

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ontruzant 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Ontruzant 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Ontruzant 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Egy injekciós üveg 150 mg trasztuzumabot, egy humanizált IgG1 monoklonális antitestet tartalmaz, amelyet emlős (kínai hörcsög ovárium) sejtszuspenzió tenyészetben állítanak elő, és több kromatográfiás lépésben tisztítanak, melyek specifikus vírus inaktiválási és eltávolítási eljárásokat is magukban foglalnak.

Ontruzant 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Egy injekciós üveg 420 mg trasztuzumabot, egy humanizált IgG1 monoklonális antitestet tartalmaz, amelyet emlős (kínai hörcsög ovárium) sejtszuspenzió tenyészetben állítanak elő, és több kromatográfiás lépésben tisztítanak, melyek specifikus vírus inaktiválási és eltávolítási eljárásokat is magukban foglalnak.

Az elkészített Ontruzant oldat 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy halványsárga liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőcarcinoma

Metastaticus emlőcarcinoma

Az Ontruzant HER2-pozitív metastaticus emlőcarcinomában (metastatic breast cancer, MBC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott:

- monoterápia formájában olyan betegek kezelésére, akik metastaticus betegségük miatt már legalább 2 kemoterápiás kezelésben részesültek. A korábbi kemoterápiának tartalmaznia kellett legalább egy antraciklin és egy taxán készítményt, kivéve, ha a betegeknél ezek a kezelések nem alkalmazhatók. Hormonreceptor-pozitív betegek esetében a hormonkezelésnek is sikertelennek kellett lennie, kivéve, ha a betegeknél ezek a kezelések nem alkalmazhatók.
- paklitaxellel kombinálva olyan betegek kezelésére, akik nem kaptak kemoterápiát metastaticus betegségük kezelésére és nem kezelhetők antraciklinnel.
- docetaxellel kombinálva olyan betegek kezelésére, akik nem kaptak kemoterápiát metastaticus betegségük kezelésére.

- aromatáz-inhibitorral kombinálva olyan hormonreceptor-pozitív, metastaticus emlőcarcinomában szenvedő, posztmenopauzás betegek kezelésére, akik trastuzumab-kezelésben korábban nem részesültek.

Korai emlőcarcinoma

Az Ontruzant korai emlőcarcinomában (early breast cancer, EBC) szenvedő, HER2-pozitív felnőtt betegek kezelésére javallott:

- 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.
- docetaxelből és karboplatinból álló adjuváns kemoterápiával kombinálva.
- neoadjuváns kemoterápiával kombinálva, amelyet adjuváns Ontruzant-kezelés követ, lokálisan előrehaladott betegség (beleértve a gyulladásos betegséget is) vagy 2 cm-nél nagyobb átmérőjű tumor esetén (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az Ontruzant csak olyan metastaticus vagy korai emlőcarcinomában szenvedő betegeknek adható, akiknél a tumor vagy fokozott HER2-expressziót mutat vagy pontos és validált vizsgálati eljárással a HER2 gén amplifikációja mutatható ki benne (lásd 4.4 és 5.1 pont)

Metastaticus gyomorcarcinoma

Az Ontruzant kapecitabinnal vagy 5-fluorouracillal és ciszplatinnal kombinálva HER2-pozitív, metastaticus gyomorcarcinomában vagy a gastroesophagealis junctio adenocarcinomájában szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban nem kaptak daganatellenes kezelést metastaticus betegségükre.

Az Ontruzant csak olyan, metastaticus gyomorcarcinomában (metastatic gastric cancer, MGC) szenvedő betegeknek adható, akiknek a tumora fokozott HER2-expressziót mutat, amely meghatározás szerint IHC2+ intenzitást és megerősítő SISH vagy FISH eredményt vagy IHC3+ intenzitást jelent. Pontos és validált vizsgálati módszereket kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Az intravénás Ontruzant-ot nem szabad subcutan 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 az Ontruzant (trastuzumab), nem pedig egyéb, trastuzumab-tartalmú készítmény (például trastuzumab-emtanzin vagy trastuzumab-deruxtekán).

Adagolás

Metastaticus emlőcarcinoma

Három hetente történő adagolás

Az ajánlott kezdő telítő adag 8 mg/testtömeg-kilogramm (ttkg). Az ajánlott fenntartó adag 6 mg/ttkg háromhetente ismételve, három héttel a telítő adag után elkezdve.

Hetente történő adagolás

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

Alkalmazás paklitaxellel vagy docetaxellel kombinálva

A pivotális vizsgálatokban (H0648g, M77001) a paklitaxelt vagy docetaxelt a trastuzumab első adagjának beadása utáni napon (az adagot lásd a paklitaxel vagy docetaxel Alkalmazási előírásában), és közvetlenül a további trastuzumab dózisok beadása után alkalmazták, ha az előző trastuzumab dózist a beteg jól tolerálta.

Alkalmazás aromataz-inhibitorral kombinálva

A pivotális vizsgálatban (BO16216) az 1. naptól adták a trastuzumabot és az anasztrozolt. Nem volt megkötés a trastuzumab és az anasztrozol egymáshoz viszonyított beadásának időzítésére vonatkozóan (az adagra vonatkozóan lásd az anasztrozol vagy más aromataz-inhibitorok Alkalmazási előírását).

Korai emlőcarcinoma

Háromhetente és hetente történő adagolás

A háromhetenkénti adagolási sémában az Ontruzant ajánlott kezdő telítő adagja 8 mg/ttkg. Az ajánlott fenntartó adag 6 mg/ttkg Ontruzant háromhetente ismételve, három héttel a telítő adag után elkezdve.

Heti adagolási sémában (kezdő telítő adag 4 mg/ttkg, melyet hetente 2 mg/kg adag követ), paklitaxellel egyidejűleg adva doxorubicint és ciklofoszfamidot tartalmazó kemoterápiát követően.

A kemoterápiás kombináció adagolását lásd az 5.1 pontban.

Metastaticus gyomorcarcinoma

Három hetente történő adagolás

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

Emlőcarcinoma és gyomorcarcinoma

A kezelés időtartama

Az MBC-ben vagy MGC-ben szenvedő betegeket a betegség progressziójáig kell Ontruzant-tal kezelni. Az EBC-ben szenvedő betegeket 1 évig vagy a betegség kiújulásáig kell Ontruzant-tal kezelni, attól függően, hogy melyik következik be előbb. A kezelés egy éven túli meghosszabbítása EBC-ben nem ajánlott (lásd 5.1 pont).

Dóziscsökkentés

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

Ha a bal kamrai ejekciós frakció (left ventricular ejection fraction, LVEF) százalékos értéke a kiindulási értékhez képest legalább 10 ponttal csökken, ÉS így 50% alá kerül, a kezelést fel kell függeszteni, és az LVEF meghatározását körülbelül 3 héten belül meg kell ismételni. Ha az LVEF nem javult vagy tovább csökkent, vagy tünetekkel járó pangásos szívelégtelenség alakult ki, erősen megfontolandó az Ontruzant-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 az Ontruzant adag beadása legfeljebb egy hetet késett, az Ontruzant szokásos fenntartó adagját (hetente történő adagolásnál 2 mg/ttkg; háromhetente 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 hetenkénti, illetve a háromhetenkénti adagolási séma szerint.

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

Különleges populációk

Célzott farmakokinetikai vizsgálatokat idős embereknél és vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek. Egy populációs farmakokinetikai elemzésben az életkor és a vesekárosodás nem befolyásolta a trasztuzumab eloszlását.

Gyermekek és serdülők

Az Ontruzant-nak gyermekek esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Az Ontruzant intravénás alkalmazásra való. A telítő adagot 90 perces intravénás infúzióban kell beadni. Tilos intravénás lökés vagy bolus formájában adni. Az Ontruzant intravénás infúziót olyan egészségügyi szakembernek kell beadnia, aki felkészült az anaphylaxia 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 olyan tünetek, mint láz és hidegrázás, vagy az infúzió által kiváltott egyéb tünetek jelentkeznek-e (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.

Az Ontruzant intravénás alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- Trasztuzumabbal, egér eredetű fehérjékkel vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Súlyos nyugalmi dyspnoe, amely az előrehaladott rosszindulatú folyamat szövődményeként jelentkezik, vagy oxigénpótló terápiát igényel.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

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

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

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

Szív működési zavar

Általános szempontok

A trastuzumabbal kezelt betegeknél fokozott a pangásos szívelégtelenség (congestive heart failure, CHF) (NYHA [New York Heart Association] II-IV. stádium), illetve a tünetmentes szív működési zavar kialakulásának kockázata. Ezeket az eseményeket olyan betegeknél figyelték meg, akik trastuzumab-kezelést kaptak önmagában vagy paklitaxellel vagy docetaxellel kombinálva, különösen antraciklint (doxorubicin vagy epirubicin) tartalmazó kemoterápia után. Ezek az események közepesen súlyosak vagy súlyosak lehetnek, és halálhoz is vezethetnek (lásd 4.8 pont). Ezen túlmenően elővigyázatosnak kell lenni a fokozott cardialis kockázatú, például hypertóniában, dokumentált coronaria-betegségben, CHF-ben szenvedő, 55%-nál alacsonyabb LVEF értékkel rendelkező vagy idősebb betegek kezelésekor.

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

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

Azoknál a betegeknél, akinek a kezelés megkezdése előtti szűrővizsgálatok alapján cardiovascularis szövődményekre lehet számítani, megfontolandó az előírások szerinti kardiológiai vizsgálat elvégzése. A kezelés során a szív működés további ellenőrzése minden betegnél szükséges (például 12 hetente). A folyamatos ellenőrzéssel kiszűrhetők azok a betegek, akinek szív működési zavar alakul ki. Azoknál a betegeknél, akinek tünetmentes szív működési zavar alakul ki, célszerű a gyakoribb ellenőrzés (például 6-8 hetente). Ha a balkamra-funkció tovább csökken, ugyanakkor a beteg tünetmentes marad, megfontolandó a kezelés abbahagyása abban az esetben, ha a trastuzumab-kezelés klinikai előnye nem észlelhető.

