték, hogy összehasonlítsák a Herceptin-nel egy ill. két éven keresztül háromhetenként kezelt és a csak obszervációban részesülő HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő betegeket, a műtétet, meghatározott kemoterápiát és radioterápiát követően (amennyiben ez szükséges). Továbbá összehasonlították a kétéves Herceptin-kezelést az egyéves Herceptin-kezeléssel. A Herceptin-kezelésben részesülő betegek 8 mg/ttkg-os telítő adagot, majd ezt követően 3 hetente 6 mg/ttkg fenntartó adagot kaptak egy vagy két éven át.
- Az összevont analízis alapjait képező NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálatok célja az AC kemoterápiát követő paklitaxellel kombinált Herceptin-kezelés klinikai hasznának vizsgálata volt. Az NCCTG N9831 vizsgálatban továbbá az AC→P kemoterápiához szekvenciálisan hozzáadott Herceptin hatását is vizsgálták a műtétet követően HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél.
- A BCIRG 006 vizsgálat célja a Herceptin-kezelés docetaxellel való kombinálásának tanulmányozása volt, vagy AC kemoterápiát követően vagy docetaxellel és karboplatinnal kombinációban műtéten átesett, HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél.

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

Az NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálatok összevont 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 évnél fiatalabb életkor.

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

6. táblázat: A BO16348 vizsgálat hatásossági eredményei

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

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

**Végső analízis (beleszámítva az obszervációs kar betegeinek azt az 52%-át, akik átkerültek a Herceptin karra).

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

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

Ebben a végső elemzésben a Herceptin-kezelés 2 évre történő meghosszabbítása nem eredményezett további előnyöket az 1 éves kezeléshez képest [a betegségmentes túlélés relatív házárda a beválasztás szerinti populációban 2 éves kezelés vs 1 éves kezelés esetén = 0,99 (95%-os CI: 0,87, 1,13), p-érték = 0,90, ill. a teljes túlélés relatív házárda = 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 Herceptin-t 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 Herceptin-nel 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)* végső analízisekor a 7. táblázat foglalja össze. A medián követési idő 1,8 év volt az AC→P karon és 2,0 év az AC→PH kar betegeinél.

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

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

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

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

** a teljes 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 Herceptin 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 (Herceptin) 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 Herceptin-kezelésre történő keresztezése ellenére, a Herceptin hozzáadása a paklitaxel kemoterápiához a betegség kiújulása kockázatának 52%-os csökkenését eredményezte. Továbbá, a Herceptin 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]; logrank 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: trastuzumab

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 Herceptin-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 Herceptin-t AC kemoterápiát követően docetaxellel kombinálva (AC→DH) vagy docetaxellel és karboplatinval kombinálva (DCarbH) adták.

A docetaxelt az alábbiak szerint adagolták:

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

vagy:

- intravénás docetaxel - 75 mg/m² egy órás intravénás infúzióban 3 hetente adagolva 6 cikluson keresztül (az első ciklusban a 2. napon, a további ciklusokban az első napon),

ezt követően:

- karboplatin – 6 mg/ml/perc AUC célértékkel, 30-60 percen át adagolt intravénás infúzióban, 3 hetente ismételve, összesen 6 cikluson keresztül

A Herceptin-t 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 Az eseményt mutató betegek száma	195	134	0,61 (0,49 – 0,77) p <0,0001
Távoli kiújulás Az eseményt mutató betegek száma	144	95	0,59 (0,46 – 0,77) p <0,0001
Teljes túlélés (halál) Az eseményt mutató betegek száma	80	49	0,58 (0,40 – 0,83) p = 0,0024

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

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

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

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

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

A BCIRG 006 vizsgálatban a DCarbH (TCH) karon 213/1075 beteg, az AC→DH (AC→TH) karon 221/1074 beteg ill. az AC→D (AC→T) karon 217/1073 beteg Karnofsky-féle teljesítmény státusza

volt ≤ 90 (80 vagy 90). A betegek ezen alcsoportjánál nem figyeltek meg előnyt a betegségmentes túlélés vonatkozásában (a DCarbH (TCH) kar versus AC $\rightarrow$ D (AC $\rightarrow$ T) kar esetében relatív hazard = 1,16, 95%-os CI [0,73, 1,83]; az AC $\rightarrow$ DH (AC $\rightarrow$ TH) kar versus AC $\rightarrow$ D kar esetében relatív hazard = 0,97, 95%-os CI [0,60, 1,55]).

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

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

	AC $\rightarrow$ PH (vs. AC $\rightarrow$ P) (NSABP B-31 és NCCTG N9831)*	AC $\rightarrow$ DH (vs. AC $\rightarrow$ D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC $\rightarrow$ D) (BCIRG 006)
Primer hatásossági analízis Betégsgmentes túlélés Relatív hazard (95%-os CI) p-érték	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Hosszú távú követés hatásossági analízise** Betégsgmentes túlélés Relatív hazard (95%-os CI) p-érték	0,61 (0,54, 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p = 0,0011
A betégsgmentes túlélés és a tünetekkel járó cardialis események post-hoc feltáró analízise Hosszú távú követés** Relatív hazard (95%-os CI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

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

CI = konfidencia intervallum

* A betégsgmentes túlélés (DFS) végső analízisekor. A medián követés ideje 1,8 év volt az AC $\rightarrow$ P karon és 2,0 év az AC $\rightarrow$ PH karon.

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

Korai emlőkarcinóma (neoadjuváns-adjuváns kezelés)

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

A neoadjuváns-adjuváns kezeléseket körében végzett MO16432 multicentrikus, randomizált vizsgálatot a Herceptin és egy antraciklint, illetve egy taxánt is tartalmazó neoadjuváns kemoterápia egyidejű alkalmazása, majd ezt követően adott adjuváns Herceptin klinikai hatásosságának vizsgálatára

tervezték, melynek során a Herceptin-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, véletlenszerűen neoadjuváns kemoterápiára és egyidejű neoadjuváns-adjuváns Herceptin-kezelésre vagy önmagában adott neoadjuváns kemoterápiára sorolták be.

Az MO16432 vizsgálatban a Herceptin-t (8 mg/ttkg telítő adag, majd 6 mg/ttkg fenntartó adagok 3 hetente) 10 ciklus neoadjuváns kemoterápiával együtt adagolták

az alábbiak szerint:

- 60 mg/m² doxorubicin és 150 mg/m² paklitaxel, 3 hetente adva 3 cikluson keresztül,

ezt követően

- 175 mg/m² paklitaxel, 3 hetente adva 4 cikluson keresztül,

ezt követően

- CMF az 1. és a 8. napon, 4 hetente adva 3 cikluson keresztül,

majd a műtét után

- további adjuváns Herceptin ciklusok (az 1 éves kezelés befejezéséig).

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

12. táblázat: Az MO16432 vizsgálat hatásossági eredményei

Paraméter	Kemoterápia + Herceptin (n = 115)	Csak kemoterápia (n = 116)	
Eseménymentes túlélés			Relatív házárd (95%-os CI)
Eseményt mutató betegek száma	46	59	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			Relatív házárd (95%-os CI)
Eseményt mutató betegek száma	22	33	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 Herceptin-kar javára (65% szemben az 52%-kal).

Metasztatikus gyomorkarcinóma

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

A kemoterápiát az alábbiak szerint adagolták:

- kapecitabin - 1000 mg/m² szájon át, naponta kétszer, 14 napon keresztül, 3 hetente, összesen 6 cikluson át (mindegyik ciklus 1. napjának estjétől a ciklus 15. napjának reggeléig)

vagy

- intravénás 5-fluorouracil- 800 mg/m²/nap, folyamatos intravénás infúzióban, 5 napon keresztül, 3 hetente, összesen 6 cikluson át (mindegyik ciklus 1-5. napján).

A fentiek valamelyikét kombinálták a következővel:

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

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

13. táblázat: A BO18225 vizsgálat hatásossági eredményei

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

FP+H: Fluoropirimidin/ciszplatin + Herceptin

FP: Fluoropirimidin/ciszplatin

^a esélyhányados

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

A post-hoc alcsoport elemzések arra utalnak, hogy a kezelés pozitív hatásai a HER2 fehérjét nagyobb mennyiségben expresszáló tumorokra korlátozódtak (IHC2+/FISH+ vagy IHC3+). A HER2 fehérjét nagyobb mennyiségben expresszáló csoportban a medián teljes túlélés 11,8 hónap ill. 16 hónap, a relatív hazard 0,65 (95%-os CI 0,51-0,83) és a medián progressziómentes túlélés 5,5 ill. 7,6 hónap volt, relatív hazard 0,64 (95%-os CI 0,51-0,79) az FP illetve az FP+H-karon. A teljes túlélésre vonatkozó relatív hazard 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 Herceptin-nel kiegészítették a kezelést olyan betegeknél, akiknek kiindulási ECOG teljesítmény státusza 2 volt [relatív hazard 0,96 (95%-os CI 0,51-1,79)], vagy nem mérhető elváltozással rendelkeztek [relatív hazard 1,78 (95%-os CI 0,87-3,66)], vagy lokálisan előrehaladott betegségben szenvedtek [relatív hazard 1,20 (95%-os CI 0,29-4,97)].

Gyermekek és serdülők

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A trastuzumab farmakokinetikáját egy populációs farmakokinetikai modell analízis alapján értékelték 1582 alany, köztük HER2-pozitív metasztatikus emlőkarcinómában (MBC), korai emlőkarcinómában (EBC) és előrehaladott gyomorkarcinómában (AGC) vagy egyéb tumor típusban szenvedő betegek, illetve egészséges önkéntesek összesített adata alapján, 18 fázis I, II és III vizsgálatban intravénás Herceptin alkalmazásával. Egy két-kompartmentes modell párhuzamos lineáris és nem-lineáris, a centrális kompartmentből történő eliminációjával írta le a trastuzumab koncentráció-idő profilját. A nem-lineáris elimináció következtében a teljes clearance a csökkenő koncentrációval nőtt. Ezért a trastuzumab felezési idejét állandó értéként nem lehet meghatározni. A $t_{1/2}$ a csökkenő koncentrációval csökken egy adagolási intervallumon belül (lásd 16. táblázat). Az MBC-ben és EBC-ben szenvedő betegeknél a farmakokinetikai paraméterek (pl. clearance (CL), a centrális kompartment térfogata (V_c)) és a populációs becsült dinamikus egyensúlyi expozíciók (C_{min} , C_{max} és AUC) hasonlóak voltak. A lineáris clearance 0,136 l/nap volt MBC, 0,112 l/nap EBC és 0,176 l/nap AGC esetén. A nem-lineáris eliminációs paraméterek értékei, a maximális eliminációs sebesség (V_{max}) 8,81 mg/nap és a Michaelis-Menten állandó (K_m) 8,92 µg/ml volt MBC-ben, EBC-ben és AGC-ben szenvedő betegek esetén. A centrális kompartment térfogata MBC-ben és EBC-ben szenvedő betegeknél 2,62 liter, illetve AGC-ben szenvedő betegeknél 3,63 liter volt. A végső populációs farmakokinetikai (PK) modell szerint a primér tumor típusán kívül a testtömeget, a szérumban aszparát-aminotranszferáz és az albumint azonosították, mint a trastuzumab expozícióját statisztikailag szignifikánsan befolyásoló kovariánsokat. Azonban ezen kovariánsok trastuzumab expozícióra gyakorolt hatásának mértéke arra utal, hogy ezek a kovariánsok valószínűleg nincsenek klinikailag jelentős hatással a trastuzumab koncentrációjára.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Adagolási séma	Primér tumor 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/ttkg hetente	MBC	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	EBC	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

A trasztuzumab kimosódása

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

Cirkuláló „shed” HER2 receptor extracelluláris domén

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

Az MGC-s betegeknél megfigyelt shed HER2 receptor extracelluláris domén kiindulási értékek hasonlóak voltak az MBC-s és EBC-s betegek értékeihez, és nem figyeltek meg a trastuzumab 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 Herceptin nem genotoxikus. A trehalózzal (mely az egyik fő formulálási segédanyag) végzett vizsgálatokban nem észleltek semmiféle toxicitást.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Hisztidin-hidroklorid-monohidrát
Hisztidin
 α, α -trehalóz-dihidrát
Poliszorbát 20 (E432)

6.2 Inkompatibilitások

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

Glükózoldattal nem hígítható, mert a fehérje kiválik.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg
4 év

Aszeptikus körülmények közötti elkészítés és hígítás esetén:

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 (0,9%) nátrium-klorid-oldatot tartalmazó polivinil-klorid, polietilén vagy polipropilén zsákban hígított Herceptin kémiai és fizikai stabilitása 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten tárolva legfeljebb 30 napig, és 30°C alatti hőmérsékleten tárolva 24 óráig igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot és a Herceptin 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 2°C - 8°C közötti hőmérsékleten tárolva ez általában nem lehet hosszabb, mint 24 óra, kivéve, ha az elkészítést és a hígítást ellenőrzött, validált, aszeptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

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

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

Herceptin-t tartalmazó injekciós üveg:

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

Egy injekciós üveg dobozonként.

