

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Herwenda 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

Az elkészített Herwenda-oldat 21 mg/ml trastuzumabot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz)

Fehér vagy halványsárga liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőkarcinóma

Metasztatikus emlőkarcinóma

A Herwenda 2-es típusú humán epidermális növekedési faktor receptor (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 aromataz-inhibitorral azon hormonreceptor-pozitív, metastatikus emlőkarcinómában szenvedő, posztmenopauzás betegek kezelésére, akik korábban trastuzumab-terápiában nem részesültek.

Korai emlőkarcinóma

A Herwenda 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 Herwenda-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 Herwenda 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 Herwenda kapecitabinnal/5-fluorouracillal (5-FU) 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 Herwenda csak olyan, metasztatikus gyomorkarcinómában (Metastatic Gastric Cancer, MGC) szenvedő betegeknek adható, akiknek a tumora fokozott HER2-expressziót mutat, amelynek festődési erőssége immunhisztokémia alapján vagy 2+ intenzitású (IHC2+), és ezüst kiválásán alapuló *in situ* hibridizációval (SISH) vagy fluoreszcens *in situ* hibridizációval (FISH) megerősítésre került, 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 trasztuzumab-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 Herwenda-t nem szabad szubkután adni, és kizárólag intravénás infúzió formájában alkalmazható.

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

Adagolás

Metasztatikus emlőkarcinóma

3 hetente történő adagolás

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

Hetente történő adagolás

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

Alkalmazás paklitaxellel vagy docetaxellel kombinálva

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

Alkalmazás egy aromataz-inhibitorral kombinálva

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

Korai emlőkarcinóma

3 hetente és hetente történő adagolás

A háromhetenkénti adagolási sémában 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.

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 metastatikus emlőkarcinómában vagy metastatikus gyomorkarcinómában szenvedő betegeket a betegség progressziójáig kell Herwenda-val kezelni.

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

Dóziscsökkentés

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

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

Kihagyott adagok

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

Ha egy betegnél egy hétnél hosszabb ideig késett a Herwenda 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 Herwenda 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 trasztuzumabnak gyermekeknél és serdülőknél nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

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

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

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

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával, illetve egérfehérjékkal 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 készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

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 trasztuzumab-kezelésben részesültek.

Kardiális diszfunkció

Általános szempontok

A trasztuzumabbal kezelt betegeknél fokozott a pangásos szívelégtelenség (NYHA [New York Heart Assotiation] II–IV-es stádium) vagy a tünetmentes kardiális diszfunkció kialakulásának kockázata. Ezek az események olyan betegeknél fordultak elő, akik trasztuzumab-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 trasztuzumab-kezelést terveznek, de különösen azoknál, akiket előzőleg antraciklinnel és ciklofoszfamiddal (AC) kezeltek, a kezelés megkezdése előtt el kell végezni a szív működés vizsgálatát, beleértve az anamnézis felvételét, a fizikális vizsgálatot, az elektrokardiogram (EKG), az echokardiogram és/vagy a MUGA (multiple gated acquisition) vagy mágneses rezonancia vizsgálatot. A folyamatos ellenőrzéssel kiszűrhetők azok a betegek, akiknél szív működési zavar alakul ki. A szív működés vizsgálatát – a kezelés megkezdésekor végzett vizsgálattal megegyező módon – a kezelés során 3 havonta, majd a kezelés befejezése után 6 havonta kell megismételni, a trasztuzumab utolsó adagjától számított 24 hónapon keresztül. Gondos kockázat-előny elemzést kell végezni mielőtt a trasztuzumab-kezelés megkezdése mellett döntenek.

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

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

A trasztuzumab-kezelés folytatásának vagy visszaállításának biztonságosságát nem vizsgálták prospektív módon szív működési zavart mutató betegeknél. Ha az LVEF százaléka a kiindulási értékhez képest 10 vagy annál több ponttal csökken és így 50% alá kerül, a Herwenda 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 trastuzumab-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 trastuzumab-kezeléstől igazoltan klinikai előnye származott, a kezelést további klinikai kardiális események kialakulása nélkül folytatta.

