

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Tuznue 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

Tuznue 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Injekciós üvegenként 420 mg trasztuzumabot, egy humanizált IgG1 monoklonális antitestet tartalmaz, amelyet emlős-sejtszuszpenziós kultúrával (kínaihörsög-ovárium) állítanak elő, majd affinitás, illetve ioncserés kromatográfiával tisztítják, amely magában foglalja a specifikus vírusinaktiválási és -eltávolítási eljárásokat is.

Az elkészített Tuznue oldat 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag

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

1,7 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 420 mg-os injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Fehér vagy halványsárga liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőkarcinóma

Metasztatikus emlőkarcinóma

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

- monoterápiában olyan betegek kezelésére, akik metastatikus betegségük miatt már legalább 2 kemoterápiás protokoll szerinti kezelésben részesültek. A megelőző kemoterápiának

tartalmaznia kellett legalább egy antraciklin és egy taxán készítményt, kivéve, ha a betegek ezekkel a szerekkel nem kezelhetők. Hormonreceptor-pozitív betegek esetén a hormonkezelésnek is sikertelennek kellett lennie, kivéve, ha a betegek nem kezelhetők ezekkel a szerekkel.

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

Korai emlőkarcinóma

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

- a műtetet, kemoterápiát (neoadjuváns vagy adjuváns) és (adott esetben) radioterápiát követően (lásd 5.1 pont).
- doxorubicint és ciklofoszfamidot tartalmazó adjuváns kemoterápiát követően, paklitaxellel vagy docetaxellel kombinálva.
- docetaxelt és karboplatint tartalmazó adjuváns kemoterápiával kombinálva.
- neoadjuváns kemoterápiával kombinálva, amelyet adjuváns Tuznue-kezelés követ, lokálisan előrehaladott betegség (beleértve a gyulladást is) vagy 2 cm-nél nagyobb átmérőjű tumor esetén (lásd 4.4 és 5.1 pont).

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

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

A HER2 vizsgálata kötelező a terápia megkezdése előtt (lásd 4.4 és 5.1 pont). A Tuznue-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 Tuznue nem alkalmas a szubkután beadásra, és kizárólag intravénás infúzió formájában alkalmazható.

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

Adagolás

Metasztatikus emlőkarcinóma

Háromheti adagolási rend

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

Heti adagolási rend

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

Alkalmazás paklitaxellel vagy docetaxellel kombinálva

A kulcsfontosságú vizsgálatokban (H0648g, M77001) a paklitaxelt vagy docetaxelt az első dózis trasztuzumab beadása utáni napon adták (a dózist 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 egy aromataz-inhibitorral kombinálva

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

Korai emlőkarcinóma

Háromheti és heti adagolási rend

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

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

A kemoterápiás kombinációs adagolást lásd az 5.1 pontban.

Metasztatikus gyomorkarcinóma

Háromheti adagolási rend

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

Emlőkarcinóma és gyomorkarcinóma

A kezelés időtartama

A metasztatikus emlőkarcinómában vagy metasztatikus gyomorkarcinómában szenvedő betegeket a

betegség progressziójáig kell Tuznue-val kezelni.

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

Dóziscsökkentés

A klinikai vizsgálatok során a trasztuzumab adagját nem csökkentették. A betegek folytathatják a terápiát a reverzibilis, kemoterápia-indukálta myelosuppressio periódusai alatt is, de gondosan figyelemmel kell kísérni őket a neutropenia ez idő alatt kialakuló szövödményeinek észlelése érdekében. A paklitaxel, a docetaxel vagy az aromataz-inhibitorok dóziscsökkentésével vagy beadásának elhalasztásával kapcsolatos információkat lásd a készítmények alkalmazási előírásában.

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

Kihagyott dózisok

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

Ha egy betegnél egy hétnél hosszabb ideig késett a Tuznue-dózis beadása, amint lehetséges, újra a telítő dózist kell beadni, kb. 90 perc alatt (heti adagolási rend esetén 4 mg/ttkg; háromheti adagolási rend esetén 8 mg/ttkg). A további, fenntartó Tuznue-dóziseket, azaz heti adagolási rendnél a 2 mg/ttkg-os dózist 7 nap múlva; a három heti adagolási rendnél 6 mg/ttkg-os dózist 21 nap múlva kell beadni.

Különleges betegcsoportok

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

Gyermekek és serdülők

A Tuznue-nak gyermekek és serdülők esetében nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

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

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

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

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

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

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

Kardiális diszfunkció

Általános szempontok

A Tuznue-val kezelt betegeknél fokozott a pangásos szívelégtelenség (NYHA [New York Heart Association] II-IV-es stádium) vagy a tünetmentes kardiális diszfunkció kialakulásának kockázata. Ezek az események olyan betegeknél fordultak elő, akik trasztuzumab-kezelést kaptak önmagában vagy paklitaxellel vagy docetaxellel kombinálva, különösen antraciklint (doxorubicin vagy epirubicin) tartalmazó kemoterápia után. Ezek az események közepesen súlyosak vagy súlyosak lehetnek, és halálhoz is vezethetnek (lásd 4.8 pont). Ezen túlmenően elővigyázatosnak kell lenni a fokozott kardiális kockázatú, pl. magas vérnyomásban, dokumentált koszorúér-betegségben, szívelégtelenségben szenvedő, 55%-nál kisebb balkamrai ejekciós frakció (LVEF) értékkel rendelkező vagy idősebb betegek kezelésekor.