A trastuzumab-kezelés folytatásának vagy visszaállításának biztonságosságát szív működési zavart mutató betegeknél nem vizsgálták prospektív módon. Ha az LVEF százalékos értéke a kiindulási értékhez képest legalább 10 ponttal csökken, ÉS így 50% alá kerül, a kezelést fel kell függeszteni, és az LVEF meghatározását körülbelül 3 héten belül meg kell ismételni. Ha az LVEF nem javult vagy tovább csökkent, vagy tünetekkel járó CHF alakult ki, erősen megfontolandó a trastuzumab-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 CHF-ben alkalmazott szokásos gyógyszeres kezelést kell alkalmazni. A legtöbb beteg, akinél a pivotális vizsgálatokban CHF vagy tünetmentes szívműködési zavar alakult ki, a CHF-ben alkalmazott szokásos gyógyszeres kezelés hatására – mely egy angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlóból vagy angiotenzin-receptor blokkolóból (ARB) és béta-blokkolóból állt – javulást mutatott. A legtöbb olyan beteg, akinek cardialis tünetei voltak és a trastuzumab-kezelésből igazoltan klinikai előnye származott, a kezelést további klinikai cardialis események kialakulása nélkül folytatta.

Metastaticus emlőcarcinoma

Trasztuzumab és antraciklinek nem adhatók egyidejűleg kombinációban az MBC kezelése során.

A trastuzumab-kezeléssel összefüggő szívműködési zavar kockázata azoknál az MBC-ben szenvedő betegeknél is fennáll, akik a trastuzumab-kezelés előtt kaptak antraciklint, bár a kockázat kisebb, mint a trastuzumab és az antraciklinek egyidejű alkalmazása esetén.

Korai emlőcarcinoma

EBC-ben szenvedő betegeknél a szívműködés vizsgálatát – a kezelés megkezdésekor végzett vizsgálattal megegyező módon – a kezelés során 3 havonta, majd a kezelés befejezése után 6 havonta kell megismételni, a trastuzumab 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 a kórtörténetében myocardialis infarctus (MI), gyógyszeres kezelést igénylő angina pectoris szerepel, illetve 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 hypertóniájuk (szokásos gyógyszeres kezeléssel megfelelően beállított hypertonia esetén beválasztható) és haemodinamikai eltérést okozó pericardialis folyadékgyülemük volt, ki voltak zárva a trastuzumab EBC-ben végzett adjuváns és neoadjuváns pivotális vizsgálataiból, ezért a kezelés ilyen betegeknél nem ajánlható.

Adjuváns kezelés

Trasztuzumab és antraciklinek nem adhatók egyidejűleg kombinációban az adjuváns kezelés során.

EBC-ben szenvedő betegeknél a tünetekkel járó és a tünetmentes cardialis események nagyobb gyakoriságát figyelték meg, amikor a trastuzumabot antraciklin tartalmú kemoterápia után adták, szemben az antraciklint nem tartalmazó, docetaxel és karboplatin sémákkal együtt történő alkalmazással, és ezek kifejezettebbek voltak abban az esetben, ha a trastuzumabot taxánokkal egyidejűleg alkalmazták, mint amikor a trastuzumabot a taxánokat követően adagolták. Az alkalmazott sémától függetlenül a legtöbb, tünetekkel járó cardialis esemény az első 18 hónapon belül fordult elő. A 3 elvégzett pivotális vizsgálat egyikében, amelyben 5,5 éves medián időtartamú utánkövetés adatai álltak rendelkezésre (BCIRG006), a tünetekkel járó cardialis vagy LVEF események kumulatív arányának folyamatos növekedését (legfeljebb 2,37%-ig) figyelték meg azoknál a betegeknél, akiket egyidejűleg adott trastuzumabbal és taxánnal kezeltek antraciklin terápiát követően, szemben a két komparátor karon (antraciklin plusz ciklofoszfamid, majd taxán, illetve taxán, karboplatin és trastuzumab) tapasztalt körülbelül 1%-os aránnyal.

A négy nagy adjuváns vizsgálatban a cardialis események azonosított kockázati tényezői 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 szív működési zavar kockázata összefüggést mutatott a trasztuzumab-kezelés megkezdése előtt alkalmazott antraciklin magasabb kumulatív dózisával, valamint a 25 kg/m²-t meghaladó testtömegindexszel (BMI).

Neoadjuváns-adjuváns kezelés

EBC-ben 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 dózisban.

Amennyiben a beteg neoadjuváns kezelésként alacsony dózisu antraciklinekből és trasztuzumabból álló teljes kúrát kapott egyidejűleg, a műtét után további citotoxikus kemoterápia nem adható. Egyéb esetekben a további citotoxikus kemoterápia szükségességéről az egyéni tényezők alapján kell dönteni.

A trasztuzumab és alacsony dózisu antraciklin-protokollok egyidejű alkalmazásával kapcsolatban jelenleg rendelkezésre álló tapasztalatok az MO16432 vizsgálatra korlátozódnak.

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

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

65 évesnél idősebb betegekre vonatkozóan korlátozott a klinikai tapasztalat.

Infúziós reakciók és túlérzékenység

A trasztuzumab infúzió következtében fellépő súlyos infúziós reakciókat jelentettek, amelyek közé a következők tartoztak: dyspnoe, hypotonia, sípoló légzés, hypertonia, bronchospasmus, supraventricularis tachyarrhythmia, csökkent oxigénszaturáció, anaphylaxia, respiratoricus 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 le kell állítani, vagy az infúzió sebességét csökkenteni kell, és a beteget minden észlelt tünet megszűnéséig monitorozni kell (lásd 4.2 pont). Ezek a tünetek analgetikummal/antipiretikummal (például meperidin vagy paracetamol) vagy antihisztaminnal (például difenhidramin) kezelhetők. A betegek többségénél a tünetek megszűntek és tovább kapták a trasztuzumab infúziókat. A súlyos reakciókat sikeresen kezelték szupportív terápiával, például 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 szövődményeként nyugalmi dyspnoéjuk van, fokozott lehet a halálos kimenetelű infúziós reakció kockázata. Ezért ezeket a betegeket nem szabad trasztuzumabbal kezelni (lásd 4.3 pont).

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

Pulmonalis események

Súlyos pulmonalis eseményeket jelentettek a trastuzumab forgalomba hozatalát követő alkalmazása kapcsán (lásd 4.8 pont). Ezek az események esetenként halálos kimenetelűek voltak. Ezen kívül interstitialis tüdőbetegség eseteiről, köztük tüdőinfiltrátumok, akut respiratoricus distressz-szindróma, pneumonia, pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem, respiratoricus distressz, akut pulmonalis oedema és légzési elégtelenség fellépéséről is beszámoltak. Az interstitialis tüdőbetegséggel összefüggő kockázati tényezők közé tartoznak a korábban vagy egyidejűleg alkalmazott egyéb daganatellenes kezelések, amelyekről ismert, hogy összefüggésben állnak az interstitialis tüdőbetegséggel, például taxánok, gemcitabin, vinorelbin és radioterápia. Ezek az események az infúziós reakció részeként is felléphetnek, de késve is jelentkezhetnek. Azoknál a betegeknél, akiknek az előrehaladott rosszindulatú folyamat és egyéb betegségek szövődményeként nyugalmi dyspnoéjuk van, fokozott lehet a halálos kimenetelű pulmonalis események kockázata. Ezért ezeket a betegeket nem szabad trastuzumabbal kezelni (lásd 4.3 pont). Óvatosan kell eljárni pneumonitis esetén, különösen azoknál a betegeknél, akik egyidejű taxán-kezelésben részesülnek.

Nátrium

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

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

A trastuzumab hatása más daganatellenes szerek farmakokinetikájára

A HER2-pozitív MBC-ben szenvedő nők bevonásával végzett BO15935 és M77004 vizsgálatból származó farmakokinetikai adatok szerint a paklitaxel és doxorubicin (és ezek fő metabolitjai, a 6- α -hidroxi-paklitaxel [POH] és a doxorubicinol [DOL]) expozícióját nem befolyásolta a trastuzumab jelenléte (intravénás infúzióban adott 8 mg/ttkg, illetve 4 mg/ttkg telítő dózist követően 6 mg/ttkg 3 hetente egyszer, illetve 2 mg/ttkg hetente egyszer adott infúzióban).

A trastuzumab hatására azonban megemelkedhet az egyik doxorubicin-metabolit (7-dezoxi-13-dihidro-doxorubicin [D7D]) teljes expozíciója. A D7D bioaktivitása, valamint a D7D-szint emelkedésének klinikai jelentősége nem volt tisztázott.

A HER2-pozitív MBC-ben szenvedő japán nőknél végzett trastuzumab- (intravénás infúzióban adott 4 mg/ttkg telítő dózis, majd heti 2 mg/ttkg infúzióban) és docetaxel-kezelés (60 mg/m² intravénás infúzióban.) JP16003 számú, egykarú vizsgálatából származó adatok szerint a trastuzumab egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a docetaxel egyszeri dózisának farmakokinetikáját. A JP19959 vizsgálat a BO18255 (ToGa) vizsgálat alvizsgálata volt, amelyben a trastuzumabbal kombinációban, illetve anélkül adott kapecitabin és ciszplatin farmakokinetikáját vizsgálták előrehaladott gyomorcarcinomában szenvedő japán férfi- és nőbetegeknél. Ezen alvizsgálat eredményei szerint a kapecitabin bioaktív metabolitjainak (például 5-FU) expozícióját nem befolyásolta a ciszplatin vagy a ciszplatin-trastuzumab kombináció egyidejű alkalmazása. Magának a kapecitabinnak azonban megemelkedett a koncentrációja és megnövekedett a felezési ideje, ha trastuzumabbal kombinációban alkalmazták. Az adatok arra is utalnak, hogy a ciszplatin farmakokinetikáját nem befolyásolja a kapecitabin vagy a kapecitabin-trastuzumab kombináció egyidejű alkalmazása.

A HER2-pozitív metastaticus vagy lokálisan előrehaladott inoperábilis emlőcarcinomában szenvedő betegeknél végzett H4613g/GO01305 vizsgálatból származó farmakokinetikai adatok azt mutatták, hogy a trastuzumab nem befolyásolja a karboplatin farmakokinetikáját.

