

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Trazimera 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Egy injekciós üveg 150 mg trasztuzumabot tartalmaz, amely egy emlőssejt- (kínaihörcsög-ovarium) szuszpenzió tenyészetben előállított, kromatográfiával (köztük specifikus vírusinaktiválási és -eltávolítási eljárásokkal) tisztított humanizált IgG1 monoklonális antitest.

Trazimera 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Egy injekciós üveg 420 mg trasztuzumabot tartalmaz, amely egy emlőssejt- (kínaihörcsög-ovarium) szuszpenzió tenyészetben előállított, kromatográfiával (köztük specifikus vírusinaktiválási és -eltávolítási eljárásokkal) tisztított humanizált IgG1 monoklonális antitest.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Fehér liofilizált por vagy porpogácsa.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőkarcinóma

Metasztatikus emlőkarcinóma

A Trazimera HER2-pozitív metastatikus emlőkarcinómában (metastatic breast cancer, MBC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott:

- monoterápia formájában olyan betegek kezelésére, akik metastatikus betegségük miatt már legalább 2 kemoterápiás kezelésben részesültek. A 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 az adott betegeknél ezek a kezelések nem alkalmazhatók.
- paklitaxellel kombinálva olyan betegek kezelésére, akik nem kaptak kemoterápiát metastatikus betegségük kezelésére és nem kezelhetők antraciklinnel.
- docetaxellel kombinálva olyan betegek kezelésére, akik nem kaptak kemoterápiát metastatikus betegségük kezelésére.
- aromatazinhibitorral kombinálva olyan hormonreceptor-pozitív, metastatikus

emlőkarcinómában szenvedő, posztmenopauzás betegek kezelésére, akik trastuzumab-kezelésben korábban nem részesültek.

Korai emlőkarcinóma

A Trazimera korai emlőkarcinómában (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 trastuzumab-kezelés követ, lokálisan előrehaladott betegség (beleértve a gyulladással járó betegséget is) vagy 2 cm-nél nagyobb átmérőjű tumor esetén (lásd 4.4 és 5.1 pont).

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

Metasztatikus gyomorkarcinóma

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

A Trazimera csak olyan, metasztatikus gyomorkarcinómában (metastatic gastric cancer, MGC) szenvedő betegeknek adható, akiknek a tumora fokozott HER2-expressziót mutat, amely meghatározás szerint IHC 2+ intenzitást és megerősítő SISH vagy FISH eredményt, vagy IHC 3+ 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). A Trazimera-kezelést csak olyan orvos kezdi meg, aki jártas a citotoxikus kemoterápia alkalmazásában (lásd 4.4 pont), és a készítményt csak egészségügyi szakember adhatja be.

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

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

Adagolás

Metasztatikus emlőkarcinóma

Háromhetente történő adagolás

Az ajánlott kezdő telítő adag 8 mg/testtömegkilogramm (ttkg). Az ajánlott fenntartó adag 6 mg/ttkg

háromhetente ismételve, három héttel a telítő adag után elkezdve.

Hetente történő adagolás

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

Alkalmazás paklitaxellel vagy docetaxellel kombinálva

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

Alkalmazás aromatázinhibitorral kombinálva

A pivotális vizsgálatban (BO16216) az 1. naptól adták a trasztuzumabot és az anasztrozolt. Nem volt megkötés a trasztuzumab és az anasztrozol beadásának egymáshoz viszonyított időzítésére vonatkozóan (az adagra vonatkozóan lásd az anasztrozol vagy más aromatázinhibitorok alkalmazási előírását).

Korai emlőkarcinóma

Háromhetente és hetente történő adagolás

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

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

A kemoterápiás kombinációs adagolást lásd az 5.1 pontban.

Metasztatikus gyomorkarcinóma

Háromhetente történő adagolás

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

Emlőkarcinóma és gyomorkarcinóma

A kezelés időtartama

Az MBC-ben vagy MGC-ben szenvedő betegeket a betegség progressziójáig kell Trazimera-val kezelni. Az EBC-ben szenvedő betegeket 1 évig vagy a betegség kiújulásáig kell Trazimera-val 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 trasztuzumab 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 aromatázinhibitorok dóziscsökkentésével vagy dózishalasztásával kapcsolatos információkat lásd a készítmények alkalmazási előírásában.

Ha a balkamrai ejekciós frakció (left ventricular ejection fraction, LVEF) százalékos értéke a kiindulási értékhez képest 10 vagy annál több 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 a Trazimera-kezelés abbahagyása, kivéve, ha az adott beteg esetében a várható előny nagyobb, mint a további kezelés kockázata. Minden ilyen beteget kardiológiai szakvizsgálatra kell beutalni, és állapotukat rendszeresen ellenőrizni kell.

Kihagyott adagok

Ha egy betegnél a Trazimera-adag beadása legfeljebb egy hetet késett, a szokásos fenntartó adagját (hetente történő adagolásnál 2 mg/ttkg; háromhetente történő adagolásnál 6 mg/ttkg) kell beadni a lehető legrövidebb időn belül. A betegnek nem szabad a következő tervezett ciklusig várnia. 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 a Trazimera-adag beadása, újra a Trazimera telítő adagját kell beadni körülbelül 90 perc alatt (hetente történő adagolásnál 4 mg/ttkg; háromhetente történő adagolásnál 8 mg/ttkg), amint lehetséges. A további fenntartó Trazimera-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 betegcsoportok

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

A Trazimera-nak gyermekek és serdülők esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

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

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

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

4.3 Ellenjavallatok

- Trasztuzumabbal, egér eredetű fehérjékkel vagy a 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 gyógyszerek könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

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

Jelenleg nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati adatok olyan betegek ismételt kezelésével kapcsolatban, akik korábban adjuváns trastuzumab-kezelésben részesültek.

Szív működési zavar

Általános szempontok

A Trazimera-val 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 kardiális kockázatú, például magas vérnyomásban, dokumentált koszorúér-betegségben, CHF-ben szenvedő, 55%-nál alacsonyabb LVEF értékkel rendelkező vagy idősebb betegek kezelésekor.

Minden betegnél, akiknél Trazimera-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 elektrokardiogramot (EKG), az echokardiográfiás és/vagy a MUGA (multiple gated acquisition) vagy mágneses rezonancia vizsgálatot. A folyamatos ellenőrzéssel kiszűrhetők azok a betegek, akiknél szív működési zavar alakul ki. A szív működés vizsgálatát – a kezelés megkezdésekor végzett vizsgálattal megegyező módon – a kezelés során háromhavonta, majd a kezelés befejezése után hathavonta kell megismételni, a Trazimera utolsó adagjától számított 24 hónapon keresztül. Gondos kockázat-előny elemzést kell végezni, mielőtt a Trazimera-kezelés megkezdése mellett döntenek.

Az összes rendelkezésre álló adat populációs farmakokinetikai elemzése alapján a trastuzumab még 7 hónappal a 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, akiknél a kezelés megkezdése előtti szűrővizsgálatok alapján kardiovaszkuláris 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, akiknél szív működési zavar alakul ki. Azoknál a betegeknél, akiknél 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 vagy annál több 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 Trazimera-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 szív működési zavar alakult ki, a CHF-ben alkalmazott szokásos gyógyszeres kezelés hatására – amely egy angiotenzin- (ACE) gátlóból

vagy angiotenzinreceptor-blokkolóból (ARB) és béta-blokkolóból állt – javulást mutatott. A legtöbb olyan beteg, akinek kardiális tünetei voltak és a trasztuzumab-kezelésből igazoltan klinikai előnye származott, a kezelést további klinikai kardiális események kialakulása nélkül folytatta.