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

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

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

szükséges (pl. 12 hetente). A rendszeres ellenőrzéssel kiszűrhetők azok a betegek, akiknél szív működési zavar alakul ki. Azoknál a betegeknek, akiknél tünetmentes szív működési zavar alakul ki, célszerű a gyakoribb ellenőrzés (pl. 6-8 hetente). Ha a balkamra-funkció tovább csökken, ugyanakkor a beteg továbbra is tünetmentes marad, megfontolandó a kezelés abbahagyása abban az esetben, ha a Tuznue-kezeléstől nem következett be klinikai javulás.

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

Metasztatikus emlőkarcinóma

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

A Tuznue-kezeléssel összefüggő szív működési zavar kockázata azoknál a metastatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknek is fennáll, akik a Tuznue-kezelést megelőzően kaptak antraciklint, bár a kockázat kisebb, mint a Tuznue és az antraciklinek egyidejű alkalmazása esetén.

Korai emlőkarcinóma

Korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknek a szív működés vizsgálatát – a kezelés megkezdésekor végzett vizsgálattal megegyező módon – a kezelés során 3 havonta, illetve a kezelés befejezése után 6 havonta kell megismételni, a Tuznue utolsó dózisától számított 24 hónapon keresztül. Azoknál a betegeknek, akik antraciklin-tartalmú kemoterápiát kapnak, további ellenőrzés javasolt, amit évente kell elvégezni a Tuznue utolsó dózisától számított 5 éven át, illetve még tovább, amennyiben az LVEF folyamatos csökkenése figyelhető meg.

Azok a betegek, akiknek kórtörténetében myocardialis infarctus, gyógyszeres kezelést igénylő angina pectoris szerepel, illetve akiknek a vizsgálatba történő beválasztásakor vagy azt megelőzően pangásos szívelégtelenségük (NYHA II–IV stádium), 55%-nál kisebb LVEF-értékük, más típusú cardiomyopathiájuk, gyógyszeres kezelést igénylő szívritmuszavaruk, klinikailag jelentős szívbillentyű-betegségük, nem megfelelően beállított hipertenziójuk (szokásos gyógyszeres kezeléssel megfelelően beállított hipertensio esetén beválasztható) és haemodinamikai eltérést okozó pericardialis folyadékgyülemük volt, ki voltak zárva a trasztuzumab korai emlőkarcinómában végzett adjuváns és neoadjuváns kulcsfontosságú vizsgálataiból, ezért a kezelés ilyen betegeknek nem ajánlható.

Adjuváns kezelés

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

Korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknek a tünetekkel járó és a tünetmentes kardiális események

nagyobb incidenciáját figyelték meg, amikor a trasztuzumabot antraciklin-tartalmú kemoterápia után adták, szemben az antraciklint nem tartalmazó, docetaxelt és karboplatint tartalmazó protokollokkal történő alkalmazással, és ezek kifejezettebbek voltak abban az esetben, ha a trasztuzumabot taxánokkal egyidejűleg alkalmazták, mint ha a trasztuzumabot a taxánokat követően adagolták. Az alkalmazott protokolltól függetlenül a legtöbb, tünetekkel járó kardiális esemény az első 18 hónapon belül alakult ki. A 3 elvégzett kulcsfontosságú vizsgálat egyikében, melyben 5,5 éves (medián érték) követési időtartam adatai álltak rendelkezésre (BCIRG006), a tünetekkel járó kardiális vagy LVEF események kumulatív arányának folyamatos növekedését (legfeljebb 2,37%) figyelték meg azoknál a betegeknél, akiket egyidejűleg trasztuzumabbal és taxánnal kezeltek antraciklin terápiát követően, szemben a két komparátor karon tapasztalt közel 1%-kal (antraciklin plusz ciklofoszfamid, majd taxán, illetve taxán, karboplatin és trasztuzumab).

A kardiális események szempontjából azonosított rizikófaktorok a négy nagy adjuváns vizsgálatban a következők voltak: életkor (>50 év), alacsony LVEF ($<55\%$) a vizsgálat megkezdésekor, a paklitaxel-kezelés megkezdése előtt vagy azt követően, az LVEF 10-15 százalékpontos csökkenése, valamint antihipertenzívumok korábbi vagy egyidejű alkalmazása. Azoknál a betegeknél, akik a trasztuzumabot az adjuváns kemoterápia befejezése után kapták, a kardiális diszfunkció kockázata összefüggést mutatott a trasztuzumab-kezelés előtt kapott antraciklin nagyobb kumulatív dózisával, valamint a 25 kg/m^2 -t meghaladó testtömegindexszel (BMI).

Neoadjuváns-adjuváns kezelés

Korai emlőkarcinómában szenvedő és neoadjuváns-adjuváns kezelésre alkalmas betegeknél Tuznue-t csak akkor szabad antraciklinekkel együtt alkalmazni, ha a beteg korábban nem kapott kemoterápiát, és ekkor is csak kis dózisú antraciklin-protokollok alkalmazhatók, azaz doxorubicin 180 mg/m^2 vagy epirubicin 360 mg/m^2 maximális kumulatív dózissal.

Amennyiben a beteg neoadjuváns kezelésként kis dózisú antraciklineket és Tuznue-t kapott egyidejűleg és a teljes kezelést megkapta, a műtét után további citotoxikus kemoterápia nem adható. Ettől eltérő esetben a további citotoxikus kemoterápia szükségességéről az adott beteg egyedi tényezői alapján kell dönteni.