Metasztatikus emlőkarcinóma

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

A trastuzumab-kezeléssel összefüggő szívműködési zavar kockázata azoknál a metastatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknél is fennáll, akik a trastuzumab-kezelést megelőzően kaptak antraciklint, bár a rizikó kisebb, mint a trastuzumab 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 Herwenda 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 hipertenziójuk (szokásos gyógyszeres kezeléssel megfelelően beállított hipertensio esetén beválasztható) és haemodinamikai eltérést okozó pericardialis folyadékgyülemük volt, ki voltak zárva az – adjuvánsként vagy neoadjuvánsként alkalmazott – trastuzumab korai emlőkarcinómában végzett kulcsfontosságú vizsgálataiból, ezért a kezelés ilyen betegeknél nem ajánlható.

Adjuváns kezelés

A trastuzumab 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 trastuzumabot 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 trastuzumabot taxánokkal egyidejűleg alkalmazták, mint, ha a trastuzumabot 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 trastuzumabbal és taxánnal kezeltek antraciklin terápiát követően, szemben a két komparátor karon tapasztalt közel 1%-kal (antraciklin plusz ciklofoszfamid, majd taxán, ill. taxán, karboplatin és trastuzumab).

A kardiális események szempontjából azonosított rizikófaktorok a négy nagy adjuváns vizsgálatban a következők voltak: előrehaladott életkor (> 50 év), alacsony LVEF (< 55%) a vizsgálat megkezdésekor, a paklitaxel-kezelés megkezdése előtt vagy azt követően, az

LVEF 10-15 százalékpontos csökkenése, valamint antihipertenzívumok korábbi vagy egyidejű alkalmazása. Azoknál a betegeknél, akik a trasztuzumabot az adjuváns kemoterápia befejezése után kapták, a kardiális diszfunkció kockázata összefüggést mutatott a trasztuzumab-kezelés előtt kapott antraciklin magasabb kumulatív dóziséval, valamint a 25 kg/m²-t meghaladó testtömegindexszel (BMI).

Neoadjuváns-adjuváns kezelés

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

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

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

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

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

A BO22227 kulcsfontosságú vizsgálatban, melyben a trasztuzumabot 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 trasztuzumab-karon.

65 évnél idősebb betegekre vonatkozóan korlátozott a klinikai tapasztalat.

Infúziós reakciók és hiperszenzitivitás

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

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

Pulmonalis történések

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

Nátrium

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

A trasztuzumab hatása más daganatellenes szerek farmakokinetikájára

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

HER2-pozitív metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő japán nőknél trasztuzumabbal (4 mg/ttkg intravénás telítő dózis, majd heti 2 mg/ttkg intravénásan) és docetaxellel (60 mg/m² intravénásan) végzett, JP16003 számú, egykarú vizsgálatból származó adatok szerint a trasztuzumab egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a docetaxel egyszeri dózisára jellemző farmakokinetikát. A JP19959 vizsgálat a BO18255 (ToGa) vizsgálat egyik alvizsgálata volt, amelyben a trasztuzumab kombinációban, illetve anélkül adott kapecitabin és ciszplatin farmakokinetikáját vizsgálták előrehaladott gyomorkarcinómában szenvedő japán férfi- és nőbetegeknél. Ezen alvizsgálat eredményei szerint a kapecitabin bioaktív metabolitjainak (pl. 5-FU) expozícióját nem befolyásolta a ciszplatin vagy a ciszplatin plusz trasztuzumab egyidejű alkalmazása. Magának a kapecitabinnak azonban megemelkedett a koncentrációja és megnövekedett a felezési ideje, ha trasztuzumab kombinációban alkalmazták. Az adatok arra is utalnak, hogy a ciszplatin farmakokinetikáját nem befolyásolja a kapecitabin, vagy a kapecitabin plusz trasztuzumab egyidejű alkalmazása.