Metasztatikus emlőkarcinóma

A Trazimera és az antraciklinek nem adhatók egyidejűleg kombinációban az MBC kezelése során.

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

Korai emlőkarcinóma

EBC-ben szenvedő betegeknél a szív működés vizsgálatát – a kezelés megkezdésekor végzett vizsgálattal megegyező módon – a kezelés során háromhavonta, majd a kezelés befejezése után hathavonta kell megismételni, a Trazimera utolsó adagjától számított 24 hónapon keresztül. Azoknál a betegeknél, akik antraciklint tartalmazó kemoterápiát kapnak, további ellenőrzés javasolt, amelyet évente kell elvégezni az utolsó Trazimera adagtól számított 5 éven át, illetve még tovább, amennyiben az LVEF folyamatos csökkenése figyelhető meg.

Azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében myocardialis infarctus (MI), gyógyszeres kezelést igénylő angina pectoris szerepel, illetve akiknek a vizsgálatba történő beválasztásakor vagy azt megelőzően pangásos szívelégtelenségük (NYHA II–IV. stádium), 55%-nál alacsonyabb LVEF-értékük, más típusú cardiomyopathiájuk, gyógyszeres kezelést igénylő szívritmuszavaruk, klinikailag jelentős szívbillentyű-betegségük, nem megfelelően beállított magas vérnyomásuk (szokásos gyógyszeres kezeléssel megfelelően beállított hypertonia esetén beválasztható) és hemodinamikai eltérést okozó pericardialis folyadékgyülemük volt, kizárták a trasztuzumab EBC-ben végzett adjuváns és neoadjuváns pivotális vizsgálataiból, ezért a kezelés ilyen betegeknél nem ajánlható.

Adjuváns kezelés

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

EBC-ben szenvedő betegeknél a tünetekkel járó és a tünetmentes kardiális események nagyobb gyakoriságát figyelték meg, amikor a trasztuzumabot 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 trasztuzumabot taxánokkal egyidejűleg alkalmazták, mint amikor a taxánokat követően adagolták. Az alkalmazott sémától függetlenül a legtöbb, tünetekkel járó kardiális esemény az első 18 hónapon belül fordult elő. A három elvégzett pivotális vizsgálat egyikében, amelyben 5,5 éves medián időtartamú utánkövetés adatai álltak rendelkezésre (BCIRG006), a tünetekkel járó kardiális vagy LVEF események kumulatív arányának folyamatos növekedését (legfeljebb 2,37%-ig) figyelték meg azoknál a betegeknél, akiket egyidejűleg adott trasztuzumabbal és taxánnal kezeltek antraciklin terápiát követően, szemben a két komparátor-karon (antraciklin plusz ciklofoszfamid, majd taxán, illetve taxán, karboplatin és trasztuzumab) tapasztalt körülbelül 1%-os aránnyal.

A négy nagy adjuváns vizsgálatban a kardiális 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 dóziséval, valamint a 25 kg/m²-t meghaladó testtömegindexszel (BMI).

Neoadjuváns–adjuváns kezelés

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

Amennyiben a beteg neoadjuváns kezelésként alacsony dózisu antraciklinekből és Trazimera-ból 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 trastuzumab és alacsony dózisu antraciklin-protokollok egyidejű alkalmazásáról jelenleg két vizsgálatra (MO16432 és BO22227) korlátozódnak a tapasztalatok.

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

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

A BO22227 pivotális vizsgálatban, melyben a trastuzumabot 4 ciklus epirubicin tartalmú (kumulatív adag 300 mg/m²) neoadjuváns kemoterápiával együtt adagolták, 70 hónapot meghaladó medián követési időnél a szívelégtelenség/pangásos szívelégtelenség incidenciája 0,3% volt az intravénás trastuzumab karon.

65 évesnél idősebb betegekre vonatkozóan korlátozott a klinikai tapasztalat.

Infúziós reakciók és túlérzékenység

A trastuzumab infúzió következtében fellépő súlyos infúziós reakciókat jelentettek, amelyek közé a következők tartoztak: dyspnoe, hypotonia, sípoló légzés, hypertonia, bronchospasmus, supraventricularis tachyarrhythmia, csökkent oxigénszaturáció, anafilaxia, respiratorikus distressz, urticaria és angioödéma (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 trastuzumab infúziókat. A súlyos reakciókat sikeresen kezelték szupportív terápiával, például oxigénnel, béta-agonistákkal és kortikoszteroidokkal. Ritka esetben e reakciók klinikai lefolyása halállal 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 trastuzumabbal 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 pulmonalis tünetek jelentkezését több mint 6 órával a trastuzumab 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 intersticiális tüdőbetegség eseteiről, köztük tüdőinfiltrátumok, akut respiratorikus distressz-szindróma, pneumonia, pneumonitis, pleurális folyadékgyülem, respiratorikus distressz, akut

pulmonalis oedema és légzési elégtelenség fellépéséről is beszámoltak. Az intersticiális tüdőbetegséggel összefüggő kockázati tényezők közé tartoznak a korábban vagy egyidejűleg alkalmazott egyéb daganatellenes kezelések, amelyekről ismert, hogy összefüggésben állnak az intersticiális tüdőbetegséggel, például taxánok, gemcitabin, vinorelbin és radioterápia. Ezek az események az infúziós reakció részeként is felléphetnek, de késve is jelentkehetnek. 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 trasztuzumabbal kezelni (lásd 4.3 pont). Óvatosan kell eljárni pneumonitis esetén, különösen azoknál a betegeknél, akik egyidejű taxán-kezelésben részesülnek.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

A trasztuzumab hatása más daganatellenes szerek farmakokinetikájára

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-alfa-hidroxi-paklitaxel [POH] és a doxorubicinol [DOL]) expozícióját nem befolyásolta a trasztuzumab jelenléte (intravénásan adott 8 mg/ttkg, illetve 4 mg/ttkg telítő dózist követően 6 mg/ttkg háromhetente egyszer, illetve 2 mg/ttkg hetente egyszer intravénásan). A trasztuzumab 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 trasztuzumab- (intravénásan adott 4 mg/ttkg telítő dózis, majd heti 2 mg/ttkg intravénásan) és docetaxel-kezelés (60 mg/m² intravénásan) JP16003 számú, egykarú vizsgálatából származó adatok szerint a trasztuzumab egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a docetaxel egyszeri dózisének farmakokinetikáját. A JP19959 vizsgálat a BO18255 (ToGa) vizsgálat alvizsgálata volt, amelyben a trasztuzumabbal kombinációban, illetve anélkül adott kapecitabin és ciszplatin farmakokinetikáját vizsgálták előrehaladott gyomorkarcinómában szenvedő japán férfi- és nőbetegeknél. Ezen alvizsgálat eredményei szerint a kapecitabin bioaktív metabolitjainak (pl. 5-FU) expozícióját nem befolyásolta a ciszplatin vagy a ciszplatin-trasztuzumab kombináció egyidejű alkalmazása. Magának a kapecitabinnak azonban megemelkedett a koncentrációja és megnövekedett a felezési ideje, ha trasztuzumabbal kombinációban alkalmazták. Az adatok arra is utalnak, hogy a ciszplatin farmakokinetikáját nem befolyásolja a kapecitabin vagy a kapecitabin-trasztuzumab kombináció egyidejű alkalmazása.