A trasztuzumab és kis dózisú antraciklin-protokollok egyidejű alkalmazásáról jelenleg csak két vizsgálat tapasztalatai állnak rendelkezésre (MO16432 és BO22227).

Az MO16432 kulcsfontosságú vizsgálatban a trasztuzumabot neoadjuváns kemoterápiával együtt adagolták, mely három ciklus doxorubicint (kumulatív dózis 180 mg/m^2) tartalmazott.

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

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

65 évesnél idősebb betegekre vonatkozóan korlátozott a klinikai tapasztalat.

Infúziós reakciók és hiperszenzitivitás

A trasztuzumab infúzió következtében fellépő súlyos infúziós reakciókat jelentettek, amelyek közé a következők tartoztak: dyspnoe, hypotonia, zihálás, hypertensio, bronchospasmus, supraventricularis tachyarrhythmia, csökkent oxigénszaturáció, anafilaxia, respiratorikus distressz, urticaria és angiooedema (lásd 4.8 pont). Az ilyen reakciók kialakulásának kockázata premedikáció alkalmazásával csökkenthető. Ezen események többsége az első infúzió elkezdésekor, vagy az azt követő 2,5 órán belül jelentkezik. Ha infúziós reakció jelentkezik, az infúzió beadását abba kell hagyni, vagy az infúzió sebességét csökkenteni kell, és a beteget minden észlelt tünet megszűnéséig monitorozni kell (lásd 4.2 pont). Ezek a tünetek analgetikummal/antipiretikummal (pl. meperidin vagy

paracetamol) vagy antihisztaminnal (pl. difenhidramin) kezelhetők. A betegek többségénél a tünetek megszűntek és tovább kapták a trasztuzumab-infúziókat. A súlyos reakciókat sikeresen kezelték szupportív terápiával, pl. oxigénnel, béta-agonistákkal és kortikoszteroidokkal. Ritka esetben ezen reakciók klinikai lefolyása halálos kimenetellel végződhet. Azoknál a betegeknél, akiknek az előrehaladott rosszindulatú folyamat és egyéb betegségek következtében nyugalmi dyspnoéjuk van, fokozott lehet a fatális infúziós reakció kockázata. Ezeket a betegeket ezért nem szabad Tuznue-val kezelni (lásd 4.3 pont).

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

Pulmonalis események

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

Ismert hatású segédanyag

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

A Tuznue 1,7 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 420 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel 0,085 mg/ml-nek (20 ml steril injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően). A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

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

A trasztuzumab hatása más daganatellenes szerek farmakokinetikájára

HER2-pozitív metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő nőknél végzett BO15935 és M77004 vizsgálatból származó farmakokinetikai adatok szerint a paklitaxel és doxorubicin (illetve ezek fő metabolitjai, a 6- α -hidroxi-paklitaxel /POH/ és a doxorubicinol /DOL/) expozícióját nem befolyásolta a trasztuzumab jelenléte (8 mg/ttkg vagy 4 mg/ttkg iv. telítő dózist követően 6 mg/ttkg 3 hetente egyszeri vagy 2 mg/ttkg hetente egyszeri iv. adagolást tekintve).

A trasztuzumab hatására azonban megnövekedhet az egyik doxorubicin-metabolit, a 7-dezoxi-13-dihidro-doxorubicin (D7D) teljes expozíciója. A D7D bioaktivitása valamint a D7D-szint

emelkedésének klinikai jelentősége nem volt tisztázott.

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

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

Daganatellenes szerek hatása a trastuzumab farmakokinetikájára

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

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

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

Az egyidejűleg alkalmazott anasztrozol nem befolyásolta a trastuzumab farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

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

Terhesség

Jávai makákó majmokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a heti humán fenntartó dózis (2 mg/ttkg intravénás trastuzumab) 25-szörösét beadva nem észleltek fertilitási zavart vagy magzatkárosodást. A trastuzumab bejutott a placentába a korai (20 – 50. gesztációs nap) és a késői (120 – 150. gesztációs

nap) magzatfejlődési periódusban. Nem ismert, hogy a trasztuzumab befolyásolja-e a reprodukzív kapacitást. Minthogy az állatokon végzett reprodukciós vizsgálatok nem mindig vonatkoztathatók emberre, a trasztuzumabot nem szabad terhességben adni, csak ha az anyánál várható előny meghaladja a lehetséges magzati kockázatot.

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

Szoptatás

Egy jávai makákó majmokon végzett vizsgálatban a heti 2 mg/ttkg intravénás trasztuzumab fenntartó dózis 25-szörösét a terhesség 120. és 150. napja között beadva a trasztuzumab átjutott a tejbe szülés után. A méhen belüli trasztuzumab-expozíció és a csecsemő majmok vérében lévő trasztuzumab semmiféle nemkívánatos hatást nem gyakorolt növekedésükre és fejlődésükre születésüktől 1 hónapos korukig. Nem ismert, hogy a trasztuzumab átjut-e az anyatejbe. Minthogy az IgG1 kiválasztódik az anyatejbe, és a csecsemőt érintő lehetséges károsodás nem ismert, a nőknek nem szabad szoptatniuk Tuznue-kezelés ideje alatt és az utolsó dózist követő 7 hónap során.