Daganatellenes szerek hatása a trastuzumab farmakokinetikájára

A trastuzumab-monoterápiát (intravénás infúzióban adott 4 mg/ttkg telítő dózis, majd heti 2 mg/ttkg) követő szimulációs szérumkoncentrációkat és HER2-pozitív MBC-ben szenvedő japán nőknél ténylegesen mért szérumkoncentrációkat (JP16003 vizsgálat) összehasonlítva nem találtak bizonyítékot arra, hogy a docetaxel egyidejű alkalmazása hatással lenne a trastuzumab farmakokinetikájára.

A trastuzumabbal és paklitaxellel egyidejűleg kezelt betegeknél 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 HER2-pozitív MBC-ben szenvedő nőbetegek trastuzumab-monoterápiában részesültek. Az egyéni, illetve az átlagos trastuzumab-völgykoncentrációk vizsgálatonként és vizsgálatokon belül is változóak voltak, azonban a paklitaxel egyidejű alkalmazásának nem volt egyértelmű hatása a trastuzumab farmakokinetikájára. Amikor a trastuzumab M77004 vizsgálatból – amelyben HER2-pozitív MBC-ben szenvedő nőket kezeltek egyidejűleg alkalmazott trastuzumabbal, paklitaxellel és doxorubicinnel – származó farmakokinetikai adatait összehasonlították azokkal a farmakokinetikai adataival, amelyek a trastuzumabot monoterápia formájában (H0649g) vagy antraciklin-ciklofoszfamid kombinációval vagy paklitaxellel együtt (H0648g) alkalmazó vizsgálatokból származnak, azt tapasztalták, hogy a doxorubicin és a paklitaxel nem befolyásolja a trastuzumab farmakokinetikáját.

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

Az egyidejűleg alkalmazott anasztrozol nem befolyásolta a trastuzumab farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő 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-szöröséig terjedő adagok mellett nem észleltek fertilitási zavart vagy magzatkárosodást. Megfigyelték, hogy a trastuzumab a magzatfejlődés korai (20-50. gesztációs nap) és késői (120-150. gesztációs nap) szakaszában átjut a placentába. Nem ismert, hogy a trastuzumab befolyásolja-e a reprodukzív kapacitást. Mivel az állatokon végzett reprodukciós vizsgálatok nem mindig vonatkoztathatók emberre, a trastuzumab terhesség alatti alkalmazása kerülendő, kivéve, ha az anyánál várható lehetséges előny meghaladja a lehetséges magzati kockázatot.

A forgalomba hozatalt követő időszakban oligohydramnionnal társuló magzati renális fejlődési rendellenességek és/vagy funkciókárosodás eseteit jelentették trastuzumab-kezelésben részesülő terhes nőknél, melyek közül néhány a magzat halálos kimenetelű pulmonalis hypoplasiájával társult. Azokat a nőket, akik teherbe estek, tájékoztatni kell a magzat károsodásának lehetőségéről. Ha terhes nőt trastuzumabbal kezelnek, illetve ha egy beteg teherbe esik 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 trasztuzumab heti 2 mg/ttkg-os intravénás fenntartó dózisának 25-szörösét a terhesség 120. és 150. napja között alkalmazva – a trasztuzumab átjutott az anyatejbe szülés után. A méhen belüli trasztuzumab-expozíció és a csecsemő majmok vérében lévő trasztuzumab semmiféle nemkívánatos hatást nem gyakorolt növekedésükre és fejlődésükre születésüktől 1 hónapos korukig. Nem tudjuk, hogy a trasztuzumab átjut-e a humán anyatejbe. Minthogy az IgG1 kiválasztódik a humán anyatejbe, és az esetleges veszélyek a csecsemőre nézve nem ismertek, a nőknek nem szabad szoptatniuk a 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 Ontruzant kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre (lásd 4.8 pont). A Ontruzant-nel történő kezelés során szédülés és aluszékonyság fordulhat elő (lásd 4.8 pont). Azok a betegek, akik infúzió okozta tüneteket észlelnek (lásd 4.4 pont), a tünetek mérséklődéséig ne vezessenek, és ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Ontruzant alkalmazása kapcsán mostanáig jelentett legsúlyosabb és/vagy gyakori mellékhatások között a szív működési zavar, az infúziós reakciók, a haematotoxicitás (különösen neutropenia), a fertőzések és a pulmonális mellékhatások szerepeltek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

Minden felsorolt mellékhatás a pivotális klinikai vizsgálatokban megfigyelt legmagasabb százalékként értve került feltüntetésre. Továbbá az 1. táblázat tartalmazza a forgalomba hozatalt utáni időszakban jelentett mellékhatásokat is.

1. táblázat: A trasztuzumab monoterápia formájában vagy kemoterápiával kombinálva történt alkalmazása kapcsán a pivotális klinikai vizsgálatokban (n = 8386) és a forgalomba hozatalt követően jelentett nemkívánatos események

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés	Nagyon gyakori
	Nasopharyngitis	Nagyon gyakori
	Neutropeniás sepsis	Gyakori
	Cystitis	Gyakori
	Influenza	Gyakori
	Sinusitis	Gyakori
	Bőrfertőzés	Gyakori

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
	Rhinitis	Gyakori
	Felső légúti fertőzés	Gyakori
	Húgyúti fertőzés	Gyakori
	Pharyngitis	Gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Malignus neoplasia progressziója	Nem ismert
	Neoplasia progressziója	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lázás neutropenia	Nagyon gyakori
	Anaemia	Nagyon gyakori
	Neutropenia	Nagyon gyakori
	Csökkent fehérvérsejtszám/leukopenia	Nagyon gyakori
	Thrombocytopenia	Nagyon gyakori
	Hypoprothrombinaemia	Nem ismert
	Immunthrombocytopenia	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység	Gyakori
	+Anaphylaxiás reakció	Ritka
	+Anaphylaxiás sokk	Ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Testtömegcsökkenés/testtömegvesztés	Nagyon gyakori
	Étvágytalanság	Nagyon gyakori
	Tumorfázis-szindróma	Nem ismert
	Hyperkalaemia	Nem ismert
Pszichiátriai kórképek	Álmatlanság	Nagyon gyakori
	Szorongás	Gyakori
	Depresszió	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	¹ Tremor	Nagyon gyakori
	Szédülés	Nagyon gyakori
	Fejfájás	Nagyon gyakori
	Paraesthesia	Nagyon gyakori
	Dysgeusia	Nagyon gyakori
	Perifériás neuropathia	Gyakori
	Izom-hypertonia	Gyakori
	Aluszékonyság	Gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Conjunctivitis	Nagyon gyakori
	Fokozott könnyezés	Nagyon gyakori
	Szemszárazság	Gyakori
	Papilloedema	Nem ismert
	Retinabevérzés	Nem ismert
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Süketség	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	¹ Csökkent vérnyomás	Nagyon gyakori
	¹ Emelkedett vérnyomás	Nagyon gyakori
	¹ Szabálytalan szívverés	Nagyon gyakori
	¹ Pitvari flutter	Nagyon gyakori
	Csökkent ejekciós frakció*	Nagyon gyakori
	+Szívelégtelenség (pangásos)	Gyakori
	⁺¹ Supraventricularis tachyarrhythmia	Gyakori
	Cardiomyopathia	Gyakori
	¹ Palpitatio	Gyakori
	Pericardialis folyadékgyülem	Nem gyakori
	Cardiogen sokk	Nem ismert
	Galoppitmus	Nem ismert
Érbetegségek és tünetek	Hőhullámok	Nagyon gyakori

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	⁺¹ Hypotonia	Gyakori
	Vasodilatatio	Gyakori
	⁺ Dyspnoea	Nagyon gyakori
	Köhögés	Nagyon gyakori
	Epistaxis	Nagyon gyakori
	Rhinorrhoea	Nagyon gyakori
	⁺ Pneumonia	Gyakori
	Asztma	Gyakori
	Tüdőbetegség	Gyakori
	⁺ Pleuralis folyadékgyülem	Gyakori
	⁺¹ Sípoló légzés	Nem gyakori
	Pneumonitis	Nem gyakori
	⁺ Pulmonalis fibrosis	Nem ismert
	⁺ Respiratoricus 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
	Orthopnoea	Nem ismert
	Tüdőödéma	Nem ismert
	Interstitialis tüdőbetegség	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori
	Hányás	Nagyon gyakori
	Hányinger	Nagyon gyakori
	¹ Ajakduzzanat	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
	Icterus	Ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Erythema	Nagyon gyakori
	Kiütés	Nagyon gyakori
	¹ Arcduzzanat	Nagyon gyakori
	Alopecia	Nagyon gyakori
	Körömelváltozás	Nagyon gyakori
	Palmoplantaris erythrodysaesthesia szindróma	Nagyon gyakori
	Acne	Gyakori
	Bőrszárazság	Gyakori
	Ecchymosis	Gyakori
	Hyperhydrosis	Gyakori
	Maculopapularis kiütés	Gyakori
	Pruritus	Gyakori
	Onychoclasia	Gyakori
	Dermatitis	Gyakori

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Urticaria	Nem gyakori
	Angiooedema	Nem ismert
	Arthralgia	Nagyon gyakori
	¹ Izomfeszülés	Nagyon gyakori
	Myalgia	Nagyon gyakori
	Arthritis	Gyakori
	Hátfájás	Gyakori
	Csontfájdalom	Gyakori
	Izomgörcsök	Gyakori
	Nyakfájás	Gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Vége tagfájdalom	Gyakori
	Vese rendellenesség	Gyakori
	Membranosus glomerulonephritis	Nem ismert
	Glomerulonephropathia	Nem ismert
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek	Veseelégtelenség	Nem ismert
	Oligohydramnion	Nem ismert
	Renalis hypoplasia	Nem ismert
	Pulmonalis hypoplasia	Nem ismert
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Emlőgyulladás/mastitis	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia	Nagyon gyakori
	Mellkasi fájdalom	Nagyon gyakori
	Hidegrázás	Nagyon gyakori
	Fáradtság	Nagyon gyakori
	Influenzaszerű tünetek	Nagyon gyakori
	Infúziós reakció	Nagyon gyakori
	Fájdalom	Nagyon gyakori
	Láz	Nagyon gyakori
	Nyálkahártya-gyulladás	Nagyon gyakori
	Perifériás oedema	Nagyon gyakori
	Rossz közérzet	Gyakori
	Oedema	Gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődemények	Zúzódás	Gyakori

⁺ Olyan mellékhatásokat jelöl, amelyeket halálos kimenetelűként is jelentettek.