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

Daganatellenes szerek hatása a trasztuzumab farmakokinetikájára

A trasztuzumab monoterápiát (intravénásan 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 trasztuzumab farmakokinetikájára.

A trasztuzumabbal és paklitaxellel egyidejűleg kezelt betegeknél végzett két II. fázisú (BO15935 és M77004) és egy III. fázisú (H0648g) vizsgálatból származó farmakokinetikai eredményeket összehasonlították két olyan II. fázisú vizsgálat (W016229 és MO16982) farmakokinetikai eredményeivel, amelyekben HER2-pozitív MBC-ben szenvedő nőbetegek trasztuzumab monoterápiában részesültek. Az egyéni, illetve az átlagos legalacsonyabb trasztuzumab-

koncentrációk vizsgálatonként és vizsgálatokon belül is változóak voltak, azonban a paklitaxel egyidejű alkalmazásának nem volt egyértelmű hatása a trasztuzumab farmakokinetikájára. Amikor a trasztuzumab M77004 vizsgálatból – amelyben HER2-pozitív MBC-ben szenvedő nőket kezeltek egyidejűleg alkalmazott trasztuzumabbal, paklitaxellel és doxorubicinnel – származó farmakokinetikai adatait összehasonlították azokból a vizsgálatokból származó trasztuzumab farmakokinetikai adataival, amelyekben a trasztuzumabot monoterápia formájában (H0649g) vagy antraciklin-ciklofoszfamid kombinációval vagy paklitaxellel együtt (H0648g) adták, azt tapasztalták, hogy a doxorubicin és a paklitaxel nem befolyásolja a trasztuzumab farmakokinetikáját.

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

Az egyidejűleg alkalmazott anasztrozol nem befolyásolta a trasztuzumab farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás

A fogamzóképes nők figyelmét fel kell hívni arra, hogy a Trazimera-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 trasztuzumab) 25-szöröséig terjedő adagok mellett nem észleltek fertilitási zavart vagy magzatkárosodást. Megfigyelték, hogy a trasztuzumab a magzatfejlődés korai (20–50. gesztációs nap) és késői (120–150. gesztációs nap) szakaszában átjut a placentába. Nem ismert, hogy a trasztuzumab befolyásolja-e a reprodukciós kapacitást. Mivel az állatokon végzett reprodukciós vizsgálatok nem mindig vonatkoztathatók emberre, a trasztuzumab terhesség alatti alkalmazása kerülendő, kivéve, ha az anyánál várható lehetséges előny meghaladja a lehetséges magzati kockázatot.

A forgalomba hozatalt követő időszakban oligohydramnióval társuló magzati renális fejlődési rendellenességek és/vagy funkciókárosodás eseteit jelentették trasztuzumab-kezelésben részesülő terhes nőknél, amelyek közül néhány a magzat halálos kimenetelű pulmonalis hypoplasiájával társult. Azokat a nőket, akik teherbe estek, tájékoztatni kell a magzat károsodásának lehetőségéről. Ha terhes nőt trasztuzumabbal kezelnek, illetve, ha egy beteg teherbe esik a trasztuzumab-kezelés alatt vagy az utolsó trasztuzumab-adag beadását követő 7 hónapon belül, a beteg multidiszciplináris orvoscsoporthoz történő, szoros monitorozása ajánlatos.

Szoptatás

Egy jávai makákó majmokkal végzett vizsgálatban azt állapították meg, hogy – a trasztuzumab heti humán fenntartó adagjának (2 mg/ttkg-os intravénás trasztuzumab) 25-szörösét a terhesség 120. és 150. napja között alkalmazva – a trasztuzumab kiválasztódott az anyatejbe szülés után. A méhen belüli trasztuzumab-expozíció és a csecsemő majmok szérumájában a trasztuzumab jelenléte semmiféle nemkívánatos hatást nem gyakorolt növekedésükre és fejlődésükre születésüktől 1 hónapos korukig. Nem ismert, hogy a trasztuzumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel az IgG1 kiválasztódik a humán anyatejbe, és az esetleges veszélyek a csecsemőre nézve nem ismertek, a nőknek nem szabad szoptatniuk a Trazimera-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 Trazimera kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont). A Trazimera-val történő kezelés során szédülés és aluszékonyság fordulhat elő (lásd 4.8 pont). Azok a betegek, akik infúzió okozta tüneteket észlelnek (lásd 4.4 pont), a tünetek mérséklődéséig ne vezessenek, és ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A trasztuzumab 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 pulmonalis 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 gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokban a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

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

Minden felsorolt mellékhatás a pivotális klinikai vizsgálatokban megfigyelt legmagasabb százalékként szerint került feltüntetésre. Továbbá az 1. táblázat tartalmazza a forgalomba hozatal 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 parazita fertőzések	Fertőzés	Nagyon gyakori
	Nasopharyngitis	Nagyon gyakori
	Neutropeniás sepsis	Gyakori
	Cystitis	Gyakori
	Influenza	Gyakori
	Sinusitis	Gyakori
	Bőrfertőzés	Gyakori
	Rhinitis	Gyakori
	Felső légúti fertőzés	Gyakori
	Húgyúti fertőzés	Gyakori
	Pharyngitis	Gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Malignus neoplasia progressziója	Nem ismert
	Neoplasia progressziója	Nem ismert
Vérképzőszervi és	Lázás neutropenia	Nagyon gyakori

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia	Nagyon gyakori
	Neutropenia	Nagyon gyakori
	Csökkent fehérvérsejtszám/leukopenia	Nagyon gyakori
	Thrombocytopenia	Nagyon gyakori
	Hypoprothrombinaemia	Nem ismert
	Immun thrombocytopenia	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység	Gyakori
	⁺ Anafilaxiás reakció	Ritka
	⁺ Anafilaxiás sokk	Ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Testtömegcsökkenés/testtömegvesztés	Nagyon gyakori
	Étvágytalanság	Nagyon gyakori
	Tumorlízis-szindróma	Nem ismert
	Hyperkalaemia	Nem ismert
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	Nagyon gyakori
	Szorongás	Gyakori
	Depresszió	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	¹ Tremor	Nagyon gyakori
	Szédülés	Nagyon gyakori
	Fejfájás	Nagyon gyakori
	Paraesthesia	Nagyon gyakori
	Ízérzés zavara	Nagyon gyakori
	Peripheriás neuropathia	Gyakori
	Hypertonia	Gyakori
	Aluszékonyság	Gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Conjunctivitis	Nagyon gyakori
	Fokozott könnytermelés	Nagyon gyakori
	Száraz szem	Gyakori
	Papillaödema	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 Cardialis 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	Hóhullámok	Nagyon gyakori
	⁺¹ Hypotensio	Gyakori
	Vasodilatatio	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	⁺ Dyspnoe	Nagyon gyakori
	Köhögés	Nagyon gyakori
	Epistaxis	Nagyon gyakori
	Rhinorrhoea	Nagyon gyakori
	⁺ Pneumonia	Gyakori
	Asztma	Gyakori