Termékenység

Termékenységre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

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

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

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

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

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés	Nagyon gyakori
	Nasopharyngitis	Nagyon gyakori
	Neutropeniás sepsis	Gyakori
	Cystitis	Gyakori
	Influenza	Gyakori
	Sinusitis	Gyakori
	Bőrfertőzés	Gyakori
	Rhinitis	Gyakori
	Felső légúti fertőzés	Gyakori
	Húgyúti fertőzés	Gyakori
	Pharyngitis	Gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Malignus neoplasia progressziója	Nem ismert
	Neoplasia progressziója	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lázás neutropenia	Nagyon gyakori
	Anaemia	Nagyon gyakori
	Neutropenia	Nagyon gyakori
	Csökkent fehérvérsejtszám/leukopenia	Nagyon gyakori
	Thrombocytopenia	Nagyon gyakori
	Hypoprothrombinaemia	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Immun thrombocytopenia	Nem ismert
	Túlérzékenység	Gyakori
	⁺ Anafilaxiás reakció	Ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	⁺ Anafilaxiás sokk	Ritka
	Testtömegcsökkenés/Testtömegvesztés	Nagyon gyakori
	Anorexia	Nagyon gyakori
	Tumorfáradtság-szindróma	Nem ismert
Pszichiátriai kórképek	Hyperkalaemia	Nem ismert
	Álmatlanság	Nagyon gyakori
	Szorongás	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Depresszió	Gyakori
	¹ Tremor	Nagyon gyakori
	Szédülés	Nagyon gyakori
	Fejfájás	Nagyon gyakori
	Paraesthesia	Nagyon gyakori
	Dysgeusia	Nagyon gyakori
	Perifériás neuropathia	Gyakori
	Izom-hypertonia	Gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Aluszékonyság	Gyakori
	Conjunctivitis	Nagyon gyakori
	Fokozott könnyezés	Nagyon gyakori
	Szemszárazság	Gyakori
	Papilloedema	Nem ismert
	Retinabevérzés	Nem ismert

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

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Aranyeres csomók	Gyakori
	Szájszárazság	Gyakori
	Hepatocellularis károsodás	Gyakori
	Hepatitis	Gyakori
	Nyomásérzékeny máj	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Sárgaság	Ritka
	Erythema	Nagyon gyakori
	Kiütés	Nagyon gyakori
	¹ Arcduzzadás	Nagyon gyakori
	Alopecia	Nagyon gyakori
	Körömelváltozás	Nagyon gyakori
	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma	Nagyon gyakori
	Acne	Gyakori
	Bőrszárazság	Gyakori
	Ecchymosis	Gyakori
	Hyperhidrosis	Gyakori
	Maculopapularis kiütés	Gyakori
	Pruritus	Gyakori
	Onychoclasia	Gyakori
	Dermatitis	Gyakori
	Urticaria	Nem gyakori
	Angiooedema	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia	Nagyon gyakori
	¹ Izomfeszülés	Nagyon gyakori
	Myalgia	Nagyon gyakori
	Arthritis	Gyakori
	Hátfájás	Gyakori
	Csontfájdalom	Gyakori
	Izomgörcsök	Gyakori
	Nyakfájás	Gyakori
	Végtagfájdalom	Gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Vese-rendellenesség	Gyakori
	Membranosus glomerulonephritis	Nem ismert
	Glomerulonephropathia	Nem ismert
	Veseelégtelenség	Nem ismert
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek	Oligohydramnion	Nem ismert
	Renalis hypoplasia	Nem ismert
	Pulmonalis hypoplasia	Nem ismert
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Emlőgyulladás/mastitis	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia	Nagyon gyakori
	Mellkasi fájdalom	Nagyon gyakori
	Hidegrázás	Nagyon gyakori
	Fáradtság	Nagyon gyakori
	Influenzaszerű tünetek	Nagyon gyakori
	Infúziós reakciók	Nagyon gyakori

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
	Fájdalom	Nagyon gyakori
	Láz	Nagyon gyakori
	Nyálkahártya-gyulladás	Nagyon gyakori
	Perifériás ödéma	Nagyon gyakori
	Rossz közérzet	Gyakori
	Oedema	Gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Zúzódás	Gyakori

- + Olyan mellékhatásokat jelöl, amelyet halálos kimenetelűként is jelentettek.
- 1 Olyan mellékhatásokat jelöl, amelyet nagyrészt infúziós reakciókkal összefüggésben jelentettek. Ezekre vonatkozóan specifikus százalékarányok nem állnak rendelkezésre.
- * Antraciklineket követő kombinációs terápia során és taxánokkal kombinálva észlelték.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Kardiális diszfunkció

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

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

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

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

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

kardiális diszfunkció jelentkezett ezekben a vizsgálatokban, a pangásos szívelégtelenség standard terápiáját követően javulást figyeltek meg.

Infúziós reakciók, allergiaszerű reakciók és túlérzékenység

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

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

Anafilaktoid reakciót izolált esetekben figyeltek meg.

Haematotoxicitás

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

Pulmonalis események

A trasztuzumab alkalmazásával összefüggésben súlyos pulmonalis mellékhatások fordulnak elő, melyek között halálos kimenetelű eset is előfordult. Ilyenek többek között, de nem kizárólagosan: pulmonalis infiltrátumok, akut respiratorikus distressz szindróma, pneumonia, pneumonitis, pleurális folyadékgyülem, respiratorikus distressz, akut pulmonalis oedema és légzési elégtelenség (lásd 4.4 pont).

Az EU kockázatkezelési tervben szereplő, kockázatminimalizálásra irányuló intézkedések részletei a Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések pontban (4.4 pont) találhatóak.