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

Daganatellenes szerek hatása a trastuzumab farmakokinetikájára

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

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

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

Az egyidejűleg alkalmazott anasztrozol nem befolyásolta a trastuzumab farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

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

Terhesség

Jávai makákó (*Cynomolgus*) majmokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a heti humán fenntartó adag (2 mg/ttkg intravénás trastuzumab) 25-szörösét beadva nem észleltek fertilitási zavart vagy magzatkárosodást. A trastuzumab bejutott a placentába a korai (20 – 50. gesztációs nap) és a késői (120 – 150. gesztációs nap) magzatfejlődési periódusban. Nem ismert, hogy a trastuzumab befolyásolja-e a reprodukciós kapacitást. Minthogy az állatokon végzett reprodukciós vizsgálatok nem mindig vonatkoztathatók emberre, a trastuzumabot 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 trastuzumab-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 trastuzumabbal kezelnek, illetve ha egy beteg terhes lesz a trastuzumab-kezelés alatt vagy az utolsó trastuzumab-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 trastuzumab 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 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 trasztuzumab-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 Herwenda kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont). A Herwenda-val történő kezelés során szédülés és aluszékonyság fordulhat elő (lásd 4.8 pont). Azok a betegek, akik infúzió okozta tüneteket észlelnek (lásd 4.4 pont), a tünetek mérséklődéséig ne vezessenek, és ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

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

1. táblázat: A monoterápiaként vagy kemoterápiával kombinálva alkalmazott intravénás trasztuzumab kapcsán a 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

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	Lázus neutropenia	Nagyon gyakori
	Anaemia	Nagyon gyakori
	Neutropenia	Nagyon gyakori
	Csökkent fehérvérsejtszám/leukopenia	Nagyon gyakori
	Thrombocytopenia	Nagyon gyakori
	Hypoprothrombinaemia	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Immuntrombocytopenia	Nem ismert
	Túlérzékenység	Gyakori
	+Anafilaxiás reakció	Ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	+Anafilaxiás sokk	Ritka
	Testtömegcsökkenés/Testtömegvesztés	Nagyon gyakori
	Anorexia	Nagyon gyakori
	Tumorlízis-szindróma	Nem ismert
Pszichiátriai kórképek	Hyperkalaemia	Nem ismert
	Álmatlanság	Nagyon gyakori
	Szorongás	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Depresszió	Gyakori
	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	+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
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Erythema	Nagyon gyakori
	Kiütés	Nagyon gyakori
	¹ Arcduzzadás	Nagyon gyakori
	Alopecia	Nagyon gyakori
	Körömelváltozás	Nagyon gyakori
	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma	Nagyon gyakori
	Acne	Gyakori
	Bőrszárazság	Gyakori
	Echymosis	Gyakori
	Hyperhidrosis	Gyakori
	Maculopapularis kiütés	Gyakori
	Pruritus	Gyakori
	Onychoclasia	Gyakori
	Dermatitis	Gyakori
	Urticaria	Nem gyakori
Angiooedema	Nem ismert	

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia	Nagyon gyakori
	¹ Izomfeszülés	Nagyon gyakori
	Myalgia	Nagyon gyakori
	Arthritis	Gyakori
	Hátfájás	Gyakori
	Csontfájdalom	Gyakori
	Izomgörcsök	Gyakori
	Nyakfájás	Gyakori
	Végtagfájdalom	Gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Vese-rendellenesség	Gyakori
	Membranosus glomerulonephritis	Nem ismert
	Glomerulonephropathia	Nem ismert
	Veseelégtelenség	Nem ismert
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek	Oligohydramnion	Nem ismert
	Renalis hypoplasia	Nem ismert
	Pulmonalis hypoplasia	Nem ismert
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Emlőgyulladás/mastitis	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia	Nagyon gyakori
	Mellkasi fájdalom	Nagyon gyakori
	Hidegrázás	Nagyon gyakori
	Fáradtság	Nagyon gyakori
	Influenzaszerű tünetek	Nagyon gyakori
	Infúziós reakciók	Nagyon gyakori
	Fájdalom	Nagyon gyakori
	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 kimenetelüként is jelentettek.

1 Olyan mellékhatásokat jelöl, amelyet nagyrészt infúziós reakciókkal összefüggésben jelentettek.

Ezekre vonatkozóan specifikus százalékarányok nem állnak rendelkezésre.