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
	Tüdőbetegség	Gyakori
	+Pleurális folyadékgyülem	Gyakori
	+ ¹ Sípoló légzés	Nem gyakori
	Pneumonitis	Nem gyakori
	+Pulmonalis fibrosis	Nem ismert
	+Respiratorikus distressz	Nem ismert
	+Légzési elégtelenség	Nem ismert
	+Tüdőinfiltrátum	Nem ismert
	+Akut tüdőödéma	Nem ismert
	+Akut respiratorikus 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	Hepatocelluláris károsodás	Gyakori
	Hepatitis	Gyakori
	Nyomásérzékeny máj	Gyakori
	Sárgaság	Ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Erythema	Nagyon gyakori
	Kiütés	Nagyon gyakori
	¹ Arcduzzanat	Nagyon gyakori
	Alopecia	Nagyon gyakori
	Körömelváltozás	Nagyon gyakori
	Palmoplantaris erythrodysaesthesia szindróma	Nagyon gyakori
	Acne	Gyakori
	Száraz bőr	Gyakori
	Ecchymosis	Gyakori
	Hyperhidrosis	Gyakori
	Maculopapularis kiütés	Gyakori
	Viszketés	Gyakori
	Onychoclasia	Gyakori
	Dermatitis	Gyakori
	Urticaria	Nem gyakori
Angioödéma	Nem ismert	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia	Nagyon gyakori
	¹ Izomfeszülés	Nagyon gyakori
	Myalgia	Nagyon gyakori
	Arthritis	Gyakori
	Hátfájás	Gyakori

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
	Csontfájdalom	Gyakori
	Izomgörcsök	Gyakori
	Nyakfájás	Gyakori
	Végtagfájdalom	Gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Vese rendellenesség	Gyakori
	Membranosus glomerulonephritis	Nem ismert
	Glomerulonephropathia	Nem ismert
	Veseelégtelenség	Nem ismert
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek	Oligohydramnion	Nem ismert
	Renalis hypoplasia	Nem ismert
	Pulmonalis hypoplasia	Nem ismert
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Emlőgyulladás/mastitis	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia	Nagyon gyakori
	Mellkasi fájdalom	Nagyon gyakori
	Hidegrázás	Nagyon gyakori
	Kimerültség	Nagyon gyakori
	Influenzaszerű tünetek	Nagyon gyakori
	Infúzió okozta reakció	Nagyon gyakori
	Fájdalom	Nagyon gyakori
	Pyrexia	Nagyon gyakori
	Nyálkahártya-gyulladás	Nagyon gyakori
	Perifériás ödéma	Nagyon gyakori
	Rossz közérzet	Gyakori
Ödéma	Gyakori	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	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 taxánnal kombinálva észlelték

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Szív működési zavar

A pangásos szívelégtelenség (NYHA II–IV-es stádium) a trasztuzumab alkalmazásával járó gyakori mellékhatás, amelynek kapcsán halálos kimenetel is 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 betegeknél volt a legmagasabb, akik a trasztuzumabot taxánnal egyidejűleg kapták (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 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 metasztatikus 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 betegeknél 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, amelyben a szív működést prospektíven monitorozták, a tünetekkel járó CHF incidenciája 2,2% volt a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknél, szemben a csak docetaxellel kezelt betegeknél 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, respiratorikus distressz, bőrkiütés, 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 anafilaxiás reakció általában a trasztuzumab első vagy második infúziója alatt jelentkezhet (lásd 4.4 pont), köztük halálos kimenetelű esetek is előfordultak.

Elszigetelt esetekben megfigyeltek anafilaktoid 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, amelyek között halálos kimenetelű eset is előfordult. Ilyenek többek között, de nem kizárólagosan: tüdőinfiltrátumok, akut respiratorikus distressz-szindróma, pneumonia, pneumonitis, pleurális folyadékgyülem, respiratorikus distressz, akut pulmonalis oedema és légzési elégtelenség (lásd 4.4 pont).

Az EU kockázatkezelési tervben szereplő, kockázatminimalizálásra irányuló intézkedések részletei a Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések című pontban

(4.4 pont) található.

Immunogenitás

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

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

Nem állnak rendelkezésre a trasztuzumabra vonatkozó immunogenitási adatok gyomorkarcinómában.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

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

A trasztuzumab 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 mintákban.

Hatásmechanizmus

A trasztuzumab nagy affinitással és specificitással kötődik a HER2 extracelluláris domén egyik juxtamembrán régiójához, a IV. aldoménhez. A trasztuzumab kötődése a HER2-höz gátolja a ligandfüggetlen HER2 jelátvitelt, és megakadályozza extracelluláris doménjének proteolitikus hasítását, ami a HER2 egyik aktivációs mechanizmusa. Ennek eredményeképpen, a trasztuzumab 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, amelyek fokozott HER2-expressziót nem mutattak.

A fokozott HER2-expresszió vagy HER2-génamplifikáció kimutatása

A fokozott HER2-expresszió vagy HER2-génamplifikáció kimutatása emlőkarcinómában

A trastuzumab csak olyan betegeknek alkalmazható, akik tumora egy pontos és validált vizsgálati módszerrel meghatározva fokozott HER2-expressziót vagy HER2-génamplifikációt mutat. A fokozott HER2-expressziót fixált tumorblokkok 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. Trazimera-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 ICH festődési mintázatok értékeléséhez

Pontszám	A festődés jellege	A fokozott HER2-expresszió értékelése
0	Nem látható festődés vagy membránfestődés 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 kromoszómakontrollt 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 ötöt.

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 végezhetőek 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+ eredmények) fokozott HER2-expresszió megkülönböztetésére.

Fokozott HER2-expresszió vagy HER2 génamplifikáció kimutatása gyomorkarcinómában

A fokozott HER2-expresszió vagy HER2 génamplifikáció kimutatásához kizárólag pontos és validált

módszereket szabad alkalmazni. Első vizsgálati módszerként az IHC javasolt, illetve amennyiben a HER2 génamplifikációs státusz ismeretére is szükség van, akkor ezüstkiváláson alapuló *in situ* hibridizációt (silver-enhanced *in situ* hybridization, SISH) vagy FISH módszert kell alkalmazni. Ugyanakkor a SISH módszer a tumorhisztológia 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-fehérjeexpressziót 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 módszerösszehasonlító vizsgálatban (D008548 vizsgálat) a HER2 génamplifikáció kimutatására alkalmazott SISH és FISH módszerek nagyfokú konkordanciáját (> 95%) figyelték meg gyomorkarcinómás betegeknél.

A fokozott HER2-expressziót fixált tumorblokkok immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatával kell kimutatni; a HER2 génamplifikációt fixált tumorblokkokon 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 gyomorkarcinómában

Pontszám	Műtéti preparátum – a festődés jellege	Biopsziás minta – a festődés jellege	A fokozott HER2-expresszió értékelése
0	Nincs festődés vagy a tumorsejtek kevesebb mint 10%-ánál van membránfestődés	Nincs festődés, illetve nincs membránfestődés egyetlen tumorsejtben sem	Negatív
1+	A tumorsejtek legalább 10%-ánál halvány/alig észrevehető membránfestődés; a sejtek 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 laterális membránfestődés a tumorsejtek legalább 10%-ánál	Tumorsejt-csoportok enyhe-közepes erősségű körkörös, basolateralis vagy laterális membránfestődése a festődött tumorsejtek százalékos arányától függetlenül	Kérdéses
3+	Erős körkörös, basolateralis vagy laterális membránfestődés a tumorsejtek legalább 10%-ánál	Tumorsejt-csoportok erős, körkörös, basolateralis vagy laterális membránfestődése a festődött tumorsejtek százalékos arányától függetlenül	Pozitív

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Metasztatikus emlőkarcinóma

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

A trastuzumabot paklitaxellel vagy docetaxellel kombinálva is alkalmazták olyan betegeknél, akik metastatikus betegségük kezelésére előzőleg nem kaptak kemoterápiát. Azok a betegek, akiket korábban antraciklin alapú adjuváns kemoterápiával kezeltek, paklitaxelt (175 mg/m², 3 óra alatt infundálva) kaptak trastuzumabbal vagy anélkül. A docetaxel 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 paklitaxellel 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 egéredetű 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 metastatikus emlőkarcinómában

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

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

1. H0649g vizsgálat: IHC3+ 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 trasztuzumabot anasztrozollal kombinációban vizsgálták MBC elsővonalbeli kezelésére alkalmazva HER2-t fokozottan expresszáló, hormonreceptor (azaz ösztrogénreceptor [ER] és/vagy progesteronreceptor [PR]) pozitív, posztmenopauzás betegeknél. A progressziómentes túlélés időtartama kétszeresére nőtt a trasztuzumab-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 trasztuzumab tartalmú kezelésre állították át a betegség progressziója után.