Immunogenitás

A korai emlőkarcinóma neoadjuváns-adjuváns vizsgálatában (BO22227) 70 hónapot (medián érték) meghaladó 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 megkezdése után vett mintákból neutralizáló trasztuzumab-ellenes antitesteket.

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

Nem állnak rendelkezésre a trasztuzumabra vonatkozó immunogenitási adatok gyomorkarcinóma esetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez

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

4.9 Túlادagolás

A humán klinikai vizsgálatokban nem fordult elő túlادagolás. 10 mg/ttkg-nál nagyobb trasztuzumab dózist önmagában nem adtak a klinikai vizsgálatokban. Egy metasztatikus gyomorkarcinómás betegeknél végzett klinikai vizsgálatban a 8 mg/ttkg telítő dózist követően a háromhetenkénti 10 mg/ttkg fenntartó dózist tanulmányozták. Eddig a dózsisig a betegek a gyógyszert jól tolerálták.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

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

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

Hatásmechanizmus

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

A fokozott HER2-expresszió vagy HER2 génamplifikáció kimutatása

A fokozott HER2-expresszió vagy HER2 génamplifikáció kimutatása emlőkarcinómában

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

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

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

2. táblázat: Ajánlott pontozóskála az IHC festődési minták értékeléséhez emlőkarcinómában

Pontszám	A festődés jellege	Fokozott HER2-expresszió értékelése
0	Nem látható festődés, vagy membránfestődés a tumorsejtek <10%-ánál látható.	Negatív
1+	Halvány, alig észlelhető membránfestődés látható a tumorsejtek >10%-ánál. A sejtek membránjának csak egy része festődik.	Negatív
2+	Gyenge - közepes, 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 génkópia-szám aránya a 17-es kromoszómán található kópiák számához viszonyítva tumorsejtenként kettő vagy annál több, vagy ha 17-es kromoszóma kontrollt nem használnak, tumorsejtenként több mint 4 HER2 génkópia látható.

Általánosságban a CISH-t akkor tekintik pozitívnak, ha a tumorsejtek több mint 50%-ában a HER2 génkópia-száma sejtmagonként meghaladja az 5-öt.

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

Bármely más HER2 protein vagy gén expressziójának vizsgálatára alkalmazható módszer esetében, a vizsgálatok csak olyan laboratórium által végezhetők el, ahol az aktuális tudományos ismereteknek megfelelő, validált módszereket alkalmaznak. Ezeknek a módszereknek kellően precíznek és pontosnak kell lenniük a fokozott HER2-expresszió kimutatásához és alkalmasnak kell lenniük a közepesen (megfelel a 2+) illetve erősen (megfelel a 3+) fokozott HER2-expresszió megkülönböztetésére.

Fokozott HER2-expresszió vagy HER2 génamplifikáció kimutatása gyomorkarcinómában

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

A ToGA (BO18255) vizsgálatba azokat a betegeket válogatták be, akiknek a daganatát az IHC3+ vagy FISH-pozitivitás alapján HER2-pozitívnak határozták meg. A klinikai vizsgálat eredményei alapján az előnyös hatások azokra a betegekre korlátozódtak, akiknek a tumora a legmagasabb szintű, fokozott HER2 fehérje expressziót mutatta, amely IHC módszerrel meghatározva 3+ intenzitású vagy IHC módszerrel meghatározva 2+ intenzitású, és pozitív FISH-eredményt mutat.

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

gyomorkarcinómás betegeknél.

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

Az IHC festődési minták értékelésére ajánlott pontozóskála a 3. táblázatban található:

3. táblázat: Ajánlott pontozóskála az IHC festődési minták értékeléséhez gyomorkarcinómában

Pontszám	Műtéti preparátum – a festődés jellege	Biopsziás minta – a festődés jellege	A fokozott HER2-expresszió értékelése
0	Nincs festődés, vagy a tumorsejtek kevesebb mint 10%-ánál van membránfestődés	Nincs festődés, illetve nincs membránfestődés egyetlen tumorsejtnél sem	Negatív
1+	A tumorsejtek legalább 10%-ánál halvány/alig észrevehető membránfestődés; a sejtek festődése csak a membránjuk egy részén történik meg	Tumorsejtcsoportok halvány vagy alig észrevehető membránfestődése az érintett tumorsejtek százalékos arányától függetlenül	Negatív
2+	Enyhe, közepes fokú körkörös, bazolaterális vagy laterális membránfestődés a tumorsejtek legalább 10%-ánál.	Tumorsejtcsoportok enyhe, közepes fokú körkörös, bazolaterális vagy laterális membránfestődése az érintett tumorsejtek százalékos arányától függetlenül	Kérdéses
3+	Erős körkörös, bazolaterális vagy laterális membránfestődés a tumorsejtek legalább 10%-ánál.	Tumorsejtcsoportok erős, körkörös, bazolaterális vagy laterális membránfestődése az érintett tumorsejtek százalékos arányától függetlenül	Pozitív

Általánosságban a SISH-t vagy FISH-t akkor tekintik pozitívnak, ha a HER2 génkópia-szám aránya a 17-es kromoszómán található kópiák számához viszonyítva tumorsejtenként nagyobb vagy egyenlő 2-vel.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Metasztatikus emlőkarcinóma

A klinikai vizsgálatokban a trastuzumabot monoterápiaként olyan metastztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknél adták, akiknek tumora fokozott a HER2-expressziót mutatott, és akiknél a metastztatikus betegségre adott egy vagy több kemoterápiás protokoll szerinti kezelés nem bizonyult eredményesnek (trastuzumab önmagában).