*Antraciklineket követő kombinációs terápia során és taxánokkal kombinálva észlelték.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Kardiális diszfunkció

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

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

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

A súlyos pangásos szívelégtelenség a trasztuzumab-kezelésben részesülő betegek 71,4%-ánál volt egyértelműen reverzibilis (a reverzibilitás definíció szerint az esemény után legalább két, egymást követő alkalommal mért 50%-os vagy azt meghaladó LVEF értéket jelentett). Az enyhe tüneteket okozó vagy tünetekkel nem járó balkamrai diszfunkció a trasztuzumabbal kezelt betegek 79,5%-ánál bizonyult reverzibilisnek. A kardiális diszfunkcióval összefüggő események mintegy 17%-a következett be a trasztuzumab-kezelés befejezése után.

A metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeken elvégzett kulcsfontosságú vizsgálatokban intravénás trasztuzumab és paklitaxel kombináció alkalmazásakor a kardiális diszfunkció incidenciája 9% és 12% között változott, míg csak paklitaxel adásakor az incidencia 1% – 4% között volt. Monoterápiában az arány 6% – 9% volt. A kardiális diszfunkció legmagasabb arányát azoknál a betegeknél észlelték, akik a trasztuzumabot antraciklinel/ciklofoszfamiddal együtt kapták (27%), mely jelentősen magasabb volt, mint csak az antraciklin/ciklofoszfamid alkalmazásakor (7% – 10%). Egy ezt követő vizsgálatban, ahol a kardiális funkciót prospektíven monitorozták, a tünetekkel járó pangásos szívelégtelenség incidenciája 2,2% volt a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknél, szemben a csak docetaxellel kezelt betegeknél tapasztalt 0%-kal. A legtöbb betegnél (79%), akiknél kardiális diszfunkció jelentkezett ezekben a vizsgálatokban, a pangásos szívelégtelenség standard terápiáját követően javulást figyeltek meg.

Infúziós reakciók, allergiaszerű reakciók és túlérzékenység

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

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

Anaphylactoid reakciót izolált esetekben figyeltek meg.

Haematotoxicitás

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

Pulmonalis események

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

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

Az EU kockázatkezelési tervben szereplő, kockázatminimalizálásra irányuló intézkedések részletei a 4.4 pontban találhatóak.

Immunogenitás

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

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

Nem állnak rendelkezésre a trastuzumabra vonatkozó immunogenitási adatok gyomorkarcinómában.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A humán klinikai vizsgálatokban nem fordult elő túlادagolás. 10 mg/ttkg-nál nagyobb trastuzumab adagot önmagában nem adtak a klinikai vizsgálatokban; Egy MGC-s 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, monoklonális antitestek, ATC kód: L01FD01

A Herwenda egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

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

Hatásmechanizmus

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

A fokozott HER2-expresszió vagy HER2 génamplifikáció kimutatása

A fokozott HER2-expresszió vagy HER2 génamplifikáció kimutatása emlőkarcinómában

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

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

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

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

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 SISH 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 tumorblokkok IHC-vizsgálatával kell kimutatni; a HER2 génamplifikációt fixált tumorblokkok *in situ* hibridizációjával, SISH vagy FISH vizsgálatlall 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 gének kópia-szám aránya a 17-es kromoszómán található kópiák számához viszonyítva tumorsejtenként nagyobb vagy egyenlő 2-vel.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Metasztatikus emlőkarcinóma

A klinikai vizsgálatokban a trastuzumabot monoterápiaként olyan 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 (trastuzumab önmagában).

A trastuzumabot 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, paklitaxellel (175 mg/m², 3 óra alatt infundálva) kaptak trastuzumabbal vagy anélkül. A docetaxel kulcsfontosságú vizsgálatában, ahol a docetaxelt önmagában vagy trastuzumabbal kombinálva adagolták (100 mg/m², 1 óra alatt infundálva), a betegek 60%-a kapott előzőleg antraciklin-alapú adjuváns kemoterápiát. A betegeket a betegség progressziójáig kezelték trastuzumabbal.