Háromhetente történő adagolás metasztatikus emlőkarcinómában

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 háromhetente adagolva
2. MO16982 vizsgálat: 6 mg/ttkg-os telítő adag három hétig hetente, majd 6 mg/ttkg háromhetente 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 emlőkarcinóma (adjuváns kezelés)

A korai emlőkarcinóma a meghatározás szerint nem-metasztatikus, primer, invazív emlőkarcinómát jelent.

Az adjuváns kezelésként alkalmazott trasztuzumabot négy 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 emlőkarcinóma kritériumai a HERA-vizsgálatban a következőkre korlátozódtak: operábilis, primer, invazív emlő adenokarcinóma, pozitív hónalji nyirokcsomó státusszal vagy negatív hónalji nyirokcsomó státusszal, ha a tumor átmérője legalább 1 cm.

Az NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálatok összevont elemzésében az EBC kritériuma a magas kockázatú, operábilis emlőkarcinóma volt, definíció szerint: HER2-pozitív, pozitív hónalji nyirokcsomó státusszal vagy HER2-pozitív, negatív hónalji nyirokcsomó státusszal, de magas kockázatra utaló jellemzőkkel (tumorméret > 1 cm és ösztrogénreceptor 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, ösztrogénreceptor és progeszteronreceptor 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	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Eseményt mutató betegek száma				
- Eseményt nem mutató betegek	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
p-érték vs. obszerváció	< 0,0001		< 0,0001	
Relatív hazard vs. obszerváció	0,54		0,76	
Visszaesésmentes túlélés	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Eseményt mutató betegek száma				
- Eseményt nem mutató betegek	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	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- Eseményt mutató betegek száma				
- Eseményt nem mutató betegek	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)	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Eseményt mutató betegek száma				
- Eseményt nem mutató betegek	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
p-érték vs. obszerváció	0,24		0,0005	
Relatív hazard vs. obszerváció	0,75		0,76	

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

**Végső 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

trasztuzumab-kezelés vs. obszerváció összehasonlítása tekintetében előre meghatározott statisztikai küszöbértéket. 12 hónapos medián utánkövetési idő után a betegségmentes túlélés relatív házárda 0,54 volt (95%-os CI: 0,44, 0,67), ami a trasztuzumab-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 utánkövetési idő után került sor a végső elemzésre, ami azt mutatta, hogy az 1 éves trasztuzumab-kezelés a csak obszervációs gondozással összevetve 24%-os kockázatsökkenést eredményez (relatív házard = 0,76, 95%-os CI: 0,67, 0,86). Ez az 1 éves trasztuzumab-kezelésben részesülő csoportban a 8 éves betegségmentes túlélési arány 6,4 százalékponttal kedvezőbb értékében megnyilvánuló abszolút előnyként mutatkozik meg.

Ebben a végső elemzésben a trasztuzumab-kezelés 2 évre történő meghosszabbítása nem eredményezett további előnyöket az 1 éves kezeléshez képest [a betegségmentes túlélés relatív házárda a beválasztás szerinti populációban 2 éves kezelés vs. 1 éves kezelés esetén = 0,99 (95%-os CI: 0,87, 1,13), p-érték = 0,90, illetve a teljes túlélés relatív házárda = 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 nemkívánatos eseményt (20,4%), mint az 1 éves kezelési karon (16,3%).

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

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

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

A paklitaxelt trasztuzumabbal kombinálva az alábbiak szerint adagolták:

- vagy 80 mg/m² intravénás paklitaxel folyamatos intravénás infúzióban, hetente adva 12 héten keresztül
- vagy
- 175 mg/m² intravénás paklitaxel folyamatos intravénás infúzióban, háromhetente 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 utánkövetési 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 hazard vs. AC→P (95%-os CI) p-érték
Betegségmentes túlélés Eseményt mutató betegek	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Távoli kiújulás Eseményt mutató betegek	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Halál (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 betegéinél 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 frissítésekor 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 (rétegezett 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 (rétegezett 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, háromhetente adva 4 cikluson keresztül (az első docetaxel ciklusban a 2. napon, minden további ciklusban az 1. napon)

vagy

- 75 mg/m² intravénás docetaxel egy órás intravénás infúzióban háromhetente adva 6 cikluson keresztül (az első ciklusban a 2. napon, minden további ciklusban az 1. napon),

ezt követően:

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

A trasztuzumabot hetente adták a kemoterápiával együtt, ezt követően pedig háromhetente, 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 = konfidenciaintervallum

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

Paraméter	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Relatív hazard vs. AC→D (95%-os CI)
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 = konfidenciaintervallum

A BCIRG 006 vizsgálatban az elsődleges végpontra, a betegségmentes túlélésre vonatkozó relatív hazárd 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 teljesítményszáma 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 hazárd = 1,16, 95%-os CI [0,73; 1,83]; az AC→DH (AC→TH) kar versus AC→D kar esetében a relatív hazárd = 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, amelyben 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, amelyben 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 analízis DFS Relatív hazárd (95%-os CI) p-érték	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Hosszú távú utánkövetés hatásossági elemzése** DSF Relatív hazárd (95%-os CI) p-érték	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
A betegségmentes túlélés és a tünetekkel járó cardialis események <i>post hoc</i> feltáró elemzése Hosszú távú követés** Relatív hazárd (95%-os CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

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

*A betegségmentes túlélés (DFS) végső elemzésekor. A medián utánkövetés 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 utánkövetés 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 utánkövetés 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 (tartomány: 0,0–12,7) az AC→DH karon

Korai emlőkarcinóma (neoadjuváns–adjuváns kezelés)

Eddig nem állnak rendelkezésre olyan eredmények, amelyek 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, amelynek során a 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 háromhetente) 10 ciklus neoadjuváns kemoterápiával egyidejűleg adták az alábbiak szerint:

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

ezt követően

- 175 mg/m² paklitaxel háromhetente adva 4 cikluson keresztül,

ezt követően

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

majd a műtét után

- további adjuváns trastuzumab ciklusok (az 1 éves kezelés befejeződéséig).

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

12. táblázat: A MO16432 vizsgálat hatásossági eredményei

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

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

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

Metasztatikus gyomorkarcinóma

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

vizsgálat volt.

A kemoterápiát az alábbiak szerint alkalmazták:

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

A fentiek valamelyikét kombinálták a következővel:

- ciszplatin – 80 mg/m² háromhetente, 6 cikluson át, mindegyik ciklus 1. napján.