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

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

bizonyult, akár kaptak a betegek előzetes adjuváns antraciklin-kezelést, akár nem.

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

A docetaxel kulcsfontosságú vizsgálatában, ahol önmagában vagy trastuzumabbal kombinálva alkalmazták a docetaxelt, a HER2-pozitivitás meghatározására alkalmazott fő kimutatási módszer az immunhisztokémia volt. A betegek kis hányadánál alkalmazták erre a célra a fluoreszcencia *in-situ* hibridizációt (FISH). Ebben a vizsgálatban a bevont betegek 87%-ának volt a betegsége IHC3+ és a bevont betegek 95%-ának volt a betegsége IHC3+ és/vagy FISH-pozitív.

Hetente történő adagolás metasztatikus emlőkarcinómában

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

4. táblázat: Monoterápiás és kombinációs terápiás vizsgálatok hatásossági eredményei

Paraméter	Monoterápia	Kombinációs terápia			
	Trasztuzumab ¹	Trasztuzumab és Paklitaxel ²	Paklitaxel ²	Trasztuzumab és Docetaxel ³	Docetaxel ³
	N=172	N=68	N=77	N=92	N=94
Válaszarány (95%-os CI)	18% (13 – 25)	49% (36 – 61)	17% (9 – 27)	61% (50 – 71)	34% (25 – 45)
A válasz időtartamának medián értéke (hónap) (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 (hónap) (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 (hónap) (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 alsó csoport
2. H0648g vizsgálat: IHC3+ beteg alsó csoport
3. M77001 vizsgálat: Teljes analízis csoport („intent-to-treat”), 24 hónapos eredmények

Trasztuzumab és anasztrozol kombinációs kezelés

A trastuzumab és anasztrozol kombinációját metasztatikus emlőkarcinóma első vonalbeli kezelésére HER2-t fokozottan expresszáló, hormonreceptor- (azaz ösztrogénreceptor [ER] és/vagy progeszteronreceptor [PR]) pozitív, posztmenopauzás betegeknél vizsgálták. A progressziómentes túlélés időtartama kétszeresére nőtt a trastuzumab és anasztrozol kombinációjával kezelt csoportban a csak anasztrozollal kezelt csoporthoz képest (4,8 hónap szemben a 2,4 hónappal). A többi paramétert

tekintve a kombináció alkalmazásakor a következők esetében tapasztaltak javulást: teljes válasz (16,5% szemben a 6,7%-kal), klinikai haszonráta (42,7% szemben a 27,9%-kal), progresszióig eltelt idő (4,8 hónap szemben a 2,4 hónappal). A válaszadásig eltelt idő és a válasz időtartama tekintetében nem volt különbség a vizsgálati karok között. A teljes túlélés medián értéke 4,6 hónappal nőtt a kombinációs csoportban. A különbség nem volt statisztikailag szignifikáns, azonban a csak anasztrozollal kezelt csoportból a betegek több mint felét trasztuzumab-tartalmú kezelésre állították át a betegség progressziója után.

3 hetente történő adagolás metasztatikus emlőkarcinómában

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

5. táblázat: Nem összehasonlító monoterápiás és kombinációs terápiás 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 (hónap) (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 (hónap) (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 (hónap) (95%-os CI)	ne	ne	ne	47,3 (32 – ne)

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

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

A progresszió helyei

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

Korai emlőkarcinóma (adjuváns kezelés)

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

- A BO16348 vizsgálatot arra tervezték, hogy HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél összehasonlítsák a – műtetet, hagyományos kemoterápiát és (adott esetben) radioterápiát követően – háromhetente adott trasztuzumabbal végzett egy, illetve két éves kezelést az obszervációval. Továbbá összehasonlították a két éves trasztuzumab-kezelést az egy éves trasztuzumab-kezeléssel. A trasztuzumab-kezelésben részesülő betegek 8 mg/ttkg-os telítő dózist, majd ezt követően 3 hetente 6 mg/ttkg fenntartó dózist kaptak egy vagy két éven át.

- Az összevont analízis alapjait képező NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálatok célja a doxorubicin és ciklofoszfamid (AC) kemoterápiát követő, paklitaxellel kombinált trasztuzumab-kezelés klinikai hasznának vizsgálata volt. Az NCCTG N9831 vizsgálatban továbbá az AC→P (paklitaxel) kemoterápiához szekvenciálisan hozzáadott trasztuzumab hatását is vizsgálták a műtétet követően, HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél.
- A BCIRG 006 vizsgálat célja a trasztuzumab-kezelés docetaxellel való kombinálásának tanulmányozása volt, AC kemoterápiát követően, vagy docetaxellel és karboplatinnal kombinációban, műtéten átesett, HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél.

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

Az NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálatok összevont analízisében a korai emlőkarcinóma kritériuma a magas kockázatú, operábilis emlőkarcinóma volt, definíció szerint: HER2-pozitív, pozitív hónalji nyirokcsomó státusszal vagy HER2-pozitív, negatív hónalji nyirokcsomó státusszal, de magas kockázatra utaló jellemzőkkel (tumorméret >1 cm és ER negatív vagy tumorméret >2 cm, hormonstátusztól függetlenül).

A BCIRG 006 vizsgálatban a HER2-pozitív korai emlőkarcinóma kritériumai a következők voltak: nyirokcsomó pozitív, vagy magas kockázatú, nyirokcsomó negatív betegek a nyirokcsomók érintettsége nélkül (pN0), valamint a következők közül legalább egy jellemző: 2 cm-nél nagyobb tumor, ösztrogénreceptor- és progesteronreceptor-negativitás, szövettani és/vagy nukleáris 2-3-as fokozat vagy 35 évesnél fiatalabb életkor.