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

* Antraciklineket követő kombinációs terápia során és taxánokkal kombinálva észlelték

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Szív működési zavar

A pangásos szívelégtelenség (NYHA II-IV-es stádium) a trasztuzumab alkalmazásával járó gyakori mellékhatás, melynek kapcsán halálos kimenetelűs előfordult (lásd 4.4 pont). Trasztuzumabbal kezelt betegeknél a szív működési zavar okozta olyan panaszokat és tüneteket figyeltek meg, mint például dyspnoe, orthopnoe, fokozott köhögés, pulmonalis oedema, S3 galoppitmus vagy csökkent kamrai ejekciós frakció (lásd 4.4 pont).

Három pivotális klinikai vizsgálatban, amelyekben adjuváns trasztuzumabot adtak kemoterápiával kombinálva, a 3/4-es fokozatú szív működési zavar (különösen a tünetekkel járó pangásos szívelégtelenség) gyakorisága hasonló volt azoknál a betegeknél, akik csak kemoterápiát kaptak (tehát

nem kaptak trasztuzumabot) és azoknál, akik a trasztuzumabot egy taxánt követően kapták (0,3-0,4%). Az előfordulási gyakoriság azoknál a betegeknek volt a legmagasabb, akik a trasztuzumabot taxánnal egyidejűleg kaptak (2,0%). Neoadjuváns kezelés esetén a trasztuzumab és alacsony dózisu antraciklin-protokoll egyidejű alkalmazásával kapcsolatban jelenleg korlátozott a tapasztalat (lásd 4.4 pont).

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

A súlyos CHF 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 szív működési zavarral összefüggő események körülbelül 17%-a következett be a trasztuzumab-kezelés befejezése után.

Az intravénás trasztuzumabbal metastaticus betegségekben végzett pivotális vizsgálatokban a szív működési zavar incidenciája 9% és 12% között mozgott, amikor a trasztuzumabot paklitaxellel kombinációban alkalmazták, és 1-4% volt, amikor a paklitaxelt önmagában adták. Monoterápia esetén az arány 6-9% volt. A szív működési zavar legmagasabb gyakoriságát azoknál a betegeknek észlelték, akik a trasztuzumabot antraciklinnel/ciklofoszfamiddal egyidejűleg kapták (27%), és ez a gyakoriság jelentősen magasabb volt, mint csak antraciklin/ciklofoszfamid alkalmazásakor (7-10%). Egy ezt követő vizsgálatban, melyben a szív működést prospektíven monitorozták, a tünetekkel járó CHF incidenciája 2,2% volt a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknek, szemben a csak docetaxellel kezelt betegeknek tapasztalt 0%-kal. A legtöbb betegnél (79%), akiknél szív működési zavar jelentkezett ezekben a vizsgálatokban, a CHF standard terápiáját követően javulást figyeltek meg.

Infúziós reakciók, allergiaszerű reakciók és túlérzékenység

Becslések szerint a trasztuzumabbal kezelt betegek körülbelül 40%-a tapasztal valamilyen infúziós reakciót. Az infúziós reakciók nagy része ugyanakkor enyhe vagy közepes intenzitású (NCI-CTC osztályozási rendszer), és a kezelés korai szakaszában szokott előfordulni, például az első, második és harmadik infúzió alatt, és kevésbé gyakori a további infúziók során. Az infúziós reakciók közé tartozik a hidegrázás, láz, dyspnoe, hypotonia, sípoló légzés, bronchospasmus, tachycardia, csökkent oxigénszaturáció, respiratoricus distressz, bőrküetés, hányinger, hányás és fejfájás (lásd 4.4 pont). Az infúziós reakciók előfordulási gyakorisága (valamennyi súlyossági fokozatot beleértve) eltérő volt az egyes vizsgálatokban a javallattól, az adatgyűjtés módszerétől, illetve attól függően, hogy a trasztuzumabot kemoterápiával együtt vagy monoterápia formájában adták.

Azonnali további beavatkozást igénylő súlyos anaphylaxiás reakció általában a trasztuzumab első vagy második infúziója alatt jelentkezhet (lásd 4.4 pont), köztük halálos kimenetelű esetek is előfordultak.

Elszigetelt esetekben megfigyeltek anaphylactoid reakciókat.

Haematotoxicitás

Lázás neutropenia, leukopenia, anaemia, thrombocytopenia és neutropenia nagyon gyakran fordult elő. A hypoprothrombinaemia előfordulásának gyakorisága nem ismert. A neutropenia kockázata kissé magasabb lehet, ha 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:

tüdőinfiltrátumok, akut respiratoricus distressz szindróma, pneumonia, pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem, respiratoricus distressz, akut pulmonalis oedema és légzési elégtelenség (lásd 4.4 pont).

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

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 trastuzumabbal 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. A trastuzumabot klinikai vizsgálatokban 10 mg/ttkg-ot meghaladó egyszeri adagban nem alkalmazták. Egy metastaticus gyomorkarcinómában szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban a 8 mg/ttkg-os telítő adagot követően háromhetente adott 10 mg/ttkg-os 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 és antitest-gyógyszer-konjugátumok, ATC kód: L01FD01

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

A trastuzumab a 2-es típusú humán epidermalis növekedési faktor receptor (HER2) elleni rekombináns, humanizált IgG1 monoklonális antitest. A HER2 fokozott expressziója a primer emlőkarcinómák 20-30%-ában figyelhető meg. Gyomorkarcinómában a HER2-pozitivitás arányának immunohisztokémiai módszerrel (IHC) és fluoreszcens *in situ* hibridizációval (FISH) vagy kromogén *in situ* hibridizációval (CISH) végzett vizsgálatai azt mutatták, hogy a HER2-pozitivitás aránya széles tartományban, IHC módszerrel 6,8% és 34,0% között, míg FISH módszerrel 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 doménje (ECD, p105) leválhat és bejuthat a véráramba, és mérhető a szérumban.

Hatásmechanizmus

A trastuzumab nagy affinitással és specificitással kötődik a HER2 extracelluláris domén egyik juxta-membrán régiójához, a IV. aldóménhez. A trastuzumab kötődése a HER2-höz gátolja a ligand-független HER2 jelátvitelt, és megakadályozza extracelluláris doménjének proteolitikus hasítását, 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 antitestfüggő, sejtmediált citotoxicitás (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) hatékony mediátora. *In vitro*, a trastuzumab által mediált ADCC elsősorban a HER2-t fokozottan expresszáló daganatos sejtekre hatott, szemben azokkal a daganatos sejtekkel, melyek fokozott HER2-expressziót nem mutattak.

A fokozott HER2-expresszió vagy HER2 génamplifikáció kimutatása

A fokozott HER2-expresszió vagy HER2 génamplifikáció kimutatása emlőcarcinomában

A trastuzumab csak olyan betegeknél alkalmazható, akik tumora egy pontos és validált vizsgálati módszerrel meghatározva fokozott HER2-expressziót vagy HER2 génamplifikációt mutat. A fokozott HER2-expressziót fixált tumor blokkok immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatával kell kimutatni (lásd 4.4 pont). A HER2 génamplifikációt fixált tumorblokkok fluoreszcens *in situ* hibridizációs (FISH) vagy kromogén *in situ* hibridizációs (CISH) vizsgálata alapján kell kimutatni. Trastuzumab-kezelést azok a betegek kaphatnak, akiknek a tumora IHC módszerrel meghatározva háromkeresztes (3+) intenzitású fokozott HER2-expressziót mutat, vagy 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 mintázatok értékelésére ajánlott pontozó skála a 2. táblázatban található:

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

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

Általánosságban a FISH-t akkor tekintik pozitívnak, ha a HER2 génkópiaszám aránya a 17-es kromoszómán található kópiák számához viszonyítva tumorsejtenként 2 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 génkópiaszám sejtmagonként meghaladja az 5-öt.

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

A HER2 protein vagy génexpresszió meghatározására alkalmazható bármilyen egyéb módszer esetén a vizsgálatok csak olyan laboratórium által végezhetők el, ahol megfelelő, korszerű, validált módszereket alkalmaznak. Ezeknek a módszereknek kellően precíznek és pontosnak kell lenniük a fokozott HER2-expresszió igazolásához, és alkalmasnak kell lenniük a közepesen (megfelel a 2+ eredmények), illetve erősen (megfelel a 3+ eredménynek) fokozott HER2-expresszió megkülönböztetésére.

Fokozott HER2-expresszió vagy HER2 génamplifikáció kimutatása gyomorcarcinomában

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

A ToGA (BO18255) vizsgálatba azokat a betegeket válogatták be, akiknek a tumorát 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, ami meghatározás szerint az IHC módszerrel kapott 3+ intenzitású eredményt vagy az IHC módszerrel kapott 2+ intenzitású eredményt és pozitív FISH eredményt jelentette.

Egy módszer-összehasonlító vizsgálatban (D008548 vizsgálat) a HER2 génamplifikáció kimutatására alkalmazott SISH és FISH módszerek nagyfokú konkordanciáját (>95%) figyelték meg gyomorcarcinomás betegeknél.

A fokozott HER2-expressziót fixált tumor blokkok immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatával kell kimutatni; a HER2 génamplifikációt fixált tumor blokkokon SISH vagy FISH módszerrel végzett *in situ* hibridizációval kell kimutatni.