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

Az iv. Herceptin steril, tartósítószeret 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 tartósítószer vagy bakteriosztatikus anyagot, az aszeptikus körülményeket be kell tartani.

Aszeptikus körülmények közötti elkészítés, kezelés és tárolás:

Az aszeptikus körülményeket biztosítani kell az infúzió elkészítésekor.

Az elkészítés során ügyelni kell az alábbiakra:

- képzett személyzet által, aszeptikus körülmények között kell végezni, 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.

A Herceptin-t tartalmazó injekciós üvegben 7,2 ml, steril injekcióhoz való vízzel (nincs mellékelve) kell a koncentrátumot elkészíteni. Más oldószer nem használható a koncentrátum elkészítéséhez. Így 7,4 ml, egyszeri alkalmazásra való oldat keletkezik, mely kb. 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmaz, a pH értéke kb. 6,0. A 4%-nyi oldattöbblet biztosítja, hogy a jelzett 150 mg-os adag felszívható legyen minden injekciós üvegből.

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

Az elkészített oldat nem fagyasztható!

Az aseptikus körülmények között történő feloldási utasítás:

- 1) Steril fecskendővel 7,2 ml steril, injekcióhoz való vizet kell lassan a liofilizált Herceptin-t 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 Herceptin színtelen vagy halványsárga, tiszta oldat, mely látható részecskéktől mentes.

Az elkészített oldat aseptikus 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 adni az infúziós zsákban lévő 250 ml 0,9%-os nátrium-klorid-oldathoz. Glükóztartalmú 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 Herceptin és a polivinil-klorid, polietilén vagy polipropilén zsákok között.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/00/145/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. augusztus 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. július 28.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Herceptin 600 mg oldatos injekció injekciós üvegben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy 5 ml-es injekciós üveg 600 mg trastuzumabot, egy humanizált IgG1 monoklonális antitestet tartalmaz, melyet emlős-sejtszuszpenziós kultúrával (kínaihörcsög-ovarium) állítanak elő, majd specifikus vírusinaktiválási és -eltávolítási eljárásokat is magába foglaló affinitás-, illetve ioncserés kromatográfiával tisztítanak.

Ismert hatású segédanyag

2,0 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 5 ml-es injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció

Átlátszó vagy opálos, színtelen vagy halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőkarcinóma

Metasztatikus emlőkarcinóma

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

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

Korai emlőkarcinóma

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

- a műtétet, kemoterápiát (neoadjuváns vagy adjuváns) és radioterápiát (adott esetben) követően (lásd 5.1 pont).
- doxorubicint és ciklofoszfamidot tartalmazó adjuváns kemoterápiát követően, paklitaxellel vagy docetaxellel kombinálva.
- docetaxelt és karboplatint tartalmazó adjuváns kemoterápiával kombinálva.
- neoadjuváns kemoterápiával kombinálva, amelyet adjuváns Herceptin-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 Herceptin csak olyan metasztatikus vagy korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknek adható, akiknél a tumor vagy fokozott HER2-expressziót mutat vagy akiknek a daganatában, egy pontos és validált vizsgálati eljárással a HER2 gén amplifikációja mutatható ki (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Fontos ellenőrizni a készítmény címkéjét, hogy a beteg biztosan a számára rendelt, megfelelő gyógyszerformát (intravénás vagy fix dózisú szubkután) kapja meg. A szubkután Herceptin-t nem szabad intravénásan adni, és kizárólag szubkután injekció formájában alkalmazható.

A Herceptin intravénás formájáról a Herceptin szubkután formájára és fordítva történő váltást a 3 hetes adagolási sémát alkalmazva az MO22982 vizsgálatban tanulmányozták (lásd 4.8 pont).

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

Adagolás

A szubkután Herceptin ajánlott dózisa a beteg testtömegétől függetlenül 600 mg. Telítő dózissra nincs szükség. Ezt az adagot 3 hetente kell beadni szubkután, 2-5 perc alatt.

A kulcsfontosságú vizsgálatban (BO2227) a szubkután Herceptin-t neoadjuváns/adjuváns kezelésként korai emlőkarcinómában szenvedő betegek kapták. A műtétet megelőzően adott kemoterápiás séma docetaxelből (75 mg/m²), majd standard dózisú FEC-ből (5-FU, epirubicin és ciklofoszfamid) állt.

A kemoterápiás kombinációs adagolást lásd az 5.1 pontban.

A kezelés időtartama

A metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeket a betegség progressziójáig kell Herceptin-nel kezelni. A korai emlőkarcinómában szenvedő betegeket 1 évig vagy a betegség kiújulásáig kell Herceptin-nel kezelni attól függően, hogy melyik következik be előbb; a kezelés egy éven túli meghosszabbítása korai emlőkarcinómában nem ajánlott (lásd 5.1 pont).

Dóziscsökkentés

A klinikai vizsgálatok során nem csökkentették a Herceptin adagját. A betegek a kezelést a kemoterápia-indukálta, reverzibilis myelosuppressio periódusai alatt is folytathatják, de szorosan meg kell figyelni őket, hogy ez idő alatt nem alakulnak-e ki náluk a neutropenia szövődményei. A paklitaxel, a docetaxel vagy az aromatáz-inhibitor dóziscsökkentésével vagy beadásának késleltetésével kapcsolatos információkat lásd a készítmények alkalmazási előírásában.

Ha a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) százaléka a kiindulási értékhez képest 10 vagy annál több százalékponttal 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 Herceptin kezelés abbahagyása, kivéve, ha az adott beteg esetében a várható előny nagyobb, mint a további kezelés kockázata. Minden ilyen beteget kardiológiai szakvizsgálatra kell beutalni, és állapotukat rendszeresen ellenőrizni kell.

Kihagyott adagok

Ha a betegnél kimarad egy adag szubkután Herceptin, a következő 600 mg-os adagot (vagyis a kihagyott adagot) a lehető leghamarabb ajánlott beadni. A további szubkután Herceptin adagok beadása közötti időtartam 3 hétnél nem lehet kevesebb.

Különleges betegcsoportok

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

Gyermekek és serdülők

A Herceptin-nek gyermekek és serdülők esetében nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A 600 mg-os adagot kizárólag szubkután injekció formájában, 2-5 perc alatt kell beadni három hetente. A beadás helye felváltva a bal és a jobb comb. Az új injekciókat a korábbi beadási helytől legalább 2,5 cm távolságra kell beadni, és soha nem olyan területre, ahol a bőr kivörösödött, sérült, érzékeny vagy megkeményedett. A szubkután Herceptin kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb szubkután gyógyszereket lehetőleg más helyre kell beszúrni. A betegeket az első injekció után 30 percen át, majd a további injekciók után 15 percen át meg kell figyelni, hogy nem alakulnak-e ki náluk alkalmazás során fellépő reakcióra utaló jelek vagy tünetek (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A szubkután Herceptin felhasználására és kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- Trasztuzumabbal, egérfehérjével, hialuronidázzal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Súlyos nyugalmi dyspnoe, mely az előrehaladott rosszindulatú folyamat szövődményeként jelentkezik, vagy amely kiegészítő oxigénterápiát igényel.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a beadott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási számát egyértelműen rögzíteni kell.

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 betegeknel, akik korábban adjuváns Herceptin-kezelésben részesültek.

Kardiális diszfunkció

Általános szempontok

A Herceptin-nel kezelt betegeknel fokozott a pangásos szívelégtelenség (NYHA [New York Heart Association] II-IV-es stádium) vagy a tünetmentes kardiális diszfunkció kialakulásának kockázata. Ezek az események olyan betegeknel fordultak elő, akik Herceptin-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 alacsonyabb balkamrai ejekciós frakció (LVEF) értékkel rendelkező vagy idősebb betegek kezelésekor.

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

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

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

A Herceptin-kezelés folytatásának vagy visszaállításának biztonságosságát nem vizsgálták prospektív módon szívműködési zavart mutató betegeknel. Ha az LVEF-százaléka a kiindulási értékhez képest 10 vagy annál több ponttal csökken és így 50% alá kerül, a Herceptin adását fel kell függeszteni, és az LVEF vizsgálatát kb. 3 héten belül meg kell ismételni. Ha az LVEF nem javult vagy tovább csökkent, vagy tünetekkel járó pangásos szívelégtelenség alakult ki, erősen megfontolandó a 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 Herceptin-kezelés során tünetekkel járó szívelégtelenség alakul ki, akkor a pangásos szívelégtelenségben alkalmazott szokásos gyógyszeres kezelést kell alkalmazni. A legtöbb beteg, akinél a kulcsfontosságú vizsgálatokban pangásos szívelégtelenség vagy tünetmentes szívműködési zavar alakult ki, a szokványos gyógyszeres kezelés hatására - mely egy angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlóból vagy angiotenzin-receptor blokkolóból (ARB) és egy béta-blokkolóból állt - javulást

mutatott. A legtöbb olyan beteg, akinek kardiális tünetei voltak és a Herceptin-kezeléstől igazoltan klinikai előnye származott, a kezelést további klinikai kardiális események kialakulása nélkül folytatta.

Metasztatikus emlőkarcinóma

A Herceptin és az antraciklinek nem adhatók egyidejűleg kombinációban a metastztatikus emlőkarcinóma kezelése során.

A Herceptin-kezeléssel összefüggő szív működési zavar kockázata azoknál a metastztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknél is fennáll, akik a Herceptin-kezelést megelőzően kaptak antraciklint, bár a rizikó kisebb, mint a Herceptin 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 időtartama alatt 3 havonta, a kezelés befejezése után pedig 6 havonta kell megismételni, a Herceptin utolsó adagjától számított 24 hónapon keresztül. Azoknál a betegeknél, akik antraciklin tartalmú kemoterápiát kapnak, további ellenőrzés javasolt, amit évente kell elvégezni az utolsó adagtól 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 szívelégtelenségük (NYHA II–IV stádium), 55%-nál alacsonyabb LVEF-értékük, más típusú cardiomyopathiájuk, gyógyszeres kezelést igénylő szívritmuszavaruk, klinikailag jelentős szívbillentyű-betegségük, nem megfelelően beállított hypertenziójuk (szokásos gyógyszeres kezeléssel megfelelően beállított hypertensio esetén beválasztható) és haemodinamikai eltérést okozó pericardialis folyadékgyülemük volt, ki voltak zárva a Herceptin korai emlőkarcinómában végzett adjuváns és neoadjuváns pivotalis vizsgálataiból, ezért a kezelés ilyen betegeknél nem ajánlható.

Adjuváns kezelés

A Herceptin és az antraciklinek nem adhatók egyidejűleg az adjuváns kezelés során.

Korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél a tünetekkel járó és a tünetmentes kardiális események nagyobb gyakoriságát figyelték meg, amikor a Herceptin-t (intravénás gyógyszerforma) antraciklin tartalmú kemoterápia után adták, szemben az antraciklint nem tartalmazó, docetaxel és karboplatin sémákkal történő alkalmazással, és ezek kifejezettebbek voltak abban az esetben, ha a Herceptin-t taxánokkal egyidejűleg alkalmazták, mint, ha a Herceptin-t (intravénás gyógyszerforma) a taxánokat követően adagolták. Az alkalmazott sémától függetlenül a legtöbb, tünetekkel járó kardiális esemény az első 18 hónapon belül alakult ki. A 3 elvégzett kulcsfontosságú vizsgálat egyikében, melyben 5,5 éves medián időtartamú követés 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 Herceptin-nel és taxánnal kezeltek antraciklin terápiát követően, szemben a két komparátor karon tapasztalt közel 1%-kal (antraciklin plusz ciklofoszfamid, majd taxán, ill. taxán, karboplatin és Herceptin).

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

Neoadjuváns-adjuváns kezelés

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

Amennyiben a beteg neoadjuváns kezelésként alacsony dózisú antraciklineket és Herceptin-t kapott egyidejűleg és a teljes kezelést megkapta, a műtét után további citotoxikus kemoterápia nem adható. Ettől eltérő esetben a további citotoxikus kemoterápia szükségességéről az individuális tényezők alapján kell dönteni.

A trastuzumab és alacsony dózisú antraciklin-protokollok egyidejű alkalmazásáról jelenleg két vizsgálatra korlátozódnak a tapasztalatok (MO16432 és BO22227).

Az MO16432 kulcsfontosságú vizsgálatban a Herceptin-t neoadjuváns kemoterápiával együtt adagolták, mely három ciklus doxorubicint (kumulatív adag: 180 mg/m²) tartalmazott. A tünetekkel járó szívműködési zavar incidenciája 1,7% volt a Herceptin karon.

A BO22227 kulcsfontosságú vizsgálatban, melyben a Herceptin-t 4 ciklus epirubicin-tartalmú (kumulatív adag 300 mg/m²) neoadjuváns kemoterápiával együtt adagolták, 70 hónapot meghaladó medián követési időnél a szívelégtelenség/ pangásos szívelégtelenség incidenciája 0,3% volt az intravénás Herceptin karon és 0,7% a szubkután Herceptin karon. Az alacsonyabb testtömegű betegeknél (<59 kg, a legalacsonyabb testtömeg negyed) a szubkután Herceptin karon alkalmazott fix dózis nem járt együtt a kardiális események kialakulásának magasabb kockázatával vagy az LVEF szignifikáns csökkenésével.

65 évnél idősebb betegekre vonatkozóan korlátozott a klinikai tapasztalat.

Alkalmazás során fellépő reakciók

A Herceptin szubkután gyógyszerformájával előfordulnak alkalmazás során fellépő reakciók. Az ilyen reakciók kialakulásának kockázata premedikáció alkalmazásával csökkenthető.

Jóllehet súlyos reakciók, mint pl. dyspnoe, hypotensio, ziháló légzés, bronchospasmus, tachycardia, csökkent oxigénszaturáció és respiratorikus distressz előfordulásáról a Herceptin szubkután gyógyszerformájával végzett klinikai vizsgálat során nem számoltak be, elővigyázatosnak kell lenni, mivel a Herceptin intravénás gyógyszerformájának alkalmazásakor előfordulnak ilyen események. A betegeket az első injekció után 30 percen át, a további injekciók után 15 percen át meg kell figyelni, hogy nem alakul-e ki náluk alkalmazás során fellépő reakció. Az enyhe súlyossági fokozatú gyógyszer mellékhatások analgetikummal/antipiretikummal (pl. meperidin vagy paracetamol) vagy antihisztaminnal (pl. difenhidramin) kezelhetők. Az intravénás Herceptin alkalmazása során fellépő súlyos reakciókat sikeresen kezelték szupportív terápiával, pl. oxigénnel, béta-agonistákkal és kortikoszteroidokkal. Ritka esetben e reakciók klinikai lefolyása halálos kimenetellel végződött. Azoknál a betegeknél, akiknek az előrehaladott rosszindulatú folyamat és egyéb betegségek következtében nyugalmi dyspnoéjuk van, fokozott lehet a fatális kimenetelű, alkalmazás során fellépő reakció kockázata, ezért ezeket a betegeket nem szabad Herceptin-nel kezelni (lásd 4.3 pont).

Pulmonalis történések

A szubkután Herceptin alkalmazásakor elővigyázatosnak kell lenni, mivel az intravénás gyógyszerforma alkalmazásával kapcsolatban a forgalomba hozatal után súlyos pulmonalis történéseket jelentettek (lásd 4.8 pont). Ezek az események esetenként halálos kimenetelűek voltak, és az infúziós reakció részeként is felléphetnek, de késve is jelentkezhetnek. 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. Azoknál a betegeknél, akiknek az előrehaladott rosszindulatú folyamat és egyéb betegségek következtében nyugalmi dyspnoéjuk van, a pulmonalis történések fokozott veszélye állhat fenn. Ezeket a betegeket ezért nem szabad Herceptin-nel kezelni (lásd 4.3 pont). Óvatosan kell eljárni pneumonitis esetén, különösen azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg taxán-kezelésben is részesülnek.

Ismert hatású segédanyagok

Nátrium

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

Poliszorbát 20

A Herceptin 2,0 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 600 mg/5 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel 0,4 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Szabályszerű interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A klinikai vizsgálatokban a Herceptin 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 Herceptin-nel (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 Herceptin egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a docetaxel egyszeri dózisára jellemző farmakokinetikát. A JP19959 vizsgálat a BO18255 (ToGa) vizsgálat egyik alvizsgálata volt, amelyben a Herceptin-nel kombinációban, illetve anélkül adott kapecitabin és ciszplatin farmakokinetikáját vizsgálták előrehaladott gyomorkarcinómában szenvedő japán férfi- és nőbetegeknél. Ezen alvizsgálat eredményei szerint a kapecitabin bioaktív metabolitjainak (pl. 5-FU) expozícióját nem befolyásolja a ciszplatin vagy a ciszplatin plusz Herceptin egyidejű alkalmazása. Magának a kapecitabinnak azonban megemelkedett a koncentrációja és megnövekedett a felezési ideje, ha Herceptin-nel kombinációban alkalmazták. Az adatok arra is utalnak, hogy a ciszplatin farmakokinetikáját nem befolyásolja a kapecitabin, vagy a kapecitabin plusz Herceptin egyidejű alkalmazása.

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

Daganatellenes szerek hatása a trastuzumab farmakokinetikájára

A Herceptin 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.

Herceptin-nel és paklitaxellel egyidejűleg kezelt betegeken végzett két fázis II. (BO15935 és M77004) és egy fázis III. (H0648g) vizsgálatból származó farmakokinetikai eredményeket összehasonlították két olyan fázis II. vizsgálat (W016229 és MO16982) farmakokinetikai eredményeivel, amelyekben a nőbetegek HER2-pozitív metasztatikus emlőkarcinóma kezelésére Herceptin 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 Herceptin-nel, paklitaxellel és doxorubicinnel egyidejűleg kezelt, HER2-pozitív emlőkarcinómában szenvedő nőkkel végzett M77004 vizsgálatból származó, trastuzumab farmakokinetikai adatainak összehasonlítása azokból a vizsgálatokból származó trastuzumab farmakokinetikai adataival, amelyekben a Herceptin-t 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 / Fogamzásgátlás

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

Terhesség

Jávai makákó (Cynomolgus) majmokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a heti humán fenntartó adag (2 mg/ttkg intravénás Herceptin) 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 Herceptin befolyásolja-e a reprodukív kapacitást. Minthogy az állatokon végzett reprodukciós vizsgálatok nem mindig vonatkoztathatók emberre, a Herceptin-t nem szabad terhességben adni, csak ha az anyánál várható előny meghaladja a lehetséges magzati kockázatot.

A forgalomba hozatalt követő időszakban oligohydramnionnal társuló, magzati renális fejlődési rendellenesség és/vagy funkciókárosodás eseteit jelentették Herceptin-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 Herceptin-nel kezelnek, illetve ha egy beteg terhes lesz a Herceptin-kezelés alatt vagy az utolsó Herceptin-adag beadását követő 7 hónapon belül, a beteg multidiszciplináris orvoscsoport által történő, szoros monitorozása ajánlott.

Szoptatás

Egy jávai makákó majmokkal végzett vizsgálatban azt állapították meg, hogy – a Herceptin heti 2 mg/ttkg-os intravénás fenntartó dózisának 25-szörösét a terhesség 120. és 150. napja között alkalmazva – a trastuzumab átjutott az anyatejbe szülés után. A méhen belüli trastuzumab-expozíció és a csecsemő majmok vérében lévő trastuzumab semmiféle nemkívánatos hatást nem gyakorolt növekedésükre és fejlődésükre születésüktől 1 hónapos korukig. Nem tudjuk, hogy a trastuzumab átjut-e a humán anyatejbe. Minthogy az IgG1 kiválasztódik a humán anyatejbe, és az esetleges

veszélyek a csecsemőre nézve nem ismertek, a nőknek nem szabad szoptatniuk a Herceptin-kezelés ideje alatt és az utolsó adagot követő 7 hónap során.

Termékenység

Termékenységre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

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

A Herceptin kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont). A Herceptin-nel történő kezelés során szédülés és aluszékonyság fordulhat elő (lásd 4.8 pont). Azok a betegek, akik az alkalmazás során fellépő 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 Herceptin (intravénás és szubkután gyógyszerforma) alkalmazása során eddig jelentett legsúlyosabb és/vagy leggyakoribb mellékhatások között szerepelt a szív működési zavar, az alkalmazás során fellépő reakciók, a haematotoxicitás (különösen a neutropenia), a fertőzések és a pulmonális mellékhatások.

A korai emlőkarcinómában végzett kulcsfontosságú vizsgálatban (298 intravénás, ill. 297 szubkután gyógyszerformával kezelt beteg adatai alapján) a szubkután Herceptin biztonságossági profilja összességében hasonló volt az intravénás gyógyszerforma ismert biztonságossági profiljához.

Súlyos nemkívánatos események (a National Cancer Institute nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológiájának (NCI CTCAE) 3.0 verziója szerint 3-as fokozatú vagy annál súlyosabb események) hasonló arányban fordultak elő a Herceptin két gyógyszerformája mellett (52,3% az intravénás, míg 53,5% a szubkután gyógyszerforma esetében).

Néhány nemkívánatos eseményt gyakrabban jelentettek a szubkután gyógyszerforma mellett:

- Súlyos nemkívánatos események (melyek az esetek többségében kórházi kezelés szükségessége vagy a fennálló kórházi kezelés meghosszabbodása miatt minősültek súlyosnak): 14,1% az intravénás, míg 21,5% a szubkután gyógyszerforma mellett. A súlyos nemkívánatos események gyakoriságának tekintetében a két gyógyszerforma között mutatkozó különbség elsősorban a neutropéniával kísért vagy neutropéniával nem járó fertőzésekben (4,4% szemben a 8,1%-kal), valamint a kardiális eseményekben (0,7% szemben a 1,7%-kal) adódott.
- Súlyos posztoperatív sebfertőzések: 1,7% az intravénás, míg 3,0% a szubkután gyógyszerforma mellett.
- Alkalmazás során fellépő reakciók: 37,2% az intravénás, míg 47,8% a szubkután gyógyszerforma esetén a kezelési fázisban.
- Magas vérnyomás: 4,7% az intravénás, míg 9,8% a szubkután gyógyszerforma mellett.