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

A HER2 fokozott expressziójának megítélésére alkalmazott teszt, mellyel a betegek bevonhatóságát határozták meg a trastuzumab-monoterápiát és trastuzumab-paklitaxel kombinációs terápiát értékelő 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 trastuzumabbal kombinálva alkalmazták a docetaxelt, a HER2 pozitívitas meghatározására alkalmazott fő kimutatási módszer az immunhisztokémia volt. A betegek kis hányadánál alkalmazták erre a célra a FISH módszert. 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 metastztatikus emlőkarcinómában

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

4. táblázat: Monoterápiás és kombinációs vizsgálatok hatásossági eredményei

Paraméter	Monoterápia		Kombinációs terápia		
	Trasztuzumab ¹ N = 172	Trasztuzumab és Paklitaxel ² N = 68	Paklitaxel ² N = 77	Trasztuzumab és Docetaxel ³ N = 92	Docetaxel ³ N = 94
Válaszarány (95%-os konfidenciaintervallum [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

Trasztuzumab és anasztrozol kombinációs kezelés

A trasztuzumab 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 trasztuzumab plusz anasztrozol kombinációval kezelt csoportban a csak anasztrozollal kezelt csoporthoz képest (4,8 hónap szemben a 2,4 hónappal). A többi paraméter 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 trasztuzumab-tartalmú kezelésre állították át a betegség progressziója után.

3 hetente történő adagolás metasztatikus emlőkarcinómában

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

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

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

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

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

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

A progresszió helyei

A májban történő progresszió gyakorisága szignifikánsan csökkent a trastuzumab 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 trastuzumab 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)

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

- A BO16348 vizsgálatot arra tervezték, hogy összehasonlítsák a trastuzumabbal egy ill. két éven keresztül háromhétenként kezelt és a csak obszervációban részesülő HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő betegeket, a műtétet, meghatározott kemoterápiát és radioterápiát követően (amennyiben ez szükséges). Továbbá összehasonlították a kétéves trastuzumab-kezelést az egyéves trastuzumab-kezeléssel. A trastuzumab-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 trastuzumab-kezelés klinikai hasznának vizsgálata volt. Az NCCTG N9831 vizsgálatban továbbá az AC→P kemoterápiához szekvenciálisan hozzáadott trastuzumab hatását is vizsgálták a műtétet követően HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél.
- A BCIRG 006 vizsgálat célja a trastuzumab-kezelés docetaxellel való kombinálásának tanulmányozása volt, vagy AC kemoterápiát követően vagy docetaxellel és karboplatinnal kombinációban műtéten átesett, HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél.

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

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

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

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

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

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

Ebben a végső elemzésben a trasztuzumab-kezelés 2 évre történő meghosszabbítása nem eredményezett további előnyöket az 1 éves kezeléshez képest [a betegségmentes túlélés relatív hazardja a beválasztás szerinti populációban 2 éves kezelés vs 1 éves kezelés esetén = 0,99 (95%-os CI 0,87, 1,13), p-érték = 0,90, ill. a teljes túlélés relatív hazardja = 0,98 (0,83, 1,15); p-érték = 0,78]. A tünetekkel nem járó kardiális diszfunkció aránya magasabb volt a 2 éves kezelési karon (8,1%

versus 4,6% az 1 éves kezelési karon). A 2 éves kezelési karon több beteg tapasztalt legalább egy, 3-as vagy 4-es súlyossági fokozatú nemkívánatos eseményt (20,4%), mint az 1 éves kezelési karon (16,3%).

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

A doxorubicint és a ciklofoszfamidot egyidejűleg a következők szerint adagolták:

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

A paklitaxelt trasztuzumabbal kombinálva az alábbiak szerint adagolták:

- intravénás paklitaxel - 80 mg/m² folyamatos intravénás infúzióban, hetente adagolva 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 N9831 vizsgálat összevont elemzésének hatásossági eredményeit a betegségmentes túlélés (DFS)* végső analízisekor a 7. táblázat foglalja össze. A medián követési idő 1,8 év volt az AC→P karon és 2,0 év az AC→PH kar betegeinél.