A BO18225 vizsgálat hatásossági eredményeit a 13. táblázat foglalja össze:

13. táblázat: A BO18225 vizsgálat hatásossági eredményei

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

FP + H: Fluoropirimidin/ciszplatin + trasztuzumab

FP: Fluoropirimidin/ciszplatin

^a esélyhányados

A vizsgálatba a gyomor vagy a gastroesophagealis junctio HER2-pozitív, inoperábilis, lokálisan előrehaladott vagy kiújult és/vagy metasztatikus adenokarcinómájában 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 alapterbetegséggel összefüggő okból következett be.

A *post hoc* alcsoportelemzések azt jelzik, hogy a kezelés kedvező hatásai a HER2 fehérjét nagyobb mennyiségben expresszáló tumorokra korlátozódtak (IHC 2+/FISH+ vagy IHC 3+). 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 hazárd 0,65 (95%-os CI: 0,51–0,83), a medián progressziómentes túlélés 5,5 vs. 7,6 hónap, relatív hazárd: 0,64 (95%-os CI 0,51–0,79) volt. A teljes túlélésre vonatkozó relatív hazárd 0,75 (95%-os CI: 0,51–1,11) volt az IHC 2+/FISH+ csoportban, illetve 0,58 (95%-os CI: 0,41–0,81) az IHC 3+/FISH+ csoportban.

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

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a

trasztuzumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlő- és gyomorkarcinómában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A trastuzumab farmakokinetikáját egy populációs farmakokinetikai modell elemzés során értékelték 1582 vizsgálati alany, köztük HER2-pozitív MBC-ben, EBC-ben és előrehaladott gyomorkarcinómában (AGC) vagy más típusú tumorban szenvedő betegek, illetve egészséges önkéntesek összesített adatai alapján, akiket 18, I., II. és III. fázisú vizsgálatban intravénás trastuzumabbal kezeltek. A centrális kompartmentből párhuzamos lineáris és nem lineáris eliminációt alapul véve egy kétkompartmentes modellel írták le a trastuzumab koncentráció-idő profilját. A nemlineáris elimináció következtében a teljes clearance a csökkenő koncentrációval nőtt. Ezért a trastuzumab 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 [V_c]) és a populációs becült 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 μ g/ml volt MBC-ben, EBC-ben és AGC-ben szenvedő betegek esetén. A centrális kompartment térfogata MBC-ben és EBC-ben szenvedő betegeknél 2,62 liter, 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-aminotranszferázt és az albumint azonosították, mint a trastuzumab-expozíciót statisztikailag szignifikáns mértékben befolyásoló kovariánsokat. Azonban e kovariánsok trastuzumab-expozícióra gyakorolt hatásának mértéke arra utal, hogy ezek a kovariánsok valószínűleg nincsenek klinikailag jelentős hatással a trastuzumab koncentrációjára.

A populációs becült 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 háromhetenkénti 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 becült PK-expozíció-értékek az 1. ciklusban (medián 5–95. percentilis között) az MBC-ben, EBC-ben és AGC-ben szenvedő, intravénás trastuzumab adagolási sémák szerint kezelt betegeknél

Adagolási séma	Primer tumor típusa	N	C_{min} (μ g/ml)	C_{max} (μ g/ml)	AUC 0-21nap (μ g.nap/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg háromhetente	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	$C_{\min, ss}^*$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{\max, ss}^{**}$ ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{ss, 0–21 nap} ($\mu\text{g}\cdot\text{nap/ml}$)	Dinamikus egyensúlyi állapot eléréséig eltelt idő ^{***} (hét)
8 mg/kg + 6 mg/kg háromhetente	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

*** a 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 trasztuzumab 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 háromhetente	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 trasztuzumab kiürülése

A trasztuzumab kiürülési idejét hetenkénti vagy háromhetenkénti 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 $\mu\text{g/ml}$ alatt van (körülbelül 3%-a a populációs becsült $C_{\min, ss}$ -értéknek vagy körülbelül 97%-os kiürülés).

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 a GOT/ASAT-szintek között. A shed antigén clearance-re gyakorolt hatása részben magyarázható a GOT/ASAT-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 trasztuzumab 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 trasztuzumab nem genotoxikus.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát
L-hisztidin
szacharóz
poliszorbát 20 (E 432)

6.2 Inkompatibilitások

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

Tilos glükózoldattal hígítani.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év.

Aszeptikus körülmények közötti elkészítés és hígítás esetén

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

Az aszeptikus körülmények között 9 mg/ml (0,9%) nátriumklorid-oldatos injekcióval történő hígítást követően, polivinilklorid, polietilén, polipropilén vagy etilén-vinil-acetát zsákban vagy intravénás beadáshoz való üvegben a Trazimera oldat intravénás infúzióhoz készítmény kémiai és fizikai stabilitása 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva legfeljebb 30 napig, és legfeljebb 30 °C-on tárolva 24 óráig igazolt.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot és a Trazimera infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejéért és az alkalmazott tárolási körülményekért a felhasználót terheli a felelősség, és 2 °C–8 °C hőmérsékleten tárolva ez általában nem lehet hosszabb, mint 24 óra, kivéve, ha az előkészítést és a hígítást ellenőrzött, validált, aszeptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

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

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Trazimera bontatlan injekciós üvegei legfeljebb 30 °C-on tárolhatók, legfeljebb egyszer 3 hónapig. A Trazimera-t a hűtőből történt kivétel követően tilos visszatenni a hűtött tárolóhelyre. A 3 hónapos időszak elteltével vagy az injekciós üvegen feltüntetett lejáratási idő végén (amelyik hamarabb bekövetkezik) dobja ki a készítményt. A dobozon található „Hulladékba helyezés dátuma” dátummezőbe írja be a kidobás dátumát.

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Trazimera 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

150 mg trasztuzumabot tartalmazó 15 ml-es, átlátszó, I. típusú üvegből készült injekciós üveg fluorgyanta filmmel bevont butilgumi dugóval.

Egy injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

Trazimera 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

420 mg trasztuzumabot tartalmazó 30 ml-es, átlátszó, I. típusú üvegből készült injekciós üveg fluorgyanta filmmel bevont butilgumi dugóval.

Egy injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

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

A Trazimera steril, tartósítószer-mentes, nem pirogén, egyszer használatos injekciós üvegekben kerül forgalomba.

A feloldáshoz és a hígításhoz megfelelő aseptikus technikát kell alkalmazni. Vigyázni kell az elkészített oldatok sterilítésének biztosítására. Mivel a gyógyszer nem tartalmaz antibakteriális tartósítószerrel vagy bakteriosztatikus anyagokat, az aseptikus technikát be kell tartani.

Aszeptikus körülmények közötti elkészítés, kezelés és tárolás

Az aseptikus körülményeket biztosítani kell az infúzió elkészítésekor.

Az elkészítés során ügyelni kell az alábbiakra:

- képzett személyzet által, aseptikus körülmények között kell végezni, a helyes gyakorlat szabályainak megfelelően, különös tekintettel a parenterális készítmények aseptikus körülmények között történő elkészítésére vonatkozó szabályokra;
- az elkészített intravénás infúzióhoz való oldatot ezután megfelelő módon kell tárolni, biztosítva az aseptikus körülmények fenntartását.

Ha az elkészített oldat tervezett tárolása várhatóan több mint 24 óra lesz a felhasználás előtt, akkor a feloldást és hígítást lamináris áramlású vagy biológiai biztonsági fülkében kell végezni, az intravénás készítmények biztonságos kezelésére vonatkozó szokásos óvintézkedések betartása mellett.

A Trazimera feloldását körültekintően kell végezni. A feloldás során előidézett túlzott habzás vagy az elkészített oldat rázása problémákat okozhat az oldat felszívásakor, az injekciós üvegből felszívott Trazimera mennyiségét illetően.