Az intravénás gyógyszerforma alkalmazása kapcsán fellépő mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

Minden felsorolt mellékhatás a kulcsfontosságú klinikai vizsgálatokban megfigyelt legmagasabb százaléérték 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 Herceptin kapcsán a kulcsfontosságú klinikai vizsgálatokban (n = 8386) és a forgalomba hozatalt követően jelentett nemkívánatos események

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	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
	Immunthrombocytopenia	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
	Papillooedema	Nem ismert
	Retinabevérzés	Nem ismert

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Süketség	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	¹ Csökkent vérnyomás	Nagyon gyakori
	¹ Emelkedett vérnyomás	Nagyon gyakori
	¹ Szabálytalan szívverés	Nagyon gyakori
	¹ Pitvari flutter	Nagyon gyakori
	Csökkent ejekciós frakció*	Nagyon gyakori
	⁺ Szívelégtelenség (pangásos)	Gyakori
	⁺ ¹ Supraventricularis tachyarrhythmia	Gyakori
	Cardiomyopathia	Gyakori
	¹ Palpitáció	Gyakori
	Pericardialis folyadékgyülem	Nem gyakori
	Cardiogen sokk	Nem ismert
	Galoppitmus	Nem ismert
Érbetegségek és tünetek	Kipirulás	Nagyon gyakori
	⁺ ¹ Hypotensio	Gyakori
	Vasodilatatio	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	⁺ Dyspnoe	Nagyon gyakori
	Köhögés	Nagyon gyakori
	Epistaxis	Nagyon gyakori
	Rhinorrhoea	Nagyon gyakori
	⁺ Pneumonia	Gyakori
	Asthma	Gyakori
	Tüdőbetegség	Gyakori
	⁺ Pleurális folyadékgyülem	Gyakori
	⁺ ¹ Ziháló légzés	Nem gyakori
	Pneumonitis	Nem gyakori
	⁺ Pulmonalis fibrosis	Nem ismert
	⁺ Respiratorikus distressz	Nem ismert
	⁺ Légzési elégtelenség	Nem ismert
	⁺ Tüdőinfiltrátum	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
	Interstitialis tüdőbetegség	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori
	Hányás	Nagyon gyakori
	Hányinger	Nagyon gyakori
	¹ Ajakduzzadás	Nagyon gyakori
	Hasi fájdalom	Nagyon gyakori
	Dyspepsia	Nagyon gyakori
	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

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
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
	Ecchymosis	Gyakori
	Hyperhidrosis	Gyakori
	Maculopapularis kiütés	Gyakori
	Pruritus	Gyakori
	Onychoclasia	Gyakori
	Dermatitis	Gyakori
	Urticaria	Nem gyakori
	Angioedema	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia	Nagyon gyakori
	¹ Izomfeszülés	Nagyon gyakori
	Myalgia	Nagyon gyakori
	Arthritis	Gyakori
	Hátfájás	Gyakori
	Csontfájdalom	Gyakori
	Izomgörcsök	Gyakori
	Nyakfájás	Gyakori
	Végtagfájdalom	Gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Vese-rendellenesség	Gyakori
	Membranosus glomerulonephritis	Nem ismert
	Glomerulonephropathia	Nem ismert
	Veseelégtelenség	Nem ismert
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek	Oligohydramnion	Nem ismert
	Renalis hypoplasia	Nem ismert
	Pulmonalis hypoplasia	Nem ismert
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Emlőgyulladás/mastitis	Gyakori
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 reakció	Nagyon gyakori
	Fájdalom	Nagyon gyakori
	Pyrexia	Nagyon gyakori
	Nyálkahártya-gyulladás	Nagyon gyakori
	Perifériás ödéma	Nagyon gyakori
	Rossz közérzet	Gyakori
	Oedema	Gyakori

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
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

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Kardiális diszfunkció

A pangásos szívelégtelenség (NYHA II-IV-es stádium) a Herceptin gyakori mellékhatása. Halálos kimenetelű esetről is beszámoltak. Herceptin-nel kezelt betegeknél a kardiális diszfunkció okozta olyan panaszokat és tüneteket figyeltek meg, mint pl. dyspnoe, orthopnoe, fokozott köhögés, tüdőödéma, S3 galoppitmus vagy csökkent kamrai ejekciós frakció (lásd 4.4 pont).

Korai emlőrákban szenvedő betegeken elvégzett három kulcsfontosságú klinikai vizsgálatban, ahol adjuváns intravénás Herceptin-t 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 Herceptin-t) és azoknál, akik Herceptin-t egy taxánt követően kaptak (0,3-0,4%). Az arány azoknál a betegeknél volt a legmagasabb, akik Herceptin-t és taxánt egyidejűleg kaptak (2,0%). Neoadjuváns kezelés esetén a Herceptin és alacsony dózisu antraciklin-protokollok egyidejű alkalmazásával jelenleg korlátozott a tapasztalat (lásd 4.4 pont).

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

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

A metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeken elvégzett kulcsfontosságú vizsgálatokban intravénás Herceptin 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 Herceptin-t 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 Herceptin-nel 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.

Alkalmazás során fellépő reakciók/túlérzékenység

Alkalmazás során fellépő reakciók/túlérzékenységi reakciók, pl. hidegrázás és/vagy láz, nehézlégzés, hypotensio, sípoló légzés, bronchospasmus, tachycardia, csökkent oxigénszaturáció, respiratorikus distressz, bőrkiütés, hányinger, hányás és fejfájás előfordulását figyelték meg a Herceptin klinikai

vizsgálatai során (lásd 4.4 pont). Az alkalmazás során fellépő 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.

Anaphylactoid reakciót izolált esetekben figyeltek meg.

Haematotoxicitás

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

Pulmonalis események

A Herceptin 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).

A szubkután gyógyszerforma egyes kiválasztott mellékhatásainak leírása

Alkalmazás során fellépő reakciók

A kulcsfontosságú vizsgálatban az alkalmazás során fellépő reakciók aránya – valamennyi súlyossági fokozatot figyelembe véve – 37,2% volt az intravénás Herceptin és 47,8% a szubkután Herceptin mellett; súlyos, 3-as fokozatú eseményt a betegek 2,0 %-ánál (intravénás) ill. 1,7%-ánál (szubkután) jelentettek a kezelési fázisban; 4-es vagy 5-ös fokozatú súlyos eseményt nem tapasztaltak.

A szubkután Herceptin mellett megfigyelt összes súlyos, alkalmazás során fellépő reakció az egyidejű kemoterápiás kezelés során lépett fel. A leggyakoribb súlyos esemény a gyógyszer-túlérzékenység volt.

Szisztémás reakcióként túlérzékenység, hypotensio, tachycardia, köhögés és nehézlégzés alakult ki. Helyi reakcióként az injekció beadásának helyén fellépő erythemát, viszketést, duzzanatot, bőrkíütést és fájdalmat figyeltek meg.

Fertőzések

A súlyos (NCI CTCAE szerint 3-as fokozatú vagy annál súlyosabb) fertőzések aránya 5,0% volt az intravénás Herceptin, míg 7,1% volt a szubkután Herceptin karon.

A súlyos fertőzések aránya (melyek többsége a kórházi kezelés szükségessége vagy a fennálló kórházi kezelés meghosszabbodása miatt minősült súlyosnak) 4,4% volt az intravénás Herceptin karon, és 8,1% a szubkután Herceptin karon. A különbség a két gyógyszerforma között főként az adjuváns (monoterápiás) kezelési szakaszban volt megfigyelhető, és nagyrészt a posztoperatív sebfertőzésekkel adódott, jóllehet más fertőzések is hozzájárultak, így pl. légúti fertőzések, akut pyelonephritis és sepsis. Az események megszűntek, az intravénás Herceptin kezelési karon átlagosan 13, míg a szubkután Herceptin kezelési karon átlagosan 17 napon belül.

Magas vérnyomás események

A BO22227 kulcsfontosságú vizsgálatban a szubkután Herceptin alkalmazása mellett - minden súlyossági fokozatot figyelembe véve - több mint kétszer annyi betegnél jelentettek magas vérnyomást (4,7% az intravénás, míg 9,8% a szubkután gyógyszerforma esetében), és a betegek nagyobb hányadánál volt az esemény súlyos (NCI CTCAE szerint 3-as fokozatú vagy annál súlyosabb), kisebb mint 1% az intravénás, míg 2,0% a szubkután gyógyszerformánál. Egy kivétellel az összes olyan esetben, ahol súlyos hypertoniáról számoltak be, a hypertonia a betegek kórtörténetében már a

vizsgálatba történt belépést megelőzően szerepelt. Néhány súlyos esemény az injekció beadásának napján lépett fel.

Immunogenitás

A korai emlőkarcinómás betegek neoadjuváns-adjuváns vizsgálatában (BO22227) 70 hónapot meghaladó medián követési időnél az intravénás Herceptin-nel kezelt betegek 10,1%-ánál (30/296), míg az injekciós üvegben lévő szubkután Herceptin-nel kezelt betegek 15,9%-ánál (47/295) jelentek meg trasztuzumab-ellenes antitestek. Az intravénás Herceptin karon 30 beteg közül 2-nél, és az injekciós üvegben lévő szubkután Herceptin karon 47 beteg közül 3-nál mutattak ki a kezelés megkezdését követően vett mintákból neutralizáló trasztuzumab-ellenes antitesteket. A szubkután Herceptin-nel kezelt betegek 21,0%-ánál jelentek meg antitestek a készítmény segédanyagával, a hialuronidázzal (rHuPH20) szemben.

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

Az EU kockázatkezelési tervben szereplő, kockázat-minimalizálásra irányuló intézkedések részletei a 4.4 pontban találhatók.

Herceptin intravénás kezelésről a Herceptin szubkután kezelésre, illetve fordítva történő átváltás

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

A súlyos nemkívánatos események, 3-as súlyossági fokozatú nemkívánatos események és a kezelés befejezéséhez vezető nemkívánatos események aránya a váltás előtt (1-4. ciklus) alacsony (<5%) volt, és hasonlóan bizonyult a váltás utáni (5-8. ciklus) arányokhoz. 4-es és 5-ös súlyossági fokozatú nemkívánatos eseményt nem jelentettek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

4.9 Túlادagolás

A szubkután Herceptin 960 mg-ig terjedő egyszeri dózisainak adagolása kapcsán nemkívánatos hatások kialakulását nem jelentették.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek, ATC kód: L01FD01

A Herceptin szubkután gyógyszerforma rekombináns humán hialuronidázt (rHuPH20) tartalmaz, egy olyan enzimet, mellyel az egyidejűleg beadott gyógyszerek diszperzióját és felszívódását fokozzák szubkután alkalmazás esetén.

A trastuzumab rekombináns, humanizált IgG1 monoclonalis antitest a kettes típusú humán epidermális növekedési faktor receptor (HER2) ellen. A HER2 fokozott expressziója a primer emlőkarcinómák 20% - 30%-ában figyelhető meg. A 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 Herceptin csak olyan betegeknél adható, akiknek tumora egy pontos és validált vizsgálati módszerrel meghatározva fokozott HER2-expressziót vagy HER2 génamplifikációt mutat. A fokozott HER2-expressziót fixált tumorblokkok immunohisztokémiai (IHC) vizsgálatával kell kimutatni (lásd 4.4 pont). A HER2 génamplifikációt fixált tumorblokkok fluoreszcens *in situ* hibridizációs (FISH) vagy kromogén *in situ* hibridizációs (CISH) vizsgálata alapján kell megállapítani. Herceptin-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

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, a 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.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Metasztatikus emlőkarcinóma

Intravénás gyógyszerforma

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

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

A Herceptin-paklitaxel kombináció hatásosságát nem vizsgálták olyan betegeknél, akik előzetesen nem kaptak adjuváns antraciklin kezelést. A Herceptin-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 Herceptin monoterápiát és Herceptin-paklitaxel kombinációs terápiát értékelő kulcsfontosságú klinikai vizsgálatokba, az emlőtumorokból származó fixált anyag immunhisztokémiai festése volt, amely során egér eredetű monoklonális antitesteket, CB11-et és 4D5-öt használtak. A szöveteket formalinban vagy Bouin-féle oldatban fixálták. Ebben a központi laboratóriumban végzett klinikai vizsgálati elemzésben egy 0-tól 3+-ig terjedő skálát használtak. A vizsgálatba azokat a betegeket vonták be, akiknek mintája 2+ vagy 3+ festődést mutatott; 0 és 1+ festődés esetén a beteget 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 mértékben (3+) mutató betegeknél.