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

Paraméter	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Relatív hazárd 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 trasztuzumab paklitaxel kemoterápiához történő hozzáadásának hatására. A relatív hazárd abszolút előnyként mutatkozik meg a 3 éves betegségmentes túlélési arány 11,8 százalékpontos növekedésében (87,2% szemben a 75,4%-kal) az AC→PH (trasztuzumab) kar javára.

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

A teljes túlélés előzetesen eltervezett, az NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálatok összevont elemzéséből származó, végső 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 hazárd = 0,64; 95%-os CI [0,55, 0,74]; lograng p-érték < 0,0001). 8 évnél a túlélési arányt 86,9%-ra becsülték az AC→PH karon és 79,4%-ra az AC→P karon, ami 7,4%-os abszolút előnyt jelent (95%-os CI 4,9%, 10,0%).

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

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

Paraméter	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	p-érték vs. AC→P	Relatív hazárd 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 hazárd = 0,61; 95%-os CI [0,54, 0,69]) hasonló DFS előnyt mutattak az elsődlegesen elvégzett, végső DFS analízissel összehasonlítva, annak ellenére, hogy az AC→P karról a betegek 24,8%-a átkerült trasztuzumab-kezelésre. 8 évnél a betegségmentes túlélési arányt 77,2%-ra (95%-os CI: 75,4, 79,1) becsülték az AC→PH karon, ami 11,8%-os abszolút előnyt jelent AC→P karhoz képest.

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

A docetaxelt az alábbiak szerint adagolták:

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

vagy:

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

ezt követően:

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

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

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

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

Paraméter	AC→D (N = 1073)	AC→DH (N = 1074)	Relatív hazard vs. AC→D (95%-os CI) p-érték
Betegségmentes túlélés 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 (trasztuzumab) kar javára és 4,6 százalékpontos növekedésben (85,5% szemben a 80,9%-kal) a DCarbH (trasztuzumab) kar javára, az AC→D karral összehasonlítva.

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

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

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

	AC → PH (vs. AC → P) (NSABP B-31 és NCCTG N9831)*	AC → DH (vs. AC → D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC → D) (BCIRG 006)
Primer hatásossági analizis Betégsgmentes túlélés Relatív hazárd (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 hazárd (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 hazárd (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 analizisekor. A medián követés ideje 1,8 év volt az AC→P karon és 2,0 év az AC→PH karon.

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

Korai emlőkarcinóma (neoadjuváns-adjuváns kezelés)

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

A neoadjuváns-adjuváns kezelésekre végzett MO16432 multicentrikus, randomizált vizsgálatot a trasztuzumab és egy antraciklint, illetve egy taxánt is tartalmazó neoadjuváns kemoterápia egyidejű alkalmazása, majd ezt követően adott adjuváns trasztuzumab klinikai hatásosságának vizsgálatára tervezték, melynek során a trasztuzumab-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 trasztuzumab-kezelésre vagy önmagában adott neoadjuváns kemoterápiára sorolták be.

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

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

ezt követően

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

ezt követően

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

majd a műtét után

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

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

12. táblázat: Az MO16432 vizsgálat hatásossági eredményei

Paraméter	Kemoterápia + trasztuzumab (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
Teljes patológiai 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 hónalji nyirokcsomókban

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

Metasztatikus gyomorkarcinóma

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

A fentiek valamelyikét kombinálták a következővel:

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

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

13. táblázat: A BO18225 vizsgálat hatásossági eredményei

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

FP+H: Fluoropirimidin/ciszplatin + trasztuzumab

FP: Fluoropirimidin/ciszplatin

^a esélyhányados

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

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

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

Gyermekek és serdülők

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

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

A populációs becsült PK expozíció értékeket (medián 5.–95. percentilis között) és a PK paraméter értékeket a klinikailag releváns koncentrációknál (C_{max} és C_{min}) az MBC-ben, EBC-ben és AGC-ben szenvedő, a jóváhagyott hetenkénti, illetve 3 hetenkénti séma szerint kezelt betegek esetén a 14. táblázat (1. ciklus), a 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 trasztuzumab adagolási sémák szerint kezelt betegeknél

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

15. táblázat: Populációs becsült PK expozíció értékek a dinamikus egyensúlyi állapotban (5.-95. percentilis között) az MBC-ben, EBC-ben és AGC-ben szenvedő, intravénás trasztuzumab 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 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 trastuzumab 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 trastuzumab kimosódása

A trastuzumab 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-e (alacsonyabb K_m) ($p < 0,001$). Összefüggés volt a shed antigén és a szérum glutamát-oxálacetát-transzamináz/aszpartát-aminotranszferáz (SGOT/ASAT) szintjei között. A shed antigén clearance-re gyakorolt hatása részben magyarázható az SGOT/ASAT-szintekkel.