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

3. táblázat: Ajánlott pontozó skála az ICH festődési mintázatok értékeléséhez gyomorcarcinomában

Pontszám	Műtési 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 csak a membránjuk egy részén festődnek	Tumorsejt-csoportok halvány/alig észrevehető membránfestődése a festődött tumorsejtek százalékos arányától függetlenül	Negatív
2+	Enyhe-közepes erősségű körkörös, basolateralis vagy lateralis membránfestődés a tumorsejtek legalább 10%-ánál	Tumorsejt-csoportok enyhe-közepes erősségű körkörös, basolateralis vagy lateralis membránfestődése a festődött tumorsejtek százalékos arányától függetlenül	Kérdéses
3+	Erős körkörös, basolateralis vagy lateralis membránfestődés a tumorsejtek legalább 10%-ánál	Tumorsejt-csoportok erős, körkörös, basolateralis vagy lateralis membránfestődése a festődött tumorsejtek százalékos arányától függetlenül	Pozitív

Általánosságban a SISH-t vagy FISH-t akkor tekintik pozitívnak, ha a HER2 génekópiaszám aránya a 17-es kromoszómán található kópiák számához viszonyítva tumorsejtenként 2 vagy annál több.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Metastaticus emlőcarcinoma

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

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

A paklitaxel kombinációban adott trastuzumab 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, amellyel a betegek bevonhatóságát határozták meg a trastuzumab-monoterápiát és trastuzumab-paklitaxel kombinációs terápiát értékelő pivotális klinikai vizsgálatokba, az emlőtumorokból származó fixált anyag HER-t jelölő immunhisztokémiai festése volt, amelyhez 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 0-tól 3+-ig terjedő skálát használtak. A vizsgálatba azokat a betegeket vonták be, akiknek mintája 2+ vagy 3+

intenzitású festődést mutatott; 0 és 1+ intenzitású festődés esetén a betegeket kizárták a vizsgálatból. A bevont betegek több mint 70%-a mutatott 3+ intenzitású, fokozott expressziót. Az adatok arra utalnak, hogy a kedvező hatás mértéke nagyobb volt a fokozott HER2-expressziót nagyobb mértékben (3+) mutató betegeknél.

A docetaxel pivotális vizsgálatában, amelyben önmagában vagy trastuzumabbal kombinálva alkalmazták a docetaxelt, a HER2-pozitivitás meghatározására alkalmazott fő kimutatási módszer az immunhisztokémia volt. A betegek kis hányadánál alkalmazták erre a célra a fluoreszcens *in situ* hibridizációt (FISH). Ebben a vizsgálatban a bevont betegek 87%-ánál IHC3+, és a bevont betegek 95%-ánál IHC3+ és/vagy FISH-pozitív eredményt adott a betegség.

Hetente történő adagolás metastaticus emlőcarcinomában

A monoterápiát és kombinációs terápiát értékelő vizsgálatok hatásossági eredményeit a 4. táblázat foglalja össze:

4. táblázat: A monoterápiát és kombinációs terápiát értékelő vizsgálatok hatásossági eredményei

Paraméter	Monoterápia	Kombinációs terápia			
		Trasztuzumab és paklitaxel ² N=68	Paklitaxel ² N=77	Trasztuzumab és docetaxel ³ N=92	Docetaxel ³ N=94
Válaszarány (95% CI)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
A válasz időtartamának medián értéke (hónapok) (95%-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

Trasztuzumabbal és anasztrozollal végzett kombinációs kezelés

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

Háromhetente történő adagolás metastaticus emlőcarcinomában

A monoterápiát és kombinációs terápiát értékelő, nem összehasonlító jellegű vizsgálatok hatásossági eredményeit az 5. táblázat foglalja össze:

5. táblázat: A monoterápiát és kombinációs terápiát értékelő, nem összehasonlító jellegű 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: 8 mg/ttkg-os telítő adag, majd 6 mg/ttkg 3 hetente adagolva
2. MO16982 vizsgálat: 6 mg/ttkg-os telítő adag 3 hétig hetente, majd 6 mg/ttkg 3 hetente adagolva
3. BO15935 vizsgálat
4. MO16419 vizsgálat

A progresszió helyei

A májban fellépő progresszió gyakorisága szignifikánsan csökkent a trasztuzumab és paklitaxel kombinációval kezelt betegeknél a csak paklitaxellel kezelt betegekhez képest (21,8% vs. 45,7%; $p = 0,004$). A központi idegrendszeri progresszió gyakoribb volt a trasztuzumabbal és paklitaxellel kezelt betegeknél, mint a csak paklitaxellel kezelt csoportban (12,6% vs. 6,5%; $p = 0,377$).

Korai emlőcarcinoma (adjuváns kezelés)

A korai emlőcarcinoma a meghatározás szerint nem-metastaticus, primer, invazív emlőcarcinomát jelent.

Adjuváns kezelésként a trasztuzumabot 4 nagy, multicentrikus, randomizált vizsgálatban értékelték:

- A BO16348 vizsgálatot arra tervezték, hogy HER2-pozitív, EBC-ben szenvedő betegeknél a műtétet, hagyományos kemoterápiát és radioterápiát (amennyiben szükséges) követően összehasonlítsák a háromhetente adott trasztuzumabbal végzett egy, illetve kétéves kezelést az obszervációval. Továbbá összehasonlították a kétéves trasztuzumab-kezelést az egyéves trasztuzumab-kezeléssel. A trasztuzumab-kezelésre besorolt betegek 8 mg/ttkg-os kezdő telítő adagot, majd ezt követően háromhetente 6 mg/ttkg-os fenntartó adagot kaptak egy vagy két éven át.
- Az összevont elemzés alapjait képező NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálatok célja az AC kemoterápiát követő paklitaxellel kombinált trasztuzumab-kezelés klinikai hasznának vizsgálata volt. Az NCCTG N9831 vizsgálatban továbbá az AC→P kemoterápiához szekvenciálisan hozzáadott trasztuzumab hatását is vizsgálták a műtétet követően HER2-pozitív EBC-ben szenvedő betegeknél.
- A BCIRG 006 vizsgálat célja a trasztuzumab-kezelés docetaxellel való kombinálásának tanulmányozása volt vagy AC kemoterápiát követően vagy docetaxellel és karboplatinval kombinációban adva műtéten átesett, HER2-pozitív EBC-ben szenvedő betegeknél.

A korai emlőcarcinoma kritériumai a HERA-vizsgálatban a következőkre korlátozódtak: operábilis, primer, invazív emlő adenocarcinoma, 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 elemzésében az EBC kritériuma a magas kockázatú, operábilis emlőcarcinoma 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 ösztrogén-receptor negatív vagy tumorméret >2 cm, hormonstátusztól függetlenül).

A BCIRG 006 vizsgálatban a HER2-pozitív EBC 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*, illetve 8 éves** medián utánkövetés után a 6. táblázat foglalja össze:

6. táblázat: A BO16348 vizsgálat hatásossági eredményei

Paraméter	Medián utánkövetési idő 12 hónap*		Medián utánkövetési 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	
Recidívamentes 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 küszöbértéket

**Végző elemzés (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 utánkövetés elemzéséhez felhasznált adatbázis lezárási időpontja után randomizáltak

Az időközi hatásossági elemzés hatásossági eredményei elérték a vizsgálati tervben az 1 éves trastuzumab-kezelés vs. obszerváció összehasonlítása tekintetében előre meghatározott statisztikai küszöbértéket. 12 hónapos medián utánpótlási idő után a betegségmentes túlélés relatív kockázata 0,54 volt (95%-os CI: 0,44, 0,67), ami a trastuzumab-karon a 2 éves betegségmentes túlélési arány 7,6 százalékponttal kedvezőbb (85,8% vs 78,2%) értékében megnyilvánuló abszolút előnyként mutatkozik meg.

8 éves medián utánpótlási idő után került sor a végső elemzésre, ami azt mutatta, hogy az 1 éves trastuzumab-kezelés a csak obszervációs gondozással összevetve 24%-os kockázatsökkenést eredményez (relatív kockázat = 0,76, 95%-os CI: 0,67, 0,86). Ez az 1 éves trastuzumab-kezelésben részesülő csoportban a 8 éves betegségmentes túlélési arány 6,4 százalékponttal kedvezőbb értékében megnyilvánuló abszolút előnyként mutatkozik meg.

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

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

A doxorubicint és a ciklofoszfamidot egyidejűleg adagolták, a következők szerint:

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

A paklitaxelt trastuzumabbal kombinálva az alábbiak szerint adagolták:

- 80 mg/m² intravénás paklitaxel folyamatos intravénás infúzióban, hetente adva 12 héten keresztül.
- vagy
- 175 mg/m² intravénás paklitaxel folyamatos intravénás infúzióban, 3 hetente adva, 4 cikluson keresztül (mindegyik ciklus 1. napján).

Az NSABP B-31 és NCCTG 9831 vizsgálat összevont elemzésének hatásossági eredményeit a betegségmentes túlélés (DFS)* végső elemzésekor a 7. táblázat foglalja össze. A medián utánpótlási 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 elemzésekor*

Paraméter	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Relatív kockázat 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

Paraméter	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Relatív hazard vs. AC→P (95%-os CI) p-érték
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

* Az AC→P karon 1,8 év időtartamú, míg az AC→PH kar betegeinél 2,0 év időtartamú medián utánkövetési idő elteltével

** A teljes túlélésre vonatkozó p-érték nem érte el az előre meghatározott statisztikai küszöbértéket az AC→PH vs. AC→P összehasonlítása tekintetében

Az elsődleges végpont, a betegségmentes túlélés (disease-free survival, DFS) vonatkozásában a betegség kiújulásának kockázata 52%-kal csökkent a paklitaxel kemoterápia trasztuzumabbal történő kiegészítésének hatására. A relatív hazard a 3 éves betegségmentes túlélési arány 11,8 százalékponttal kedvezőbb értékében (87,2% vs. 75,4%) megnyilvánuló abszolút előnyként mutatkozik meg az AC→PH (trasztuzumab) kar javára.

A biztonságossági eredmények 3,5-3,8 éves medián időtartamú utánkövetés utáni frissítések a DFS elemzése megerősítette az előny azon mértékét, amit a DFS végső elemzése mutatott. A kontroll kar trasztuzumab-kezelésre történő keresztezése ellenére a paklitaxel kemoterápia trasztuzumabbal történt kiegészítése a betegség kiújulási kockázatának 52%-os csökkenését eredményezte. Továbbá, a paklitaxel kemoterápia trasztuzumabbal történt kiegészítése a halálozás kockázatának 37%-os csökkenését eredményezte.

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

Az NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálatok összevont elemzéséből származó végleges teljes túlélési eredményeket a 8. táblázat összegzi alább.