A docetaxel kulcsfontosságú vizsgálatában, ahol önmagában vagy Herceptin-nel kombinálva alkalmazták a docetaxelt, a HER2 pozitívitas meghatározására alkalmazott fő kimutatási módszer az immunhisztokémia volt. A betegek kis hányadánál alkalmazták erre a célra a fluoreszcens *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 3. táblázat foglalja össze:

3. táblázat: Monoterápiás és kombinációs vizsgálatok hatásossági eredményei

Paraméter	Monoterápia	Kombinációs terápia			
	Herceptin ¹ N = 172	Herceptin és paklitaxel ² N = 68	Paklitaxel ² N = 77	Herceptin és docetaxel ³ N = 92	Docetaxel ³ N = 94
Válaszarány (95%-os CI)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
A válasz időtartamának medián értéke (hónapok) (95%-os CI)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)
Medián TTP (hónapok) (95%-os CI)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Medián túlélés (hónapok) (95%-os CI)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

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

1. H0649g vizsgálat: IHC3+ beteg alcsoport
2. H0648g vizsgálat: IHC3+ beteg alcsoport
3. M77001 vizsgálat: Teljes analízis csoport ("intent-to-treat"), 24 hónapos eredmények

Herceptin és anasztrozol kombinációs kezelés

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

3 hetente történő adagolás metasztatikus emlőkarcinómában

A nem összehasonlítható monoterápiás és kombinációs vizsgálatok hatásossági eredményeit a 4. táblázat foglalja össze:

4. táblázat: Nem összehasonlítható monoterápiás és kombinációs vizsgálatok hatásossági eredményei

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

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

1. WO16229 vizsgálat: telítő adag 8 mg/ttkg, majd 6 mg/ttkg 3 hetente adagolva
2. MO16982 vizsgálat: telítő adag 6 mg/ttkg 3 hétig hetente, majd 6 mg/ttkg 3 hetente adagolva
3. BO15935 vizsgálat
4. MO16419 vizsgálat

A progresszió helyei

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

Korai emlőkarcinóma (adjuváns kezelés)

Intravénás gyógyszerforma

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

- A BO16348 vizsgálatot arra tervezték, hogy összehasonlítsák a Herceptin-nel egy ill. két éven keresztül háromhetenként kezelt és a csak obszervációban részesülő HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő betegeket a műtétet, meghatározott kemoterápiát és radioterápiát követően (amennyiben ez szükséges). Továbbá összehasonlították a kétéves Herceptin-kezelést az egyéves Herceptin-kezeléssel. A Herceptin-kezelésben részesülő betegek 8 mg/ttkg-os telítő adagot, majd ezt követően 3 hetente 6 mg/ttkg fenntartó adagot kaptak egy vagy két éven át.
- Az összevont analízis alapjait képező NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálatok célja az AC kemoterápiát követő paklitaxellel kombinált Herceptin-kezelés klinikai hasznának vizsgálata volt. Az NCCTG N9831 vizsgálatban továbbá az AC→P kemoterápiához szekvenciálisan hozzáadott Herceptin hatását is vizsgálták a műtétet követően HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél.
- A BCIRG 006 vizsgálat célja a Herceptin-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 BO16348 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 pozitivitás vagy magas kockázatú, nyirokcsomó-negatív beteg 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 évnél fiatalabb életkor.

A BO16348 vizsgálat hatásossági eredményeit 12 hónapos* ill. 8 éves** medián követés után az 5. táblázat foglalja össze:

5. táblázat: A BO16348 vizsgálat hatásossági eredményei

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

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

**Végző analízis (beleszámítva az obszervációs kar betegeinek azt az 52%-át, akik átkerültek a Herceptin karra).

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

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

Ebben a végső elemzésben a Herceptin-kezelés 2 évre történő meghosszabbítása nem eredményezett további előnyöket az 1 éves kezeléshez képest [a betegségmentes túlélés relatív házárda a beválasztás szerinti populációban 2 éves kezelés vs 1 éves kezelés esetén = 0,99 (95%-os CI: 0,87, 1,13), p-érték = 0,90, ill. a teljes túlélés relatív házárda = 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 NCCTG N9831 vizsgálatban a Herceptin-t 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 a Herceptin-nel 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)* végső analízisekor a 6. táblázat foglalja össze. A medián követési idő 1,8 év volt az AC→P karon és 2,0 év az AC→PH kar betegeinél.

6. táblázat: Az NSABP B-31 és NCCTG 9831 vizsgálat összevont elemzésének hatásossági eredményei a betegségmentes túlélés (DFS) végső analízisekor*

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

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

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

** a teljes 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 Herceptin paklitaxel kemoterápiához történő hozzáadásának hatására. A relatív házárds abszolút előnyként mutatkozik meg a 3 éves betegségmentes túlélési arány 11,8 százalékpontos növekedésében (87,2% szemben a 75,4%-kal) az AC→PH (Herceptin) kar javára. A biztonságossági eredmények 3,5-3,8 éves medián időtartamú követés utáni frissítések a DFS elemzése megerősítette az előny azon mértékét, amit a DFS végső analízise mutatott. A kontroll kar Herceptin-kezelésre történő keresztezése ellenére a Herceptin hozzáadása a paklitaxel kemoterápiához

a betegség kiújulása kockázatának 52%-os csökkenését eredményezte. Továbbá, a Herceptin 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 analízisét 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 7.táblázat összegzi.

7. 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) analízisét 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 Herceptin-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 Herceptin-t AC kemoterápiát követően docetaxellel kombinálva (AC→DH) vagy docetaxellel és karboplatinval kombinálva (DCarbH) adták.

A docetaxelt az alábbiak szerint adagolták:

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

vagy:

- intravénás docetaxel - 75 mg/m² egy órás intravénás infúzióban 3 hetente adagolva 6 cikluson keresztül (az első ciklusban a 2. napon, a további ciklusokban az első napon),

ezt követően:

- karboplatin - 6 mg/ml/perc AUC célértékkel, 30-60 percen át adagolt intravénás infúzióban, 3 hetente ismételve, összesen 6 cikluson keresztül

A Herceptin-t hetente adagolták a kemoterápiával, majd ezt követően 3 hetente, összesen 52 héten keresztül.

A BCIRG 006 vizsgálat hatásossági eredményeit a 8. és 9. 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.

8. 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 Az eseményt mutató betegek száma	195	134	0,61 (0,49 – 0,77) p <0,0001
Távoli kiújulás Az eseményt mutató betegek száma	144	95	0,59 (0,46 – 0,77) p <0,0001
Teljes túlélés (halál) Az eseményt mutató betegek száma	80	49	0,58 (0,40 – 0,83) p = 0,0024

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

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

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

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

A BCIRG 006 vizsgálatban a DCarbH (TCH) karon 213/1075 beteg, az AC→DH (AC→TH) karon 221/1074 beteg ill. az AC→D (AC→T) karon 217/1073 beteg Karnofsky-féle teljesítmény státusza volt ≤90 (80 vagy 90). A betegek ezen alcsoportjánál nem találtak előnyt a betegségmentes túlélés vonatkozásában (a DCarbH (TCH) kar versus AC→D (AC→T) kar esetében relatív hazard = 1,16,

95%-os CI [0,73, 1,83]; az AC→DH (AC→TH) kar versus AC→D kar esetében relatív hazard = 0,97, 95%-os CI [0,60, 1,55]).

Ezenkívül az NSABP B-31/NCCTG N9831 klinikai vizsgálatok összevont analiziséből és a BCIRG006 vizsgálatból származó adatokon post-hoc feltáró analízist is végeztek, melyben kombinálták a betegségmentes túlélés eseményeket és a tünetekkel járó kardiális eseményeket. Az eredményeket a 10. táblázat foglalja össze:

10. 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 analízis Betegségmentes túlélés Relatív hazard (95%-os CI) p-érték	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Hosszú távú követés hatásossági analízise** Betegségmentes túlélés Relatív hazard (95%-os CI) p-érték	0,61 (0,54, 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p = 0,0011
A betegségmentes túlélés és a tünetekkel járó kardiális események post-hoc feltáró analízise 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 = konfidencia intervallum

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

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

Korai emlőkarcinóma – (neoadjuváns-adjuváns kezelés)

Intravénás gyógyszerforma

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

A neoadjuváns-adjuváns kezelés területén az MO16432 multicentrikus, randomizált vizsgálatot a Herceptin és egy antraciklint illetve egy taxánt is tartalmazó neoadjuváns kemoterápia egyidejű alkalmazása, majd ezt követően adott adjuváns Herceptin klinikai hatásosságának vizsgálatára

tervezték, melynek során a Herceptin-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, véletlenszerűen neoadjuváns kemoterápiára és egyidejű neoadjuváns-adjuváns Herceptin-kezelésre vagy önmagában adott neoadjuváns kemoterápiára sorolták be.

Az MO16432 vizsgálatban a Herceptin-t (8 mg/ttkg telítő adag, majd 6 mg/ttkg fenntartó adagok 3 hetente) 10 ciklus neoadjuváns kemoterápiával együtt adagolták.

az alábbiak szerint:

- 60 mg/m² doxorubicin és 150 mg/m² paklitaxel, 3 hetente adva 3 cikluson keresztül,

ezt követően

- 175 mg/m² paklitaxel, 3 hetente adva 4 cikluson keresztül,

ezt követően

- CMF az 1. és a 8. napon, 4 hetente adva 3 cikluson keresztül,

majd a műtét után

- további adjuváns Herceptin ciklusok (az 1 éves kezelés befejezéséig).

A MO16432 vizsgálat hatásossági eredményeit a 11. táblázat foglalja össze. A Herceptin karon az utánkövetés medián időtartama 3,8 év volt.

11. táblázat: Az MO16432 vizsgálat hatásossági eredményei

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

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

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

Szubkután gyógyszerforma

A BO22227 vizsgálat célja a szubkután Herceptin-kezelés intravénás Herceptin-kezeléssel való egyenértékűségének (non-inferioritásának) igazolása volt, a farmakokinetikai és hatásossági elsődleges végpontok alapján (a közvetlenül a 8. ciklus dózísának beadása előtt mért legalacsonyabb trasztuzumab koncentráció (C_{min}) illetve a patológiai teljes válasz (pCR) arány a végleges műtét időpontjában). Összesen 595, HER2-pozitív, operábilis vagy lokálisan előrehaladott emlőkarcinómában szenvedő beteg (beleértve a gyulladásos emlőkarcinómát is) kapott 8 ciklus intravénás Herceptin-t vagy 8 ciklus szubkután Herceptin-t a kemoterápiával együtt (4 ciklus 75 mg/m² docetaxel intravénás infúzió, majd 4 ciklus FEC [500 mg/m² 5-fluorouracil; 75 mg/m² epirubicin; 500 mg/m² ciklofoszfamid, mindhárom intravénás bolus vagy infúzió formájában]), majd a

műtétet követően az eredeti randomizáció szerint folytatólagosan további 10 ciklus intravénás Herceptin-t vagy szubkután Herceptin-t. A kezelés teljes időtartama 1 év volt.