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

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

6.2 Inkompatibilitások

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

A gyógyszer glükózoldattal nem hígítható, mert a fehérje kiválik.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 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 7 napon át igazolt.

Az aszeptikus körülmények között a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatot tartalmazó polivinil-klorid, polietilén vagy polipropilén zsákban hígított Herwenda kémiai és fizikai stabilitása 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva legfeljebb 33 napig, majd azt követően 30 °C alatti hőmérsékleten tárolva 48 óráig igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot és a Herwenda 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. Az elkészített oldat nem fagyasztható.

6.4 Különleges tárolási előírások

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

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

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

20 ml-es, átlátszó, fluoropolimer bevonatú butil gumidugóval és lepattintható alumíniumkupakkal lezárt I. típusú injekciós üveg. Az injekciós üveg 150 mg trasztuzumabot tartalmaz.

1 db injekciós üveg dobozonként.

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

A Herwenda 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 sterilitásának biztosításáról. Mivel a készítmény nem tartalmaz semmiféle baktériumellenes tartósítószeret 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 Herwenda-val a feloldás alatt óvatosan kell bánni. A feloldás közbeni túlzott habzás vagy az elkészített oldat rázása problémákat okozhat a Herwenda megfelelő mennyiségének injekciós üvegből történő felszívásakor.

Az elkészített oldat nem fagyasztható!

A 150 mg-os Herwenda 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.

Aszeptikus körülmények között történő feloldásra vonatkozó utasítások

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

Az elkészített oldat aszeptikus körülmények között történő hígítására vonatkozó utasítások

A szükséges oldat térfogatának meghatározása:

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

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

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

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

A megfelelő mennyiségű oldatot egy steril tű és fecskendő alkalmazásával fel kell szívni az injekciós üvegből és hozzá kell adni az infúziós zsákban lévő 250 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós 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.

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

A Herwenda kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál, mivel a gyógyszer nem tartalmaz tartósítószert. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Ausztria

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1762/001

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

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

EirGenix, Inc.
Zhubei Facility
No. 168, Sec. 1, Shengyi Rd., Zhubei City
Hsinchu County, 30261
Tajvan, Kínai Köztársaság

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Németország

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanyolország

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A 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 farmakovigilanciái 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 kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Herwenda 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trasztuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A port tartalmazó injekciós üveg 150 mg trasztuzumabot tartalmaz.

Az elkészített koncentrátum 21 mg trasztuzumabot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por koncentrátumhoz

1 db injekciós üveg

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

Feloldást és hígítást követően intravénás 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 tárolandó.

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1762/001

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)

Herwenda 150 mg por koncentrátumhoz
trasztuzumab
Feloldást és hígítást követően iv. 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

PC

A lehúzható címkén feltüntetendő adatok

Herwenda 150 mg
trasztuzumab
PC
EXP
Lot

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Herwenda 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz trasztuzumab

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

Mielőtt elkezd 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 Önnél 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 Herwenda és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Herwenda alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Herwenda-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Herwenda-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

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

A kezelőorvosa a Herwenda-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 Herwenda-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 Herwenda-t más daganatellenes gyógyszerekkel, kapecitabinnal vagy 5-fluorouracillal és ciszplatinnal kombinálva írják fel Önnek.

2. Tudnivalók a Herwenda alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Herwenda-t:

- ha allergiás a trasztuzumabra, az egérfehérjékre, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

- ha nyugalmi állapotban is súlyos légzési problémái vannak daganatos betegsége miatt, vagy ha oxigénkezelésre szorul.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosa szorosan ellenőrizni fogja az Ön kezelését.