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

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

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

A DFS elemzését szintén elvégezték az NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálatok összevont elemzéséből származó teljes túlélés végső elemzésekor. A frissített DFS elemzési eredmények (stratifikált relatív hazard = 0,61; 95%-os CI [0,54, 0,69]) az elsődlegesen elvégzett, végső DFS elemzéshez képest hasonló DFS előnyt mutattak, 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 alkalmazták:

- 100 mg/m² intravénás docetaxel egy órás intravénás infúzióban, 3 hetente adva 4 cikluson keresztül (az első docetaxel ciklusban a 2. napon, minden további ciklusban az első napon) vagy
- 75 mg/m² intravénás docetaxel egy órás intravénás infúzióban 3 hetente adva 6 cikluson keresztül (az első ciklusban a 2. napon, minden további ciklusban 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 adták a kemoterápiával együtt, ezt követően pedig 3 hetente, összesen 52 héten keresztül.

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

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

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

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

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

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

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

A BCIRG 006 vizsgálatban az elsődleges végpontra, a betegségmentes túlélésre vonatkozó relatív hazard a 3 éves betegségmentes túlélési arány 5,8 százalékponttal kedvezőbb értékében (86,7% vs.80,9%) megnyilvánuló abszolút előnyként mutatkozik meg az AC→DH (trasztuzumab) kar javára és 4,6 százalékponttal kedvezőbb értékében (85,5% vs. 80,9%) a DCarbH (trasztuzumab) kar javára, az AC→D karral összehasonlítva.

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

relatív házárd = 1,16, 95%-os CI [0,73, 1,83]; az AC→DH (AC→TH) kar versus AC→D kar esetében a relatív házárd = 0,97, 95%-os CI [0,60, 1,55]).

Ezenkívül az NSABP B-31/NCCTG N9831* klinikai vizsgálatok összevont elemzéséből és a BCIRG006 klinikai vizsgálatból származó adatokon *post hoc* feltáró elemzést is végeztek, melyben összevonták a DFS eseményeket és a tünetekkel járó cardialis eseményeket. Az eredményeket a 11. táblázat foglalja össze:

11. táblázat: Az NSABP B-31/NCCTG N9831* vizsgálatok összevont elemzéséből és a BCIRG006 klinikai vizsgálatból származó adatok *post hoc* feltáró elemzésének eredményei, melyben összevonták a DFS eseményeket és a tünetekkel járó cardialis 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)
Elsődleges hatásossági elemzés Betegségmentes túlélés relatív házárd (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 utánpótlás hatásossági elemzése** Betegségmentes túlélés relatív házárd (95%-os CI) p-érték	0,61 (0,54, 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p=0,0011
A betegségmentes túlélés és a tünetekkel járó cardialis események post-hoc feltáró elemzése Hosszú távú utánpótlás** relatív házárd (95%-os CI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

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

CI = konfidencia intervallum

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

** A klinikai vizsgálatok összevont elemzéséhez a hosszú távú utánpótlás medián időtartama 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 vizsgálatnál a hosszú távú utánpótlás medián időtartama 10,3 év volt mind az AC→D karon (tartomány: 0,0-12,6), mind a DCarbH karon (tartomány: 0,0-13,1), és 10,4 év volt az AC→DH karon (tartomány: 0,0-12,7)

Korai emlőcarcinoma (neoadjuváns-adjuváns kezelés)

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

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

Az MO16432 vizsgálatban a trastuzumabot (8 mg/ttkg telítő adag, majd 6 mg/ttkg fenntartó adagok 3 hetente) 10 ciklus neoadjuváns kemoterápiával egyidejűleg adták

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 befejeződéséig).

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

12. táblázat: A MO16432 vizsgálat hatásossági eredményei

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

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

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

Metastaticus gyomorcarcinoma

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

A kemoterápiát az alábbiak szerint alkalmazták:

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

vagy

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

A fentiek valamelyikét kombinálták a következővel:

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

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

13. táblázat: A BO18225 vizsgálat hatásossági eredményei

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

FP + H: fluoropirimidin/ciszplatin + trasztuzumab

FP: fluoropirimidin/ciszplatin

^a Esélyhányados

A vizsgálatba a gyomor vagy a gastro-oesophagealis junkció HER2-pozitív, inoperábilis, lokálisan előrehaladott vagy kiújult és/vagy metastaticus adenocarcinómájában szenvedő, korábban nem kezelt, kuratív kezelésre nem alkalmas betegeket választották be. Az 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-karon és 167 beteg (56,8%) a kezelési karon. A legtöbb haláleset a daganatos alapbetegséggel összefüggő okból következett be.

A *post hoc* alcsoport elemzések azt jelzik, hogy a kezelés kedvező hatásai a HER2 fehérjét nagyobb mennyiségben expresszáló tumorokra korlátozódtak (IHC2+/FISH+ vagy IHC3+). A HER2 fehérjét nagy mennyiségben expresszáló csoportban az FP, illetve az FP+H-karon a medián teljes túlélés 11,8 hónap vs. 16 hónap, a relatív hazard 0,65 (95%-os CI: 0,51-0,83), a medián progressziómentes túlélés 5,5 vs. 7,6 hónap, relatív hazard: 0,64 (95% CI 0,51-0,79) volt. A teljes túlélésre vonatkozó relatív hazard 0,75 (95%-os CI: 0,51-1,11) volt az IHC2+/FISH+ csoportban, illetve 0,58 (95%-os CI: 0,41-0,81) az IHC3+/FISH+ csoportban.

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

Gyermekek és serdülők

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A trasztuzumab farmakokinetikáját egy populációs farmakokinetikai modell elemzés során értékelték 1582 vizsgálati alany, köztük HER2-pozitív MBC-ben, EBC-ben és előrehaladott gyomorcancerben (AGC) vagy más típusú tumorban szenvedő betegek, illetve egészséges önkéntesek összesített adatai alapján, akiket 18, fázis I, II és III. vizsgálatban intravénás infúzióban adott trasztuzumabbal kezeltek. A centrális kompartmentből párhuzamos lineáris és nem-lineáris eliminációt alapul véve egy két-kompartmentes modellel írták le a trasztuzumab koncentráció-idő profilját. A nem-lineáris elimináció következtében a teljes clearance a csökkenő koncentrációval nőtt. Ezért a trasztuzumab felezési idejére vonatkozóan állandó értéket meghatározni nem lehet. A $t_{1/2}$ egy adagolási intervallumon belül a csökkenő koncentrációval csökken (lásd 16. táblázat). Az MBC-ben és EBC-ben szenvedő betegeknél a farmakokinetikai paraméterek (pl. clearance [CL], a centrális kompartment térfogata [Vc]) és a populációs becslött dinamikus egyensúlyi expozíciók (C_{min} , C_{max} és

AUC) hasonlóak voltak. A lineáris clearance 0,136 l/nap volt MBC, 0,112 l/nap EBC és 0,176 l/nap AGC esetén. A nem-lineáris eliminációs paraméterek értékei, a maximális eliminációs sebesség (V_{max}) 8,81 mg/nap és a Michaelis-Menten állandó (K_m) 8,92 µg/ml volt MBC-ben, EBC-ben és AGC-ben szenvedő betegek esetén. A centrális kompartment térfogata MBC-ben és EBC-ben szenvedő betegeknél 2,62 liter, AGC-ben szenvedő betegeknél pedig 3,63 liter volt. A végső populációs farmakokinetikai (PK) modellben a primer tumor típusán kívül a testtömeget, a szérumban aszpartát-aminotranszferáz és az albumint azonosították, mint a trasztuzumab-expozíciót statisztikailag szignifikáns mértékben befolyásoló kovariánsokat. Azonban ezen kovariánsok trasztuzumab-expozícióra gyakorolt hatásának mértéke arra utal, hogy ezek a kovariánsok valószínűleg nincsenek klinikailag jelentős hatással a trasztuzumab koncentrációjára.

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

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

Adagolási séma	Primer tumor típusa	N	C_{min} (µg/ml)	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{0-21nap}$ (µg.nap/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg 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/kg + 2 mg/kg 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 (medián 5.-95. percentilis között) az MBC-ben, EBC-ben és AGC-ben szenvedő, intravénás trasztuzumab adagolási sémák szerint kezelt betegeknél

Adagolási séma	Primer tumor típusa	N	$C_{min,ss}^*$ (µg/ml)	$C_{max,ss}^{**}$ (µg/ml)	$AUC_{ss, 0-21 nap}$ (µg.nap/ml)	Dinamikus egyensúlyi állapot eléréséig eltelt idő*** (hét)
8 mg/kg + 6 mg/kg 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/kg + 2 mg/kg 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 90%-áig eltelt idő

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	Primer tumor típusa	N	Teljes CL tartomány $C_{max,ss}$ -től $C_{min,ss}$ -ig (l/nap)	$t_{1/2}$ tartomány $C_{max,ss}$ -től $C_{min,ss}$ -ig (nap)
8 mg/kg + 6 mg/kg 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/kg + 2 mg/kg 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 hetenkénti vagy 3 hetenkénti intravénás adagolást követően a populációs PK modell alkalmazásával értékelték. Ezen szimulációk eredményei azt mutatták, hogy 7 hónapon belül a betegek legalább 95%-a el fog érni olyan koncentrációt, ami 1 µg/ml alatt van (körülbelül 3%-a a populációs becsült $C_{min,ss}$ -értéknek vagy körülbelül 97%-os kimosódási).

Cirkuláló „shed” HER2-receptor extracelluláris domén

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

Az MGC-s betegeknél megfigyelt shed HER2-receptor extracelluláris domén kiindulási értékei 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 ismételt adagolás okozta toxicitást legfeljebb 6 hónapig tartó vizsgálatokban, vagy reprodukív toxicitást a teratológiai, nőstény fertilitási vagy késői gesztációs toxicitási/placentaris transzfer vizsgálatokban. A trastuzumab nem genotoxikus. Az egyik fő formulálási segédanyaggal, a trehalózzal végzett vizsgálatban nem észleltek semmiféle toxicitást.

Nem végeztek hosszú távú állatkísérleteket a trastuzumab karcinogén hatásának megállapítására, vagy a hím fertilitásra gyakorolt hatásának meghatározására.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát
L-hisztidin
α,α-trehalóz-dihidrát
poliszorbát 20

6.2 Inkompatibilitások

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

Glükóz oldattal nem hígítható, mert a fehérje kicsapódását idézi elő.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üvegek

4 év.