A hatásossági elsődleges végpont, a pCR (definíció szerint az invazív neoplasziás sejtek jelenlétének hiánya az emlőben) aránya 40,7% (95%-os CI: 34,7 - 46,9) volt az intravénás Herceptin karon és 45,4% (95%-os CI: 39,2 - 51,7) volt a szubkután Herceptin karon, a különbség tehát 4,7% volt a szubkután Herceptin kar javára. A pCR arányok közötti különbségre vonatkozó 97,5%-os egyoldali konfidencia intervallum alsó határa -4,0 volt, bizonyítva a szubkután Herceptin kezelés egyenértékűségét (non-inferioritás) az elsődleges végpontok tekintetében

12. táblázat: Patológiai teljes válasz (pCR) eredmények összefoglalása

	Herceptin iv. (N = 263)	Herceptin sc. (N=260)
pCR (az invazív daganatos sejtek jelenlétének hiánya az emlőben)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
Nem reagáló betegek	156 (59,3%)	142 (54,6%)
Pontos 95%-os CI a pCR arányra vonatkozóan*	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
A pCR-ban mutatkozó különbség (sc mínusz iv. kar)	4,70	
A pCR arányok közötti különbségre vonatkozó 97,5%-os, egyoldali konfidencia intervallum alsó határa**	-4,0	

*Konfidencia-intervallum egy mintás binomiálisra a Pearson-Clopper módszer alkalmazásával

** Ez a számítás az Anderson és Hauck-féle folytonosság korrekció (1986) alkalmazásával készült

A 40 hónapot meghaladó medián időtartamú, hosszabb távú követés alapján végzett analízis eredménye alátámasztja a Herceptin szubkután hatásosságának egyenértékűségét a Herceptin intravénás kezeléssel, hasonló eredményekkel mind az eseménymentes túlélés (EFS), mind a teljes túlélés (OS) vonatkozásában (3 éves EFS arány a Herceptin intravénás karon 73% és 76% a Herceptin szubkután karon és 3 éves OS arány a Herceptin intravénás karon 90% és 92% a Herceptin szubkután karon).

A farmakokinetikai elsődleges végpont (a dinamikus egyensúlyi állapotban mért trasztuzumab C_{min} érték a 7.kezelési ciklus végén) egyenértékűségére vonatkozóan lásd az 5.2 pontban: Farmakokinetikai tulajdonságok.

A biztonságossági tulajdonságok összehasonlítását lásd a 4.8 pontban.

A 70 hónapot meghaladó medián követési időnél végzett végső analízis hasonló eseménymentes túlélést (EFS) és teljes túlélést (OS) mutatott a Herceptin-t intravénásan és a Herceptin-t szubkután kapó betegeknél. A 6 éves EFS arány 65% volt mindkét karon (ITT populáció: HR = 0,98 [95%-os CI: 0,74; 1,29]) és az OS aránya 84% volt mindkét karon (ITT populáció: HR = 0,94 [95%-os CI: 0,61; 1,45]).

Az MO28048 vizsgálatban, melyben a Herceptin szubkután gyógyszerformájának biztonságosságát és tolerálhatóságát vizsgálták adjuváns kezelésben részesülő, HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél, akiket a Herceptin szubkután injekciós csoportjába (N=1868, beleértve 20, olyan beteget, akik neoadjuváns kezelésben részesültek) vagy a Herceptin szubkután adagolórendszerének csoportjába (N=710, beleértve 21, olyan beteget, akik neoadjuváns kezelésben részesültek) vontak be, új biztonságossági szignál nem találtak. Az eredmények megfeleltek a Herceptin intravénás és a Herceptin szubkután gyógyszerforma ismert biztonságossági profiljának. Továbbá, korai emlőkarcinómában az alacsonyabb testtömegű betegek Herceptin szubkután fix dózissal történő adjuváns kezelése nem járt együtt magasabb biztonságossági kockázattal, nemkívánatos eseményekkel és súlyos nemkívánatos eseményekkel, mint a magasabb testtömegű betegeknél. A BO22227 vizsgálat 70 hónapot meghaladó medián követési időnél kapott végső

eredményei szintén konzisztensek voltak az iv. Herceptin és sc. Herceptin ismert biztonságossági profiljával, és nem figyeltek meg új biztonságossági szignált.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Herceptin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőkarcinóma indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A három hetente szubkután adott 600 mg trastuzumab farmakokinetikáját a III-as fázisú BO22227 vizsgálatban hasonlították össze az intravénás alkalmazással (8 mg/ttkg telítő dózis, 6 mg/ttkg fenntartó dózisok három hetente). Az elsődleges farmakokinetikai végpont, a közvetlenül a 8. ciklus dózisének beadása előtt mért legalacsonyabb koncentráció (C_{min}) tekintetében a szubkután Herceptin egyenértékűnek (non-inferior) bizonyult az intravénásan adott, testtömeghez igazított Herceptin adaggal.

A neoadjuváns kezelési szakaszban a 8. ciklus előtt mért C_{min} átlagos értéke magasabbnak bizonyult a szubkután Herceptin karon (78,7 µg/ml), mint a vizsgálat intravénás Herceptin karján (57,8 µg/ml). A kezelés adjuváns szakaszában, a 13. ciklus előtt mért C_{min} átlagos értéke 90,4 µg/ml (szubkután) ill. 62,1 µg/ml (intravénás) volt. A BO22227 vizsgálatban megfigyelt adatok alapján intravénás gyógyszerformánál az egyensúlyi állapot a 8. ciklusra alakult ki. A Herceptin szubkután formájánál az egyensúlyi állapotra jellemző körülbelüli koncentráció a 7. ciklus beadását követően (a 8. ciklus adása előtt) alakult ki, és a koncentráció kissé emelkedett (<15%) a 13. ciklusig. A C_{min} 18. ciklus előtt mért átlagos értéke szubkután alkalmazásnál 90,7 µg/ml volt, mely hasonló a 13. ciklus előtt mért értékhez, ami arra utal, hogy a 13. ciklus után a C_{min} már nem emelkedik tovább.

Szubkután adagolást követően a T_{max} medián értéke kb. 3 nap volt, és az egyes betegek között jelentős eltérés mutatkozott (tartomány: 1-14 nap). A C_{max} átlagértéke a várakozásoknak megfelelően alacsonyabb volt a Herceptin szubkután gyógyszerforma alkalmazása mellett (149 µg/ml), mint az intravénás karon (az infúzió végén mért érték: 221 µg/ml).

Az $AUC_{0-21.nap}$ átlagos értéke a 7. ciklus adagja után kb. 10%-kal volt magasabb a szubkután Herceptin alkalmazása mellett (átlagosan 2268 µg/ml/nap), mint az intravénás Herceptin esetében (átlagosan 2056 µg/ml/nap). A 12. ciklus adagja után mért $AUC_{0-21.nap}$ kb. 20%-kal volt magasabb a szubkután Herceptin mellett (átlagosan 2610 µg/ml/nap), mint az intravénás Herceptin esetében (átlagosan 2179 µg/ml/nap). Mivel a testtömeg jelentősen befolyásolja a trastuzumab clearance-ét, és szubkután alkalmazás esetén a dózis fix, a szubkután ill. intravénás alkalmazás esetén mért expozíciók közötti különbség a testtömegtől függött: az 51 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél a trastuzumab átlagos AUC értéke dinamikus egyensúlyi állapotban kb. 80%-kal volt magasabb szubkután alkalmazás után, mint intravénás kezelést követően, míg a legnagyobb testtömegű betegcsoportban (>90 kg) az AUC 20%-kal alacsonyabb volt szubkután alkalmazás után, mint intravénás kezelést követően.

A Herceptin intravénás és szubkután adagolását követően a korai emlőkarcinómában (EBC) szenvedő betegeknél megfigyelt PK koncentrációk leírásához egy populációs farmakokinetikai (PK) modellt dolgoztak ki párhuzamos lineáris és nem lineáris, a centrális kompartmentből történő eliminációval, a fázis III-as BO22227 vizsgálat összesített Herceptin IV és SC PK adatainak felhasználásával. A trastuzumab szubkután gyógyszerformában történő biohasznosulását 77,1%-ra és az elsőrendű abszorpció sebességi állandót 0,4 nap⁻¹-re becsülték. A lineáris clearance 0,111 l/nap, a centrális kompartment térfogata (V_c) 2,91 l volt. A Michaelis-Menten paraméter értékei, a V_{max} 11,9 mg/nap és a K_m 33,9 µg/ml volt. A testtömeg és a szérum alanine-aminotranszferáz szintje (SGPT/ALT) statisztikailag szignifikánsan befolyásolja a farmakokinetikát, azonban a szimulációk azt mutatták, hogy nincs szükség dózismódosításra EBC-ben szenvedő betegeknél. A populációs becsült PK expozíció paraméter értékeit (medián az 5.-95. percentilis között) a Herceptin SC adagolási sémák esetén EBC-s betegeknél a 13. táblázat mutatja.

13. táblázat A populációs becsült PK expozíció paraméter értékei (medián az 5.-95. percentilis között) a három hetente 600 mg Herceptin SC adagolási séma esetén EBC-s betegeknél

Primér tumor típusa és adagolási séma	Ciklus	N	C _{min} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-21 nap} (µg•nap/ml)
EBC 3 hetente 600 mg Herceptin SC	1. ciklus	297	28,2 (14,8 – 40,9)	79,3 (56,1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	7. ciklus (dinamikus egyensúlyi állapot)	297	75,0 (35,1 - 123)	149 (86,1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

A trastuzumab kimosódása

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Intravénás Herceptin

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 Herceptin nem genotoxikus. A trehalózzal (az egyik fő formulálási segédanyag) végzett vizsgálatokban nem észleltek semmiféle toxicitást.

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

Szubkután Herceptin

Egy egyszeri dózis vizsgálatot végeztek nyulakon és egy 13 hetes ismételt dózisú toxicitási vizsgálatot jávai makákó majmokon. A nyulakon végzett vizsgálat kifejezetten a lokális tolerancia megítélését szolgálta. A 13 hetes vizsgálat célja annak igazolása volt, hogy az alkalmazás módjának megváltoztatása, és az új segédanyag, a rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20) alkalmazása nem befolyásolja a Herceptin biztonságossági tulajdonságait. A szubkután Herceptin lokálisan és szisztémásan is jól tolerálható volt.

A hialuronidáz a humán szövetek többségében megtalálható. A szokásos, biztonságossági farmakológiai végpontokat is magában foglaló ismételt dózistoxicitási vizsgálatok alapján a rekombináns humán hialuronidázra vonatkozó nem-klinikai adatok semmilyen speciális emberi kockázatra nem utalnak. Az rHuPH20-szal végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok során magas szisztémás expozíció mellett embrio-foetotoxicitást mutattak ki egérben, ám teratogén hatást nem igazoltak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20)

Hisztidin-hidroklorid-monohidrát

Hisztidin

α,α -trehalóz-dihidrát

Metionin

Poliszorbát 20 (E432)

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A szubkután Herceptin egy beadásra kész oldat, mely más készítményekkel nem keverhető és nem hígítható.

Nem figyeltek meg inkompatibilitást a Herceptin szubkután formája és a fecskendőkben található polipropilén vagy polikarbonát anyagok vagy a rozsdamentes acélból készült, felszívásra és beadásra alkalmazott tűk vagy a polietilén Luer-csatlakozó zárósapkája között.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

21 hónap.

Az injekciós üvegből a fecskendőbe történő felszívás után a gyógyszer 2°C - 8°C közötti hőmérsékleten tárolva 28 napig, szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on), szórt fényben tárolva 6 órán keresztül (összegzett idő az injekciós üvegben és a fecskendőben) őrzi meg a fizikai és kémiai stabilitását.

Mivel a Herceptin nem tartalmaz antimikrobiális hatású tartósítószer, mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

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

Nem fagyasztható.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Ha kivették a hűtőből, a szubkután Herceptin-t 6 órán belül be kell adni és legfeljebb 30°C-on tárolható.

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy 6 ml-es átlátszó, fluor-gyanta filmmel bevont butil gumidugóval ellátott, I. típusú üvegből készült injekciós üveg, amely 5 ml oldatot (600 mg trasztuzumabot) tartalmaz.

Egy injekciós üveg dobozonként.