A szív működés ellenőrzése

A Herwenda-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 Herwenda-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 Herwenda-kezelést.

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

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

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

Gyermekek és serdülők

A Herwenda 18 éves kor alatt senkinek sem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Herwenda

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

Terhesség

- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- A Herwenda-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően még legalább 7 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia.
- Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a terhesség alatt alkalmazott Herwenda-kezelés előnyeiről és kockázatairól. Ritka esetekben előfordult, hogy trasztuzumabbal kezelt terhes nőknél a fejlődő gyermeket méhen belül körülvevő folyadék (magzatvíz) mennyisége csökkent. Ez az

állapot káros lehet a méhen belül fejlődő gyermekére nézve és azzal társulhat, hogy a tüdő nem fejlődik ki teljesen, ami a magzat halálához vezethet.

Szoptatás

Nem szabad szoptatnia gyermekét a Herwenda-kezelés ideje alatt és a Herwenda utolsó adagjának beadása után 7 hónapig, mert a Herwenda 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 Herwenda 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 Herwenda nátriumot tartalmaz

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

3. Hogyan kell alkalmazni a Herwenda-t?

A kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosa meg fogja határozni daganatának HER2-szintjét. Csak azok a betegek kapnak Herwenda-kezelést, akiknek magas a HER2-szintje. A Herwenda-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 Herwenda adagja az Ön testtömegétől függ.

Az intravénás Herwenda-t nem szabad bőr alá adni, kizárólag intravénás injekció formájában alkalmazható.

A Herwenda-t 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.

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

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

Ha idő előtt abbahagyja a Herwenda 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 Herwenda 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 Herwenda 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 Herwenda-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 Herwenda-kezelés befejezése után, keresse fel kezelőorvosát és tájékoztassa arról, hogy korábban Herwenda-kezelést kapott.

Nagyon gyakori (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

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakciók
- torokfertőzések
- húgyhólyagfertőzés, valamint a bőr fertőzései
- emlőgyulladás
- májgyulladás
- vesebetegségek
- fokozott izomtónus vagy izomfeszülés
- kar- és/vagy lábfej fájdalom
- viszkető bőrkiütés
- álmoság
- aranyeres csomók
- viszketés
- szájszárazság, bőrszárazság,
- szemszárazság
- izzadás
- gyengeségérzés és rossz közérzet
- szorongás
- depresszió
- asztma
- a tüdő fertőzése
- tüdőbetegségek
- hátfájás
- nyakfájás
- csontfájdalom

- faggyúmirigy-gyulladás (akne)
- lábszárgörcsök

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- sárgaság
- anafilaxiás reakciók

Nem ismert (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 Herwenda-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 betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Herwenda-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.

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. Az elkészített oldat nem fagyasztható.

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 Herwenda?

- 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: L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, α,α -trehalóz-dihidrát, poliszorbát 20 (E 342)

Milyen a Herwenda külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Herwenda egy por oldatos 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Ausztria

Gyártó

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Németország

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanyolország

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Herwenda 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 Herwenda (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 sterilitásának biztosításáról. Mivel a készítmény nem tartalmaz semmiféle baktériumellenes tartósítószeret 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 7 napig 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 Herwenda kémiai és fizikai stabilitása 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva legfeljebb 33 napig, majd azt követően 30 °C alatti hőmérsékleten tárolva 48 óráig igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot és a Herwenda 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.

Aseptikus 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.

A Herwenda injekciós üvegben lévő port 7,2 ml injekcióhoz való steril 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.

Aseptikus körülmények között történő feloldásra vonatkozó utasítások

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.

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

Az elkészített oldat aseptikus körülmények között történő hígítására vonatkozó utasítások

A szükséges oldat térfogatának meghatározása:

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

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

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

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

A megfelelő mennyiségű oldatot egy steril tű és fecskendő alkalmazásával fel kell szívni az injekciós üvegből és hozzá kell adni a polivinil-klorid, polietilén vagy polipropilén infúziós zsákban lévő 250 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós 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.