Az elkészített oldat nem fagyasztható!

Trazimera 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Megfelelő aseptikus körülményeket kell biztosítani. A 150 mg Trazimera-t 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. A 4%-nyi túltöltés biztosítja, hogy a jelzett 150 mg-os adag minden injekciós üvegből felszívható legyen.

Trazimera 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Megfelelő aseptikus körülményeket kell biztosítani. A 420 mg Trazimera-t tartalmazó injekciós üveg tartalmát injekciós üvegenként 20 ml steril injekcióhoz való vízzel (nincs mellékelve) kell feloldani. Más oldószer nem használható a koncentrátum elkészítéséhez.

Így 20,6 ml, körülbelül 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmazó, egyszeri alkalmazásra való oldat keletkezik, melynek pH értéke körülbelül 6,0. Az 5%-nyi túltöltés biztosítja, hogy a jelzett 420 mg-os adag minden injekciós üvegből felszívható legyen.

Trazimera-t tartalmazó injekciós üveg		A steril injekcióhoz való víz térfogata		Végkoncentráció
150 mg-os injekciós üveg	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg-os injekciós üveg	+	20 ml	=	21 mg/ml

Az aseptikus feloldásra vonatkozó utasítások:

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

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

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, háromhetente 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 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldatot tartalmazó infúziós zsákba vagy palackba kell adagolni. Glükóztartalmú oldat nem használható (lásd 6.2 pont). A zsákot vagy a palackot 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 a Trazimera és a polivinil-klorid, polietilén, polipropilén vagy etilén-vinil-acetát zsákok vagy az intravénás beadáshoz való üveg palackok között.

A Trazimera kizárólag egyszeri alkalmazásra való, mivel a készítmény nem tartalmaz tartósítószerket. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1295/001
EU/1/18/1295/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. július 26.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

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

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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Németország

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin, Dublin 22
Írország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgium

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

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

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trazimera 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

L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, E 432, szacharóz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 db injekciós üveg

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

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

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
A bontatlan injekciós üveg legfeljebb 30 °C-on tárolható, legfeljebb egyszer 3 hónapig.
Hulladékba helyezés dátuma:
____/____/____ Vagy az injekciós üvegen feltüntetett lejáratidő végén, amelyik hamarabb bekövetkezik.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1295/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

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

Trazimera 150 mg por koncentrátumhoz
trasztuzumab
Kizárólag intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trazimera 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

L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, E 432, szacharóz.

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.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
A bontatlan injekciós üveg legfeljebb 30 °C-on tárolható legfeljebb egyszer 3 hónapig.
Hulladékba helyezés dátuma:
____/____/____ Vagy az injekciós üvegen feltüntetett lejáratidő végén, amelyik hamarabb bekövetkezik.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1295/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trazimera 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trasztuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Feloldás utáni koncentráció: 21 mg/ml.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra.

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

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG
SZEMPONTJÁBÓL**

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Trazimera 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz Trazimera 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz trasztuzumab

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

A kezelőorvosa a Trazimera-t 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). A Trazimera-t felírhatják kemoterápiás gyógyszerekkel, paklitaxellel vagy docetaxellel kombinációban az áttétes emlődaganat első kezeléseként, vagy önmagában is adhatják, ha más kezelések sikertelennek bizonyultak. Úgynevezett aromatazgatló gyógyszerekkel kombinálva is alkalmazhatják olyan betegeknek, 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, a Trazimera-t más daganatellenes gyógyszerekkel, kapecitabinnal vagy 5-fluorouracillal és ciszplatinnal kombinálva írják fel Önnek.

2. Tudnivalók a Trazimera alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Trazimera-t, ha:

- allergiás a trasztuzumabra, az egéredetű fehérjékre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosa szorosan ellenőrizni fogja az Ön kezelését.

A szív működés ellenőrzése

A Trazimera-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 a Trazimera-kezelés megkezdése előtt, a kezelés ideje alatt háromhavonta 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 (hat-nyolc hetente), kezelést kaphat a szívelégtelenségre, vagy előfordulhat, hogy abba kell hagynia a Trazimera-kezelést.

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

- korábban volt már szívelégtelensége, szívkoszorúér betegsége, szívbillentyű betegsége (szívzörej), magas vérnyomása, illetve magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszert szedett korábban vagy szed 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 a Trazimera által kiváltott szívproblémák kockázatát;
- légszomja van, különösen ha jelenleg taxánt kap. A Trazimera 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 a Trazimera adásakor;
- korábban kapott már bármilyen más kezelést daganatos betegség miatt.

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

Gyermekek és serdülők

A Trazimera alkalmazása 18 éves kor alatt nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Trazimera

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

Hét hónapba is beletelhet, mire a Trazimera kiürül a szervezetéből. Ezért tájékoztatnia kell kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a Trazimera-kezelés abbahagyása után hét hónapon belül bármilyen új gyógyszeres kezelést kezd.

Terhesség

- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- A Trazimera-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően még legalább hét hónapig

hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

- Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a terhesség alatt alkalmazott Trazimera-kezelés előnyeiről és kockázatairól. Trazimera-nel 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 a Trazimera-kezelés ideje alatt és a Trazimera utolsó adagjának beadása után hét hónapig, mert a Trazimera az anyatejen keresztül bejuthat gyermeke szervezetébe.

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

3. Hogyan kell a Trazimera-t beadni?

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

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

A Trazimera intravénás gyógyszerformáját intravénás („csepp”) infúzióban adják be, közvetlenül az Ön vénájába. Az első adagot 90 perc alatt adják be és ezalatt egy egészségügyi szakember megfigyelés alatt tartja Önt azért, hogy jelentkeznek-e Önnél mellékhatások. Amennyiben az első adagot jól tűri, a következő adagokat 30 perc alatt is be lehet adni (lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Az adandó infúziók száma attól függ, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre. 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 a Trazimera (trasztuzumab), nem pedig egyéb, trasztuzumab-tartalmú készítmény (például trasztuzumab-emptanzin vagy trasztuzumab-deruxtekán).

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

Ha idő előtt abbahagyja a Trazimera alkalmazását

Ne hagyja abba a gyógyszer alkalmazását anélkül, hogy először megbeszélne 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.

Hét hónapba is beletelhet, mire a Trazimera kiürül a szervezetéből. Kezelőorvosa ezért dönthet úgy, hogy folytatni kell a szív működés ellenőrzését, még akár a kezelés befejezését követően is.

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

A Trazimera infúzió során hidegrázás, láz és más, influenzaszerű tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek nagyon gyakoriak (10 betegből több mint 1-et 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. Ebben az esetben azonnal forduljon kezelőorvosához. Néha a tünetek javulnak, majd később romlanak.

Súlyos mellékhatások

A következőkben felsorolt mellékhatások bármikor jelentkezhetnek a Trazimera-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, amelyek súlyosak is lehetnek. Előfordulhat a szívizom gyengülése, ami szívelégtelenséghez, a szívburok gyulladásához és szívritmuszavarokhoz vezethet. Mindez olyan tüneteket okozhat, mint például: pl.: légszomj (az éjszakai légszomjat is beleértve), köhögés, folyadékgyülem (vizenyő) a lábszárban vagy a karban, szívdobogásérzés (szapora szívdobogás vagy rendszertelen szívverés) (lásd 2. pont „A szív működés ellenőrzése”).