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

A Herceptin-t beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, ezáltal biztosítva, hogy a készítmény látható részecskéktől mentes vagy nincs elszíneződve.

A Herceptin csak egyszeri alkalmazásra való.

Mivel a Herceptin nem tartalmaz antimikrobiális hatású tartósítószert, mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a gyógyszert kontrollált és validált aseptikus körülmények között kell elkészíteni. Az oldat tűbe való beszáradásának elkerülése valamint a készítmény minőségének megóvása érdekében az oldat fecskendőbe történő felszívását követően a felszíváshoz használt tűt ajánlott fecskendőzáró kupakra cserélni. A szubkután injekciós tűt közvetlenül beadás előtt kell a fecskendőre illeszteni, majd a térfogatot 5 ml-re kell beállítani.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/00/145/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. augusztus 28.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. július 28.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

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

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd
35 Tuas South Ave. 6
637377 Szingapúr
Szingapúr

Lonza Portsmouth
101 International Dr.
Portsmouth, NH 03801
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Herceptin 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trasztuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg trasztuzumab injekciós üvegenként. Az elkészített koncentrátum 1 ml-e 21 mg trasztuzumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin-hidroklorid-monohidrát, hisztidin, α,α -trehalóz-dihidrát és polisorbát 20.
További információkért lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 db injekciós üveg

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

Feloldás és hígítása után kizárólag intravénás alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

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 (2 °C – 8 °C) tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/145/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INJEKCIÓS ÜVEG

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

Herceptin 150 mg por koncentrátumhoz
trasztuzumab
Kizárólag intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

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

Herceptin 600 mg oldatos injekció injekciós üvegben
trasztuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg/5 ml trasztuzumab injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20), hisztidin-hidroklorid monohidrát, hisztidin, α,α -trehalóz-dihidrát, metionin, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
1 db injekciós üveg

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

Kizárólag szubkután alkalmazásra
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 (2 °C – 8 °C) tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.
Nem fagyasztható!

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/145/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INJEKCIÓS ÜVEG

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

Herceptin 600 mg oldatos injekció
trasztuzumab
Kizárólag szubkután alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE
VONATKOZTATVA**

600 mg/5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Herceptin 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz trasztuzumab

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

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

A betegájékoztató tartalma:

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

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

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

A kezelőorvosa a Herceptin-t emlődaganat és gyomordaganat kezelésére írhatja fel, ha:

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

2. Tudnivalók a Herceptin alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Herceptin-t, ha:

- allergiás a trasztuzumabra, az egérfehérjékre, 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 Herceptin-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 Herceptin-kezelés megkezdése előtt, a kezelés ideje alatt 3 havonta és a kezelést követően legfeljebb 2-5 évig. Ha szívelégtelenségre utaló tünetek jelentkeznek (vagyis a szív nem megfelelően pumpálja a vért), gyakrabban ellenőrizhetik szív működését (6-8 hetente), kezelést kaphat szívelégtelenségre, vagy előfordulhat, hogy abba kell hagynia a Herceptin-kezelést.

A Herceptin alkalmazása előtt el kell mondania kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha:

- valaha szívelégtelensége, szívkoszorúér-betegsége, szívbillentyű-betegsége (szívdörej), magas vérnyomása volt, korábban gyógyszert szedett magas vérnyomásra vagy jelenleg szed magas vérnyomás elleni gyógyszert.
- jelenleg doxorubicin vagy epirubicin nevű gyógyszert (daganatos betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek) kap vagy valaha kapott. Ezek a gyógyszerek (vagy bármilyen más antraciklin) károsíthatják a szívizmot, és fokozhatják a Herceptin által kiváltott szívproblémák fellépésének veszélyét.
- légszomja van, különösen ha jelenleg taxánt kap. A Herceptin 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 Herceptin adásakor.
- bármikor kapott már más kezelést daganatos betegség miatt.

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

Gyermekek és serdülők

A Herceptin 18 éves kor alatt senkinek sem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Herceptin

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 Herceptin kiürül. Ezért kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert figyelmeztetnie kell, ha a Herceptin-kezelés abbahagyása után 7 hónapon belül bármilyen új gyógyszeres kezelést kezd.

Terhesség és szoptatás

- 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 Herceptin-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően még legalább 7 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

- Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a terhesség alatt alkalmazott Herceptin-kezelés előnyeiről és kockázatairól. Ritka esetekben előfordult, hogy Herceptin-nel kezelt terhes nőknél a fejlődő gyermeket méhen belül körülvevő folyadék (magzatvíz) mennyisége csökkent. Ez az állapot káros lehet a méhen belül fejlődő gyermekre nézve és azzal társulhat, hogy a tüdő nem fejlődik ki teljesen, ami a magzat halálához vezethet.

Nem szabad szoptatnia gyermekét a Herceptin-kezelés ideje alatt és a Herceptin utolsó adagjának beadása után 7 hónapig, mert a Herceptin 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 Herceptin befolyásolhatja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a kezelés alatt olyan tüneteket észlel, mint pl. szédülés, aluszékonyság, hidegrázás vagy láz, nem vezethet gépjárművet és nem kezelhet gépeket, amíg ezek a tünetek meg nem szűnnek.

A Herceptin poliszorbátot tartalmaz

A Herceptin 0,6 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 150 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel 0,083 mg/ml-nek (7,2 ml steril injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően). A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kapja a Herceptin-t?

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

Két különböző típusa (gyógyszerformája) létezik a Herceptin-nek:

- az egyiket infúzióként, a vénába adják be (intravénás infúzió)
- a másikat injekcióként, a bőr alá adják be (szubkután injekció)

Fontos ellenőrizni a készítmény címkéjét, hogy biztosan az Önnek felírt gyógyszerformát kapja meg. Az intravénás Herceptin-t nem szabad bőr alá adni, kizárólag intravénás injekció formájában alkalmazható.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a Herceptin intravénás kezeléséről átvált Herceptin szubkután kezelésre (és fordítva), amennyiben ezt megfelelőnek tartja Önnek.

A Herceptin intravénás gyógyszerformáját intravénás („csepp”) infúzióban adják be, közvetlenül az Ön vénájába. 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 gyógyszerelési hibák megelőzése érdekében fontos ellenőrizni az injekciós üveg címkéjét, hogy megbizonyosodjon arról, hogy az elkészítésre és beadásra kerülő gyógyszer a Herceptin (trasztuzumab), nem pedig egyéb, trasztuzumab-tartalmú készítmény (például trasztuzumab-emptanzin vagy trasztuzumab-deruxtekán).

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

Ha idő előtt abbahagyja a Herceptin 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 Herceptin kiürül. Kezelőorvosa ezért dönthet úgy, hogy folytatják a szív működés ellenőrzését, még akár a kezelés befejezését követően is.

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

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Néhány mellékhatás veszélyes lehet, és kórházi kezelést igényelhet.

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

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

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

Súlyos mellékhatások

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

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

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

- Tumorlízis-szindróma: (a 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 (szapora szívdobogás vagy felgyorsult vagy lelassult szívverés), görcsök, hányás vagy hasmenés és bizsergés a szájbán, a kézen vagy a lábon.

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

A Herceptin nagyon gyakori mellékhatásai: 10 betegből több mint 1 beteget érinthet

- fertőzések
- hasmenés
- székrekedés
- gyomorégés (diszpepszia)
- fáradtság
- bőrkiütések
- mellkasi fájdalom
- hasi fájdalom
- ízületi fájdalom
- a vörösvértestek és a fehérvérsejtek (melyek a fertőzések leküzdésében segítenek) alacsony száma, néha lázzal
- izomfájdalom
- kötőhártyagyulladás
- 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 Herceptin gyakori mellékhatásai: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- allergiás reakciók
- torokfertőzések
- húgyhólyagfertőzés, valamint a bőr fertőzései
- emlőgyulladás
- májgyulladás
- vesebetegségek
- fokozott izomtónus vagy izomfeszülés
- kar- és/vagy lábfájdalom
- viszkető bőrkütiés
- 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 Herceptin nem gyakori mellékhatásai: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- sükettség
- kidudorodó bőrkütiés
- ziháló légzés
- a tüdők gyulladása vagy hegesedése

A Herceptin ritka mellékhatásai: 1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- sárgaság
- anafilaxiás reakciók

További, a Herceptin alkalmazása kapcsán jelentett mellékhatások: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- kóros vagy károsodott véralvadás
- magas káliumszint
- vizenyő vagy vérzés a szemfenéken
- sokk
- szívritmuszavar
- nehézlégzés
- légzési elégtelenség
- heveny folyadékgyülem a tüdőben
- a légutak heveny beszűkülése
- kórosan alacsony oxigénszint a vérben

- vízszintesen fekvő helyzetben jelentkező nehézlégzés
- májkárosodás
- az arc, ajkak és torok feldagadása
- veseelégtelenség
- kórosan kevés folyadék a magzat körül a méhben
- a magzat tüdejének elégtelen fejlődése a méhben
- a magzat veséjének kóros fejlődése a méhben

Az Ön által tapasztalt mellékhatást némely esetben alapbetegsége, a daganat okozhatja. Ha a Herceptin-t 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 hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Herceptin-t tárolni?

A Herceptin-t az egészségügyi szakemberek fogják tárolni a kórházban vagy az egészségügyi intézményben.

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.
- A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- 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 és 2°C - 8°C közötti hőmérsékleten tárolva ez általában nem lehet hosszabb, mint 24 óra.
- 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 Herceptin

- A készítmény hatóanyaga a trasztuzumab. Egy injekciós üveg 150 mg trasztuzumabot tartalmaz, amelyet 7,2 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani. Az így elkészített oldat kb. 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: hisztidin-hidroklorid-monohidrát, hisztidin, α,α -trehalóz-dihidrát, poliszorbát 20 (E432) (lásd az „A Herceptin poliszorbátot tartalmaz” című részt a 2. pontban).

Milyen a Herceptin külleme és mit tartalmaz a csomagolás

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

Gyártó

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

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

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

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 – 6 177 380

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

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

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

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Simi: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 – 6 7 039831

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>

A gyógyszerről 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 iv. Herceptin 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 Herceptin (trasztuzumab), nem pedig egyéb, trasztuzumab-tartalmú készítmény (például trasztuzumab-emtanzin vagy trasztuzumab-deruxtekán).

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

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, az aseptikus körülményeket be kell tartani.

Az aseptikus körülmények között a steril, injekcióhoz való vízzel (ez nincs mellékelve a csomagolásban) elkészített oldat kémiai és fizikailag 48 óra hosszat stabil 2°C – 8°C közötti hőmérsékleten, fagyasztani nem szabad.

Az aseptikus körülmények között a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatot tartalmazó polivinil-klorid, polietilén vagy polipropilén zsákban hígított Herceptin kémiai és fizikai stabilitása 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten tárolva legfeljebb 30 napig, és 30°C alatti hőmérsékleten tárolva 24 óráig igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot és a Herceptin 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 2°C-8°C közötti hőmérsékleten tárolva ez általában nem lehet hosszabb, mint 24 óra, kivéve, ha az elkészítést és a hígítást ellenőrzött, validált, aseptikus körülmények között végezték.

Aszeptikus körülmények közötti elkészítés, kezelés és tárolás:

Az aseptikus körülményeket biztosítani kell az infúzió elkészítésekor.

Az elkészítés során ügyelni kell az alábbiakra:

- képzett személyzet által, aseptikus körülmények között kell végezni, a helyes gyakorlat szabályainak megfelelően, különös tekintettel a parenterális készítmények aseptikus 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 aseptikus körülmények fenntartását.

Az oldatot aseptikus feltételek között kell elkészíteni. A Herceptin injekciós üvegben lévő port 7,2 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani (nincs a csomagolásban). Más folyadék az oldáshoz nem használható. Így 7,4 ml oldatot kapunk mely egyszeri adag és kb. 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmaz. A 4% térfogat többlet biztosítja, hogy a szükséges 150 mg-os adag felszívható legyen az injekciós üvegből.