Elkészítés és hígítás után

Az oldat aseptikus 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 napig át igazolt.

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

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot és az Ontruzant infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejéért és az alkalmazott tárolási körülményekért a felhasználó felelős, és 2°C és 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.

6.4 Különleges tárolási előírások

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

Az elkészített oldat nem fagyasztható.

Az elkészített és hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 és 6.6 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Ontruzant 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

Egy injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

Ontruzant 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

420 mg trasztuzumabot tartalmazó 40 ml-es, átlátszó, I. típusú üvegből készült injekciós üveg fluor-gyanta filmmel bevont butil gumidugóval.

Egy injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

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

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

Megfelelő aseptikus körülményeket kell biztosítani az elkészítési és a hígítási folyamatokhoz. Gondoskodni kell az elkészített oldat sterilitásának biztosításáról. Mivel a készítmény nem tartalmaz semmiféle antimikróbás tartósítószeret vagy bakteriosztatikus anyagot, az aseptikus 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 Ontruzant-tal a feloldás során óvatosan kell bánni. A feloldás során túlzott habzás előidézése vagy az elkészített oldat rázása problémákat okozhat az Ontruzant megfelelő mennyiségének injekciós üvegből történő felszívásakor.

Az elkészített oldat nem fagyasztható!

Ontruzant 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A 150 mg-os Ontruzant-ot tartalmazó injekciós üveg tartalmát injekciós üvegenként 7,2 ml steril injekcióhoz való vízzel (nincs mellékelve) kell feloldani. Más oldószer nem használható a koncentrátum elkészítéséhez.

Így 7,4 ml, körülbelül 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmazó egyszeri alkalmazásra való oldat keletkezik, melynek pH értéke körülbelül 6,0. 4%-nyi térfogat rámerés biztosítja, hogy a jelzett 150 mg-os adag minden injekciós üvegből felszívható legyen.

Ontruzant 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A 420 mg-os Ontruzant-ot tartalmazó injekciós üveg tartalmát injekciós üvegenként 20 ml steril injekcióhoz való vízzel (nincs mellékelve) kell feloldani. Más oldószer nem használható a koncentrátum elkészítéséhez.

Így 21 ml, körülbelül 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmazó egyszeri alkalmazásra való oldat keletkezik, melynek pH értéke körülbelül 6,0. 5%-nyi térfogat rámerés biztosítja, hogy a jelzett 420 mg-os adag minden injekciós üvegből felszívható legyen.

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

Aszeptikus körülmények között történő feloldási utasítás:

- Steril fecskendővel a megfelelő mennyiségű (a fenti megjegyzés szerint) steril, injekcióhoz való vizet kell lassan a liofilizált Ontruzant-ot tartalmazó injekciós üvegbe juttatni, úgy, hogy a vízszugár a liofilizált porpogácsára irányuljon.
- Az injekciós üveget enyhén forgatni kell az oldódás elősegítésére. **NEM SZABAD RÁZNI!**

Feloldáskor a készítmény enyhe habzása nem szokatlan. Az injekciós üveget körülbelül 5 percig állni kell hagyni. A feloldott Ontruzant színtelen vagy halványsárga átlátszó oldat, amelynek látható részecskéktől lényegében mentesnek kell lennie.

Az elkészített oldat aszeptikus körülmények között történő hígítási utasításai

A szükséges oldat térfogatának meghatározása:

- a trasztuzumab 4 mg/ttkg-os telítő dózisának vagy a további, heti 2 mg/ttkg-os dózisának beadásához:

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

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

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

A megfelelő mennyiségű oldatot egy steril tű és fecskendő alkalmazásával fel kell szívni az injekciós üvegből, és 250 ml 0,9%-os nátrium-klorid oldatot tartalmazó infúziós zsákba kell adagolni. Glükóz tartalmú oldat nem használható (lásd 6.2 pont). A zsákot óvatosan át kell fordítani, 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 az Ontruzant és a polivinil-klorid, polietilén vagy polipropilén zsákok között

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1241/001
EU/1/17/1241/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. november 15.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. július 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

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

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
Dánia

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Koreai Köztársaság

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Hollandia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

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

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

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

• **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ontruzant 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trasztuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg trasztuzumab injekciós üvegenként. Feloldás után a koncentrátum 1 ml-e 21 mg trasztuzumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, α,α -trehalóz-dihidrát, poliszorbát 20.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
1 db injekciós üveg

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

Feloldás és hígítás után kizárólag intravénás alkalmazásra.
Használat 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.

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1241/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

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

Ontruzant 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trasztuzumab
Kizárólag intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ontruzant 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trasztuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

420 mg trasztuzumab injekciós üvegenként. Feloldás után a koncentrátum 1 ml-e 21 mg trasztuzumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, α,α -trehalóz-dihidrát, poliszorbát 20.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
1 db injekciós üveg

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

Feloldás és hígítás után kizárólag intravénás alkalmazásra!
Használat 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.

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1241/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

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

Ontruzant 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trasztuzumab
Kizárólag intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ontruzant 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Ontruzant 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

trasztuzumab

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 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 az Ontruzant és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ontruzant alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Ontruzant-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ontruzant-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

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

A kezelőorvosa az Ontruzant-ot emlődaganat és gyomordaganat kezelésére írhatja fel:

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

2. Tudnivalók az Ontruzant alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Ontruzant-ot, ha:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosa szorosan ellenőrizni fogja az Ön kezelését.

A szív működés ellenőrzése

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

A hatások közepesen súlyosak vagy súlyosak és halálos kimenetelűek is lehetnek. Szív működését ezért ellenőrizni fogják az Ontruzant-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 a szívelégtelenségre, vagy előfordulhat, hogy abba kell hagynia az Ontruzant-kezelést.

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

- korábban volt már szívelégtelensége, szívkoszorúér-betegsége, szívbillentyű betegsége (szívdörej), magas vérnyomása, illetve magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszert szedett korábban vagy jelenleg.
- doxorubicin vagy epirubicin nevű gyógyszert (daganatos betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek) kapott korábban vagy kap jelenleg. Ezek a gyógyszerek (vagy bármilyen más antraciklin) károsíthatják a szívizmot, és fokozhatják az Ontruzant által kiváltott szívproblémák kockázatát.
- légszomja van, különösen ha jelenleg taxánt kap. Az Ontruzant légzési nehézséget okozhat, különösen, amikor először adják. Ez súlyosabb lehet, ha már eleve volt légszomja. Azoknál a betegeknél, akik már a kezelés előtt súlyos légzési nehézségekkel küzdöttek, nagyon ritkán halál is előfordult az Ontruzant adásakor.
- korábban kapott már bármilyen más kezelést daganatos betegség miatt.

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

Gyermekek és serdülők

Az Ontruzant alkalmazása 18 éves kor alatt nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és az Ontruzant

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 az Ontruzant kiürül a szervezetéből. Ezért tájékoztatnia kell kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az Ontruzant-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.
- Az Ontruzant-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően még legalább 7 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia.
- Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a terhesség alatt alkalmazott Ontruzant-kezelés előnyeiről és kockázatairól. Ontruzant-tal kezelt terhes nőknél ritka esetekben a fejlődő gyermeket méhen belül körülvevő folyadék (magzatvíz) mennyiségének csökkenését figyelték meg. Ez az állapot káros

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

Szoptatás

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

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Ontruzant 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.

Nátrium

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

3. Hogyan kell alkalmaznia az Ontruzant-ot?

A kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosa meg fogja határozni daganatának HER2-szintjét. Csak azok a betegek kapnak Ontruzant-kezelést, akiknek magas a HER2-szintje. Az Ontruzant-ot csak orvos vagy gondozást végző egészségügyi szakember adhatja be. A kezelőorvos olyan adagot és kezelési gyakoriságot fog előírni, amely az Ön számára megfelelő. Az Ontruzant adagja az Ön testtömegétől függ.

Az Ontruzantot infúzió formájában, egy gyűjtőérbe (vénába) adják be (intravénás cseppinfúzió). Az intravénás Ontruzant-ot nem szabad bőr alá adni, kizárólag intravénás infúzió formájában alkalmazható.

Az első adagot 90 perc alatt adják be, és ezalatt egy egészségügyi szakember megfigyelés alatt tartja Önt arra az esetre, ha bármilyen mellékhatás jelentkezne (lásd 2. pont: „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Amennyiben az első adagot jól tűri, a következő adagokat 30 perc alatt is be lehet adni. Az adandó infúziók száma attól függ, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre. Kezelőorvosa meg fogja ezt beszélni Önnel.

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

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

Ha idő előtt abbahagyja az Ontruzant alkalmazását

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

7 hónapba is beletelhet, mire az Ontruzant kiürül a szervezetéből. Kezelőorvosa ezért dönthet úgy, hogy folytatni kell a szívműködés 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 az Ontruzant is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Néhány mellékhatás súlyos lehet, és kórházi kezelést igényelhet.

Az Ontruzant infúzió során hidegrázás, láz és más, influenzaszerű tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek nagyon gyakoriak (10 betegből több mint 1 beteget érinthet). Az infúzióval kapcsolatos további mellékhatások: hányinger, 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 megduzzadása, 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 („cseppinfúzió” a vénába) alkalmával és az infúzió megkezdése utáni első néhány óra alatt jelentkeznek. Ezek a hatások általában átmenetiek. Az infúzió alatt és az első infúzió kezdetét követően legalább hat órán át, illetve a többi infúzió kezdete után két órán át egy egészségügyi szakemberben 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 forduljon kezelőorvosához. Néha a tünetek javulnak, majd később romlanak.

Súlyos mellékhatások

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

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

Kezelőorvosa 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 szövödmények 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 az Ontruzant-kezelés befejezése után, keresse fel kezelőorvosát, és tájékoztassa arról, hogy korábban Ontruzant-kezelést kapott.

A következőkben felsorolt mellékhatások bármikor jelentkezhetnek az Ontruzant-kezelés alatt, nem csak az infúzióval összefüggésben.