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 szövődmények összessége, amelyet a vér magas kálium- és foszfátszintje, valamint a vér alacsony kalciumszintje jellemez). A tünetek közt lehetnek veseproblémák (gyengeség, nehézlégzés, fáradtság és zavartság), szívproblémák (szapora szívdobogás vagy felgyorsult vagy lelassult szívverés), görcsök, hányás vagy hasmenés és bizsergés a szájbán, a kézen vagy a lábon.

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

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):

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

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

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- | | |
|---|-------------------------------------|
| • allergiás reakciók; | • szemszárazság; |
| • torokfertőzések; | • verejtékezés; |
| • a húgyhólyag és a bőr fertőzései; | • gyengeségérzés és rossz közérzet; |
| • emlőgyulladás; | • szorongás; |
| • májgyulladás; | • depresszió; |
| • vesebetegségek; | • asztma; |
| • fokozott izomtónus vagy izomfeszülés (magas vérnyomás); | • a tüdő fertőzése; |
| • kar- és/vagy láb fájdalom; | • tüdőbetegségek; |
| • viszkető bőrkiütés; | • hátfájás; |
| • álmoság; | • nyakfájás; |
| • aranyeres csomók; | • csontfájdalom; |
| • viszketés; | • faggyúmirigy-gyulladás (akne); |
| • szájszárazság, bőrszárazság; | • lábszárgörcsök. |

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

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

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- sárgaság;
- anafilaxiás reakciók.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg):

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

Az Ön által tapasztalt mellékhatások némelyikét alapbetegsége, a daganat okozhatja. Ha a Trazimera-t kemoterápiával együtt kapja, a mellékhatások részben a kemoterápia következményei is lehetnek.

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

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a Trazimera-t tárolni?

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.

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

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Trazimera bontatlan injekciós üvegei legfeljebb 30 °C-on tárolhatók legfeljebb egyszer 3 hónapig. A Trazimera-t a hűtőből történt kivétel követően tilos visszatenni a hűtött tárolóhelyre. A 3 hónapos időszak elteltével vagy az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő végén (amelyik hamarabb bekövetkezik) dobja ki a készítményt. A dobozon található „Hulladékba helyezés dátuma”

dátummezőbe írja be a kidobás dátumát.

Hígítás után az oldatot azonnal fel kell használni. Ne alkalmazza a Trazimera-t, ha beadás előtt bármilyen szilárd részecskét, illetve elszíneződést észlel az oldatban.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Trazimera?

- A készítmény hatóanyaga a trasztuzumab. Egy injekciós üveg tartalmazhat:
 - 150 mg trasztuzumabot, amelyet 7,2 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani; vagy
 - 420 mg trasztuzumabot, amelyet 20 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani.A kapott oldat körülbelül 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők az L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, szacharóz, poliszorbát 20 (E 432).

Milyen a Trazimera külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Trazimera por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, amely 150 mg vagy 420 mg trasztuzumabot tartalmazó, gumidugóval lezárt, üvegből készült injekciós üvegben kerül forgalomba. A por fehér színű porpogácsa. 1 db, port tartalmazó injekciós üveg dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

Gyártó

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amans
Belgium

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

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

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak

Az intravénás Trazimera steril, tartósítószer-mentes, nem pirogén, egyszer használatos injekciós üvegekben kerül forgalomba.

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

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

A Trazimera bontatlan injekciós üvegei legfeljebb 30 °C-on tárolhatók legfeljebb egyszer 3 hónapig. A Trazimera-t a hűtőből történt kivétel követően tilos visszatenni a hűtött tárolóhelyre. A 3 hónapos időszak elteltével vagy az injekciós üvegen feltüntetett lejáratási idő végén (amelyik hamarabb bekövetkezik) dobja ki a készítményt. A dobozon található „Hulladékba helyezés dátuma” dátummezőbe írja be a kidobás dátumát.

Az aszeptikus körülmények között 9 mg/ml (0,9%) nátriumklorid-oldatos injekcióval történő hígítást követően a Trazimera oldat intravénás infúzióhoz készítmény kémiai és fizikai stabilitása 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva legfeljebb 30 napig, és legfeljebb 30 °C-on tárolva 24 óráig igazolt.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot és a Trazimera infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejéért és az alkalmazott tárolási körülményekért a felhasználót terheli a felelősség, és 2 °C–8 °C hőmérsékleten tárolva ez általában nem lehet hosszabb, mint 24 óra, kivéve, ha az előkészítést és a hígítást ellenőrzött, validált, aszeptikus körülmények között végezték.

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

Aszeptikus körülmények közötti elkészítés, kezelés és tárolás:

Az aszeptikus körülményeket biztosítani kell az infúzió elkészítésekor.

Az elkészítés során ügyelni kell az alábbiakra:

- képzett személyzet által, aszeptikus körülmények között kell végezni, a helyes gyakorlat szabályainak megfelelően, különös tekintettel a parenterális készítmények aszeptikus körülmények között történő elkészítésére vonatkozó szabályokra.
- az elkészített intravénás infúzióhoz való oldatot ezután megfelelő módon kell tárolni, biztosítva az aszeptikus körülmények fenntartását.

Ha az elkészített oldat tervezett tárolása várhatóan több mint 24 óra lesz a felhasználás előtt, akkor a feloldást és hígítást lamináris áramlású vagy biológiai biztonsági fülkében kell végezni, az intravénás készítmények biztonságos kezelésére vonatkozó szokásos óvintézkedések betartása mellett.

Egy injekciós üveg Trazimera-injekcióhoz való vízzel (nincs mellékelve) aszeptikus módon feloldva, feloldás után 2 °C–8 °C-on tárolva 48 órán át kémiaileg és fizikailag stabil, és tilos fagyasztani!

Trazimera 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Megfelelő aszeptikus körülményeket kell biztosítani. A 150 mg Trazimera-t 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. A 4%-nyi túltöltés

biztosítja, hogy a jelzett 150 mg-os adag minden injekciós üvegből felszívható legyen.

Trazimera 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Megfelelő aseptikus körülményeket kell biztosítani. A 420 mg Trazimera-t tartalmazó injekciós üveg tartalmát injekciós üvegenként 20 ml steril injekcióhoz való vízzel (nincs mellékelve) kell feloldani. Más oldószer nem használható a koncentrátum elkészítéséhez. Így 20,6 ml, körülbelül 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmazó egyszeri alkalmazásra való oldat keletkezik, melynek pH értéke körülbelül 6,0. Az 5%-nyi túltöltés biztosítja, hogy a jelzett 420 mg-os adag minden injekciós üvegből felszívható legyen.

Trazimera-t tartalmazó injekciós üveg		A steril injekcióhoz való víz térfogata		Végkoncentráció
150 mg-os injekciós üveg	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg-os injekciós üveg	+	20 ml	=	21 mg/ml

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

Az aseptikus feloldásra vonatkozó utasítások:

- 1) Steril fecskendővel a fent megjelölt, megfelelő térfogatú steril, injekcióhoz való vizet kell lassan a liofilizált Trazimera-t tartalmazó injekciós üvegbe juttatni.
- 2) 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 Trazimera színtelen vagy halvány barnássárga átlátszó oldat, amelynek látható részecskéktől lényegében mentesnek kell lennie.

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, háromhetente 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 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldatot tartalmazó polivinilklorid, polietilén, polipropilén vagy etilén-vinil-acetát infúziós zsákba, vagy infúzióhoz való üveg palackba kell adagolni. Glükóztartalmú oldat nem használható. A zsákot vagy az üveget 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.