Az oldat készítése során gondosan kell eljárni. Ha túl nagy a habzás, vagy az elkészített oldatot erősen rázzuk, lehet, hogy nem tudjuk a szükséges mennyiséget felszívni az üvegből.

Aszeptikus körülmények között történő feloldási utasítás:

- 1) Steril fecskendővel 7,2 ml injekcióhoz való vizet kell lassan a liofilizált Herceptin-t 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 Herceptin színtelen 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

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

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 polivinil-klorid, polietilén vagy polipropilén infúziós zsákban lévő 250 ml 0,9%-os nátrium-klorid-oldathoz. Glükóztartalmú oldat nem használható. A zsákot óvatosan kell mozgatni, hogy az oldat elkeveredjen, de a habzást megakadályozzuk. A parenterális oldatokat beadás előtt ellenőrizni kell, hogy vannak-e benne látható részecskék, vagy elszíneződött-e.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Herceptin 600 mg oldatos injekció injekciós üvegben trasztuzumab

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

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

A betegájékoztató tartalma:

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

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

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

A kezelőorvosa a Herceptin-t emlődaganat kezelésére írhatja fel, ha:

- Ön olyan korai emlődaganatban szenved, amely az ún. HER2 fehérje magas szintjével jár.
- Ön magas HER2-szinttel járó, áttétes emlődaganatban szenved (olyan emlődaganat, amely az eredeti daganathoz képest tovább terjedt). A Herceptin-t felírhatják kemoterápiás gyógyszerekkel, paklitaxellel vagy docetaxellel kombinációban az áttétes emlődaganat első kezeléseként, vagy önmagában is adhatják, ha más kezelések sikertelennek bizonyultak. Az aromatáz-gátlónak nevezett gyógyszerekkel kombinálva is alkalmazhatják olyan betegeknél, akiknél magas a HER2-szint és hormonreceptor-pozitív (a női nemi hormonok jelenlétére érzékeny daganat), áttétes emlődaganatban szenvednek.

2. Tudnivalók a Herceptin alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Herceptin-t, ha:

- allergiás a trasztuzumabra (a Herceptin hatóanyaga), az egérfehérjékre, 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 Herceptin-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 Herceptin-kezelés megkezdése előtt, a kezelés ideje alatt (három havonta) és a kezelés után (legfeljebb 2-5 évig). Ha szívelégtelenségre utaló tünetek jelentkeznek (vagyis a szív nem megfelelően pumpálja a vért), gyakrabban ellenőrizhetik szív működését (6-8 hetente), kezelést kaphat szívelégtelenségre, vagy előfordulhat, hogy abba kell hagynia a Herceptin-kezelést.

A Herceptin alkalmazása előtt el kell mondania kezelő orvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha:

- valaha szívelégtelensége, szív koszorúér-betegsége, szívbillentyű-betegsége (szívzörej), magas vérnyomása volt, korábban gyógyszert szedett magas vérnyomásra vagy jelenleg szed magas vérnyomás elleni gyógyszert.
- jelenleg doxorubicin vagy epirubicin nevű gyógyszert (daganatos betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek) kap vagy valaha kapott. Ezek a gyógyszerek (vagy bármilyen más antraciklin) károsíthatják a szívizmot, és fokozhatják a Herceptin által kiváltott szívproblémák fellépésének veszélyét.
- légszomja van, különösen, ha jelenleg taxánt kap. A Herceptin 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 Herceptin adásakor.
- bármikor kapott már más kezelést daganatos betegség miatt.

Ha a Herceptin-t bármilyen más, daganatos betegség kezelésére szolgáló gyógyszerrel, pl. paklitaxellel, docetaxellel, aromatáz-gátlóval, karboplatinval vagy ciszplatinnal együtt kapja, olvassa el ezeknek a gyógyszereknek a beteg tájékoztatóját is.

Gyermekek és serdülők

A Herceptin 18 éves kor alatt senkinek sem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Herceptin

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

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

Terhesség és szoptatás

- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelő orvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- A Herceptin-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően még legalább 7 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a terhesség alatt alkalmazott Herceptin-kezelés előnyeiről és kockázatairól. Ritka esetben előfordult, hogy Herceptin-nel kezelt terhes nőknél a fejlődő gyermeket a méhen belül körülvevő folyadék (magzatvíz) mennyisége csökkent. Ez az állapot káros lehet a méhen belül fejlődő gyermekére nézve, és azzal társulhat, hogy a tüdő nem fejlődik ki teljesen, ami a magzat halálához vezethet.

Nem szabad szoptatnia gyermekét a Herceptin-kezelés ideje alatt és a Herceptin utolsó adagjának beadása után 7 hónapig, mert a Herceptin az anyatejen keresztül bejuthat gyermeke szervezetébe.

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Herceptin nátriumot tartalmaz

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

A Herceptin poliszorbátot tartalmaz

A Herceptin 2,0 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 600 mg/5 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel 0,4 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhat. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kapja a Herceptin-t?

A kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosa meg fogja határozni daganatának HER2-szintjét. Csak azok a betegek kapnak Herceptin-kezelést, akiknek magas a HER2-szintje. A Herceptin-t csak orvos vagy gondozást végző egészségügyi szakember adhatja be.

Két különböző típusa (gyógyszerformája) létezik a Herceptin-nek:

- az egyiket infúzióként, a vénába adják be (intravénás infúzió)
- a másikat injekcióként, a bőr alá adják be (szubkután injekció)

Fontos ellenőrizni a készítmény címkéjét, hogy biztosan az Önnek felírt gyógyszerformát kapja meg. A fix adagú szubkután Herceptin-t nem szabad vénába adni, és kizárólag szubkután injekció formájában alkalmazható.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a Herceptin intravénás kezeléséről átvált Herceptin szubkután kezelésre (és fordítva), amennyiben ezt megfelelőnek tartja Önnek.

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

Az ajánlott adag 600 mg. A Herceptin-t szubkután injekcióként 2-5 perc alatt adják be a bőr alá, három hetente.

Az injekció beadásának helye felváltva a bal és a jobb comb kell, hogy legyen. Az új injekciót a korábbi beadási helytől legalább 2,5 cm távolságra kell beadni. Az injekciót nem szabad olyan helyre beadni, ahol a bőr kivörösödött, sérült, érzékeny vagy megkeményedett.

Ha a Herceptin-kezelés időtartama alatt egyéb szubkután gyógyszert is alkalmaznak, azt más injekciós helyre kell beadni.

A Herceptin más készítménnyel nem keverhető és nem hígítható.

Ha idő előtt abbahagyja a Herceptin alkalmazását

Ne hagyja abba a gyógyszer alkalmazását anélkül, hogy először beszélne kezelőorvosával.

Valamennyi adagot a megfelelő időben, három hetente kell beadni. Ezzel elősegíti, hogy gyógyszere a lehető legjobb hatást fejtse ki.

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Néhány mellékhatás veszélyes lehet, és kórházi kezelést igényelhet.

A Herceptin-kezelés ideje alatt hidegrázás, láz és más, influenzaszerű tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek nagyon gyakoriak (10 betegből több mint 1 beteget érinthet). További mellékhatások a következők: émelygés, hányás, fájdalom, fokozott izomtónus és reszketés, fejfájás, szédülés, légzési nehézség, magas vagy alacsony vérnyomás, szívritmuszavarok (szívdobogásérzés, szapora vagy rendszertelen szívverés), az arc és az ajkak duzzadása, kiütés és fáradtságérzés. A tünetek közül néhány súlyos lehet, és néhány beteg meg is halt (lásd a "Figyelmeztetések és óvintézkedések" című bekezdést).

A gyógyszer alkalmazása során, valamint az első adag beadását követően legalább 30 percen át, illetve a többi kezelés kezdetét követő 15 percen keresztül a kezelőorvosa vagy az ápolója meg fogja figyelni Önt az esetlegesen kialakuló mellékhatások miatt.

Súlyos mellékhatások

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

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

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

- Tumorlízis-szindróma: (a 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 (szapora szívdobogás vagy felgyorsult vagy lelassult szívverés), görcsök, hányás vagy hasmenés és bizsergés a szájbán, a kézen vagy a lábon.

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

A Herceptin kétféle formában kerül forgalomba:

- az egyiket 30 - 90 percen keresztül infúzióban adják be egy vénába
- a másikat 2-5 perc alatt adják be bőr alá, szubkután injekcióként.

A két gyógyszerformát összehasonlító klinikai vizsgálatban a fertőzések és a kórházi kezelést igénylő, szívet érintő mellékhatások gyakoribbak voltak a szubkután gyógyszerformával kezelt betegeknél. Az injekció beadásának helyén észlelt reakció és vérnyomás emelkedés szintén gyakrabban fordult elő. A többi mellékhatás gyakorisága hasonlóan bizonyult.

A Herceptin nagyon gyakori mellékhatásai: 10 betegből több mint 1 beteget érinthet

- fertőzések
- hasmenés
- székrekedés
- gyomorégés (diszpepszia)
- fáradtság
- bőrkiütések
- mellkasi fájdalom
- hasi fájdalom
- ízületi fájdalom
- a vörösvértestek és a fehérvérsejtek (melyek a fertőzések leküzdésében segítenek) alacsony száma, néha lázzal
- izomfájdalom
- kötőhártyagyulladás
- 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 szájban és/vagy torokban
- a kéz- és/vagy lábfej fájdalma, feldagadása, kipirosodása vagy bizsergése
- légszomj
- fejfájás
- köhögés
- hányás
- émelygés

A Herceptin gyakori mellékhatásai: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- allergiás reakciók
- torokfertőzések
- húgyhólyagfertőzés, valamint a bőr fertőzései
- emlőgyulladás
- májgyulladás
- vesebetegségek
- fokozott izomtónus vagy izomfeszülés
- kar- és/vagy lábfájdalom
- viszkető bőrküítés
- 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 Herceptin nem gyakori mellékhatásai: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

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

A Herceptin ritka mellékhatásai: 1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- sárgaság
- anafilaxiás reakciók

További, a Herceptin alkalmazása kapcsán jelentett mellékhatások: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- kóros vagy károsodott véralvadás
- magas káliumszint
- vizenyő vagy vérzés a szemfenéken
- sokk
- szívritmuszavar
- nehézlégzés
- légzési elégtelenség
- heveny folyadékgyülem a tüdőben
- a légutak heveny beszűkülése
- kórosan alacsony oxigénszint a vérben
- vízszintesen fekvő helyzetben jelentkező nehézlégzés

- májkárosodás
- az arc, az ajkak és a torok feldagadása
- veseelégtelenség
- kórosan kevés folyadék a magzat körül a méhben
- a magzat tüdejének elégtelen fejlődése a méhben
- a magzat veséjének kóros fejlődése a méhben

Az Ön által tapasztalt mellékhatást némely esetben alapteregsége, az emlődaganat okozhatja. Ha a Herceptin-t 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 hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Herceptin-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Nem fagyasztható!

Az injekciós üveg felbontását követően az oldatot azonnal fel kell használni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha abban beadás előtt bármilyen szilárd részecskét, illetve elszíneződést észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. 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 Herceptin

- A készítmény hatóanyaga a trasztuzumab. Egy 5 ml-es injekciós üveg 600 mg trasztuzumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20), hisztidin-hidroklorid-monohidrát, hisztidin, α,α -trehalóz-dihidrát, metionin, poliszorbát 20 (E432), injekcióhoz való víz (lásd az „A Herceptin poliszorbátot tartalmaz” című részt a 2. pontban).

Milyen a Herceptin külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Herceptin egy oldatos injekció butil-gumidugóval ellátott injekciós üvegben, mely 5 ml (600 mg) trasztuzumabot tartalmaz. Az oldat átlátszó vagy opálos, színtelen vagy halványsárga.

Egy doboz egy injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

Gyártó

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

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

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

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>

Egyéb információforrások

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.