Az Ontruzant nagyon gyakori mellékhatásai (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- fertőzések;
- hasmenés;
- székrekedés;
- gyomorégés (diszpepszia);
- fáradtság;

- bőrkiütések;
- mellkasi fájdalom;
- hasi fájdalom;
- ízületi fájdalom;
- a vörösvértestek és a fehérvérsejtek (melyek a fertőzések leküzdésében segítenek) alacsony száma, ami néha lázzal jár;
- izomfájdalom;
- kötőhártya-gyulladás;
- könnyezés;
- orrvérzés;
- orrfolyás;
- hajhullás;
- remegés;
- hóhullám;
- szédülés;
- körömelváltozások;
- testsúlycsökkenés;
- étvágytalanság;
- álmatlanság (inszomnia);
- megváltozott ízérzés;
- alacsony vérlemezkeszám;
- véraláfutás;
- a kéz- és lábujjak zsibbadása vagy bizsergése, amely esetenként az egész végtagra kiterjedhet
- vörösség, duzzanat vagy sebek a szájban és/vagy torokban;
- a kéz- és/vagy lábfej fájdalma, feldagadása, kipirosodása vagy bizsergése;
- légszomj;
- fejfájás;
- köhögés;
- hányás;
- hányinger.

Az Ontruzant gyakori mellékhatásai (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • allergiás reakciók; • torokfertőzések; • a húgyhólyag-fertőzés, valamint a bőr fertőzései; • emlőgyulladás; • májgyulladás; • vesebetegségek; • fokozott izomtónus vagy izomfeszülés; • kar- és/vagy láb fájdalom; • viszkető bőrkiütés; • álmoság; • aranyeres csomók; • viszketés; • lábszárgörccsök; | <ul style="list-style-type: none"> • szájszárazság, bőrszárazság; • szemszárazság; • verejtékezés; • gyengeségérzés és rossz közérzet; • szorongás; • depresszió; • asztma; • a tüdők fertőzése; • tüdőbetegségek; • hátfájás; • nyakfájás; • csontfájdalom; • faggyúmirigy-gyulladás (akne). |
|---|--|

Az Ontruzant nem gyakori mellékhatásai (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Az Ontruzant ritka mellékhatásai (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- sárgaság (a bőr vagy a szem sárgás elszíneződése);
- anafilaxiás reakciók.

Az Ontruzant alkalmazása kapcsán jelentett további mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- kóros vagy károsodott véralvadás;
- magas káliumszint;
- vizenyő vagy vérzés a szemfenéken;
- sokk;
- szívritmuszavar;
- nehézlégzés;
- légzési elégtelenség;
- heveny folyadékgyülem a tüdőben;
- a légutak heveny beszűkülése;
- kórosan alacsony oxigénszint a vérben;
- vízszintesen fekvő helyzetben jelentkező nehézlégzés;
- májkárosodás;
- az arc, ajkak és torok feldagadása;
- veseelégtelenség.

Terhesség alatt:

- 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 mellékhatások némelyikét alapbetegsége, a daganat okozhatja. Ha az Ontruzant-ot kemoterápiával együtt kapja, a mellékhatások részben a kemoterápia következményei is lehetnek.

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ontruzant-ot tárolni?

A Ontruzant-ot az egészségügyi szakemberek fogják tárolni a kórházban vagy az egészségügyi intézményben.

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.
- A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- A bontatlan injekciós üveget hűtőszekrényben (2°C – 8°C) kell tárolni.
- Az elkészített oldat nem fagyasztható.
- Az infúziós oldatot a hígítás után azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolásért és az alkalmazott tárolási körülményekért a felhasználó a felelős és 2°C – 8°C közötti hőmérsékleten tárolva ez általában nem lehet hosszabb, mint 24 óra.

- Ne alkalmazza az Ontruzant-ot, ha beadás előtt bármilyen szilárd részecskét, illetve elszíneződést észlel az oldatban.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ontruzant?

- A készítmény hatóanyaga a trasztuzumab. Egy injekciós üveg
 - 150 mg trasztuzumabot tartalmaz, amelyet 7,2 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani, vagy
 - 420 mg trasztuzumabot tartalmaz, amelyet 20 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani.
- A kapott oldat körülbelül 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők az L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, α,α -trehalóz-dihidrát, poliszorbát 20.

Milyen az Ontruzant külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Ontruzant por intravénás oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, ami egy gumidugóval ellátott, üvegből készült injekciós üvegben van, amely 150 mg vagy 420 mg trasztuzumabot tartalmaz. A por fehér-halványsárga granulátum. 1 db port tartalmazó injekciós üveg dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Hollandia

Gyártó

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Hollandia

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

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. - клон България
Тел.: +359 2 806 3030
dpoc.bulgaria@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: + 370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.

Tel.: +420 233 010 300

dpoc.czech@organon.com

Danmark

Organon Denmark ApS

Tlf: + 45 44 84 68 00

info.denmark@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH

Tel: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)

dpoc.germany@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO

Tel: +372 66 61 300

dpoc.estonia@organon.com

Ελλάδα

BIANEE A.E

Τηλ: +30 210 80091 11

Mailbox@vianex.gr

España

Organon Salud, S.L.

Tel: +34 91 591 12 79

France

Organon France

Tél: + 33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.

Tel: + 385 1 638 4530

dpoc.croatia@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited

Tel: +353 15828260

medinfo.ROI@organon.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

Organon Italia S.r.l.

Tel: +39 06 90259059

dpoc.italy@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.

Tel.: +36 1 766 1963

dpoc.hungary@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch

Tel.: +356 22778116

dpoc.cyprus@organon.com

Nederland

N.V. Organon

Tel.: 00800 66550123 (+32 2 2418100)

dpoc.benelux@organon.com

Norge

Organon Norway AS

Tlf: +47 24 14 56 60

info.norway@organon.com

Österreich

Organon Healthcare GmbH

Tel: +49 (0) 89 2040022 10

dpoc.austria@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 105 50 01

organonpolska@organon.com

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: +351 218705500

geral_pt@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.

Tel: + 40 21 527 29 90

dpoc.romania@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana

Tel: + 386 1 300 10 80

dpoc.slovenia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.

Tel: +421 2 44 88 98 88

dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520

dpoc.finland@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Τηλ.: +357 22866730
dpoc.cyprus@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."
pārstāvniecība
Tel: + 371 66968876
dpoc.latvia@organon.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

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

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak

Az Ontruzant 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 Ontruzant (trasztuzumab), nem pedig egyéb, trasztuzumab-tartalmú készítmény (például trasztuzumab-emptanin vagy trasztuzumab-deruxtekán).

A gyógyszert mindig lezárva, az eredeti csomagolásában tárolja, 2°C – 8°C-on hűtve.

Megfelelő aszeptikus körülményeket kell biztosítani az elkészítési és a hígítási folyamatokhoz. Gondoskodni kell az elkészített oldat sterilizálásának biztosításáról. Mivel a készítmény nem tartalmaz semmiféle antimikrobás tartósítószeret vagy bakteriosztatikus anyagot, az aszeptikus körülményeket be kell tartani.

Az aszeptikus körülmények között a steril, injekcióhoz való vízzel (ez nincs mellékelve a csomagolásban) elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása 2°C – 8°C közötti hőmérsékleten tárolva 7 napon át igazolt, fagyasztani nem szabad.

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

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot és az Ontruzant infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejéért és az alkalmazott tárolási körülményekért a felhasználó felelős, és 2°C és 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.

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.

Ontruzant 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A 150 mg-os Ontruzant-ot tartalmazó injekciós üveg tartalmát injekciós üvegenként 7,2 ml injekcióhoz való vízzel (nincs mellékelve) kell feloldani. Más oldószer nem használható a koncentrátum elkészítéséhez. Így 7,4 ml, körülbelül 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmazó egyszeri alkalmazásra való oldat keletkezik. 4%-nyi térfogat rámerés biztosítja, hogy a jelzett 150 mg-os adag minden injekciós üvegből felszívható legyen.

Ontruzant 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A 420 mg-os Ontruzant-ot tartalmazó injekciós üveg tartalmát injekciós üvegenként 20 ml injekcióhoz való vízzel (nincs mellékelve) kell feloldani. Más oldószer nem használható a koncentrátum elkészítéséhez. Így 21 ml, körülbelül 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmazó egyszeri alkalmazásra való

oldat keletkezik. 5%-nyi térfogat rámerés biztosítja, hogy a jelzett 420 mg-os adag minden injekciós üvegből felszívható legyen.

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

Aszeptikus körülmények között történő feloldási utasítás

A Ontruzant-tal a feloldás során óvatosan kell bánni. A feloldás során túlzott habzás előidézése vagy az elkészített Ontruzant oldat rázása problémákat okozhat az Ontruzant megfelelő mennyiségének injekciós üvegből történő felszívásakor.

- Steril fecskendővel a megfelelő mennyiségű (a fenti megjegyzés szerint), injekcióhoz való vizet kell lassan a liofilizált Ontruzant-ot tartalmazó injekciós üvegbe juttatni, úgy, hogy a vízszög a liofilizált porpogácsára irányuljon.
- Az injekciós üveget enyhén forgatni kell az oldódás elősegítésére. **NEM SZABAD RÁZNI!**

Feloldáskor a készítmény enyhe habzása nem szokatlan. Az injekciós üveget körülbelül 5 percig állni kell hagyni. A feloldott Ontruzant színtelen vagy halványsárga átlátszó oldat, melynek látható részecskéktől lényegében mentesnek kell lennie.

Az elkészített oldat aszeptikus körülmények között történő hígítási utasításai

A szükséges oldat térfogatának meghatározása:

- a trasztuzumab 4 mg/ttkg-os telítő dózisának vagy a további, heti 2 mg/ttkg-os dózisának beadásához:

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

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

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

A megfelelő mennyiségű oldatot egy steril tű és fecskendő alkalmazásával fel kell szívni az injekciós üvegből, és 250 ml 0,9%-os nátrium-klorid oldatot tartalmazó polivinilklorid, polietilén vagy polipropilén infúziós zsákba kell adagolni. Glükóz tartalmú oldat nem használható. A zsákot óvatosan át kell fordítani, hogy az oldat elkeveredjen, de a habzást elkerüljük. A parenterális oldatokat beadás előtt meg kell nézni, hogy vannak-e benne látható részecskék, vagy elszíneződött-e.