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

6. táblázat: A BO16348 vizsgálat hatásossági eredményei

Paraméter	Követési idő (medián érték) 12 hónap*		Követési idő (medián érték) 8 év**	
	Obszerváció N=1693	Trasztuzumab 1 év N=1693	Obszerváció N=1697***	Trasztuzumab 1 év N=1702***
Betegségmentes túlélés				
- Eseményt mutató betegek száma	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Eseményt nem mutató betegek száma	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
p-érték vs. obszerváció	<0,0001		<0,0001	
Relatív hazard vs. obszerváció	0,54		0,76	
Recidívamentes túlélés				
- Eseményt mutató betegek száma	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Eseményt nem mutató betegek száma	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
p-érték vs. obszerváció	<0,0001		<0,0001	
Relatív hazard vs. obszerváció	0,51		0,73	
Távoli áttét nélküli túlélés				
- Eseményt mutató betegek száma	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- Eseményt nem mutató betegek száma	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
p-érték vs. obszerváció	<0,0001		<0,0001	
Relatív hazard vs. obszerváció	0,50		0,76	
Teljes túlélés (halál)				

Paraméter	Követési idő (medián érték) 12 hónap*		Követési idő (medián érték) 8 év**	
	Obszerváció	Trasztuzumab 1 év	Obszerváció	Trasztuzumab 1 év
	N=1693	N=1693	N=1697***	N=1702***
- Eseményt mutató betegek száma	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Eseményt nem mutató betegek száma	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
p-érték vs. obszerváció	0,24		0,0005	
Relatív hazard vs. obszerváció	0,75		0,76	

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

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

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

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

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

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

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

A doxorubicint és a ciklofoszfamidot egyidejűleg a következők szerint adagolták:

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

A paklitaxelt trasztuzumabbal kombinálva az alábbiak szerint adagolták:

- intravénás paklitaxel – 80 mg/m² folyamatos intravénás infúzióban, hetente adagolva 12 héten keresztül.

vagy

- intravénás paklitaxel – 175 mg/m² folyamatos intravénás infúzióban, 3 hetente adagolva 4 cikluson keresztül (mindegyik ciklus első napján).

Az NSABP B-31 és NCCTG 9831 vizsgálat összevont elemzésének hatásossági eredményeit a

betegségmentes túlélés (DFS)* végső analízisekor a 7. táblázat foglalja össze. A medián követési idő 1,8 év volt az AC→P karon és 2,0 év az AC→PH kar betegeinél.

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

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

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

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

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

Az elsődleges végpont, a betegségmentes túlélés (DFS) vonatkozásában a betegség kiújulásának kockázata 52%-kal csökkent a trasztuzumab paklitaxel kemoterápiához történő hozzáadásának hatására. A relatív hazard abszolút előnyként mutatkozik meg a 3 éves betegségmentes túlélési arány 11,8 százalékpontos növekedésében (87,2% szemben a 75,4%-kal) az AC→PH (trasztuzumab) kar javára.

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

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

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

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

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

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

A betegségmentes túlélés (DFS) analízist szintén elvégezték az NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálatok összevont elemzéséből származó teljes túlélés analízis idején. A frissített DFS analízis

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

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

A docetaxelt az alábbiak szerint adagolták:

- intravénás docetaxel – 100 mg/m² egy órás intravénás infúzióban, 3 hetente adagolva 4 cikluson keresztül (az első docetaxel ciklusban a 2. napon, a további ciklusokban az első napon)
- vagy
- intravénás docetaxel – 75 mg/m² egy órás intravénás infúzióban 3 hetente adagolva 6 cikluson keresztül (az első ciklusban a 2. napon, a további ciklusokban az első napon)

ezt követően:

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

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

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

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

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

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

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

Paraméter	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Relatív hazard vs AC→D (95%-os CI) p-érték
Betegségmentes túlélés Az eseményt mutató betegek száma	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Távoli recidíva Az eseményt mutató betegek száma	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p=0,0008

Paraméter	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Relatív hazard vs AC→D (95%-os CI) p-érték
Halál (teljes túlélés [OS] esemény) Az eseményt mutató betegek száma	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p=0,0182

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

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

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

Ezenkívül az NSABP B-31/NCCTG N9831 klinikai vizsgálatok összevont analiziséből és a BCIRG 006 vizsgálatból származó adatokon post-hoc feltáró analízist is végeztek, melyben kombinálták a betegségmentes túlélés eseményeket és a tünetekkel járó kardiális eseményeket. Az eredményeket a 11. táblázat foglalja össze:

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

Paraméter	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 és NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) BCIRG006	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primer hatásossági analízis Betégsgmentes túlélés Relatív hazard (95%-os CI) p-érték	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Hosszú távú követés hatásossági analízise** Betégsgmentes túlélés Relatív hazard (95%-os CI) p-érték	0,61 (0,54; 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p=0,0011
A betégsgmentes túlélés és a tünetekkel járó cardialis események post-hoc feltáró analízise Hosszú távú követés** Relatív hazard (95%-os CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

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

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

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

Korai emlőkarcinóma (neoadjuváns-adjuváns kezelés)

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

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

Az MO16432 vizsgálatban a trastuzumabot (8 mg/ttkg telítő dózis, majd 6 mg/ttkg fenntartó dózisok 3 hetente) 10 ciklus neoadjuváns kemoterápiával együtt adagolták

az alábbiak szerint:

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

ezt követően

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

ezt követően

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

majd a műtét után

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

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

12. táblázat: Az MO16432 vizsgálat hatásossági eredményei

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

Paraméter	Kemoterápia + trasztuzumab (n=115)	Csak kemoterápia (n=116)	
Teljes túlélés			Relatív hazard (95%-os CI)
Eseményt mutató betegek száma	22	33	0,59 (0,35; 1,02) p=0,0555

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

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

Metasztatikus gyomorkarcinóma

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

A kemoterápiát az alábbiak szerint adagolták:

- kapecitabin – 1000 mg/m² szájon át, naponta kétszer, 14 napon keresztül, 3 hetente, összesen 6 cikluson át (mindegyik ciklus 1. napjának estéjétől a ciklus 15. napjának reggeléig)
- vagy
- intravénás 5-fluorouracil – 800 mg/m²/nap, folyamatos intravénás infúzióban, 5 napon keresztül, 3 hetente, összesen 6 cikluson át (mindegyik ciklus 1-5. napján)

A fentiek valamelyikét kombinálták a következővel:

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

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

13. táblázat: A BO18225 vizsgálat hatásossági eredményei

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

FP+H: Fluoropirimidin/ciszplatin + trasztuzumab

FP: Fluoropirimidin/ciszplatin

a: Esélyhányados

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

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

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

Gyermekek és serdülők

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

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

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

Adagolási rend	Primer tumor típusa	N	C _{min} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-21 nap} (µg·nap/ml)
8 mg/ttkg + 6 mg/ttkg 3 hetente	MBC	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	EBC	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 277)	1390 (1039 - 1895)
	AGC	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4 mg/ttkg + 2 mg/ttkg hetente	MBC	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 - 1584)
	EBC	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

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

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

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

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

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

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

Adagolási rend	Primer tumor típusa	N	Teljes CL-tartomány C _{max,ss} -tól C _{min,ss} -ig (l/nap)	t _{1/2} -tartomány C _{max,ss} -tól C _{min,ss} -ig (nap)
8 mg/ttkg + 6 mg/ttkg 3 hetente	MBC	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	EBC	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	AGC	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4 mg/ttkg + 2 mg/ttkg hetente	MBC	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	EBC	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

A trasztuzumab kimosódása

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

Cirkuláló „shed” HER2 receptor extracelluláris domén

A kovariánsok feltáró analízise a betegek csupán egy alcsoportjának információi alapján azt mutatta, hogy azoknál a betegeknél, akiknél magasabb volt a HER2 receptor extracelluláris domén szintje, gyorsabb volt a nem lineáris clearance-sze (alacsonyabb K_m) ($P < 0,001$). Összefüggés volt a shed antigén és 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 értékek hasonlóak voltak az MBC-s és EBC-s betegek értékeihez, és nem figyeltek meg a trasztuzumab clearance-re gyakorolt nyilvánvaló hatást.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem észleltek akut vagy krónikus toxicitást a 6 hónapos vizsgálatokban, vagy reprodukív toxicitást a teratológiai, nőstény fertilitási vagy késői gesztációs toxicitási / placentaris transzfer vizsgálatokban. A Tuznue nem genotoxikus. A trehalózzal (mely az egyik fő formulálási segédanyag) végzett vizsgálatokban nem észleltek semmiféle toxicitást.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

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

6.2 Inkompatibilitások

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

Glükóz-oldattal nem hígítható, mert a fehérje kiválik.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

6 év (150 mg)
4 év (420 mg)

Aszeptikus körülmények közötti elkészítést és hígítást követően:

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. A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

Az aszeptikus körülmények között, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatot tartalmazó polipropilén zsákban hígított Tuznue kémiai és fizikai stabilitása 30 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten 24 óráig igazolt.

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

6.4 Különleges tárolási előírások

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

Az elkészített oldat nem fagyasztható.

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Tuznue 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

150 mg trasztuzumab butil gumidugóval lezárt, 20 ml-es, átlátszó, I. típusú üvegből készült injekciós üvegben.

Egy injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

Tuznue 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

420 mg trasztuzumab butil gumidugóval lezárt, 50 ml-es, átlátszó, I. típusú üvegből készült injekciós üvegben.

Egy injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

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

A Tuznue steril, tartósítószerrel nem tartalmazó, pirogénmentes, egyszeri alkalmazásra szánt injekciós üvegben kerül forgalomba.

A feloldáshoz és a hígításhoz megfelelő aszeptikus technikát kell alkalmazni. Biztosítani kell az elkészített oldatok sterilitását. Mivel a gyógyszer nem tartalmaz antibakteriális tartósítószerrel vagy bakteriosztatikus anyagokat, az aszeptikus technikát biztosítani kell.

Aszeptikus körülmények közötti elkészítés, kezelés és tárolás:

Az aszeptikus körülményeket biztosítani kell az infúzió elkészítésekor. Az elkészítés során ügyelni kell az alábbiakra:

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

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

Az elkészített oldat nem fagyasztható.

Tuznue 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

Tuznue 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A Tuznue-t tartalmazó injekciós üvegben 20 ml steril injekcióhoz való vízzel (nincs mellékelve) kell a koncentrátumot elkészíteni. Más oldószer nem használható a koncentrátum elkészítéséhez. Így 21 ml, egyszeri alkalmazásra való oldat keletkezik, mely kb. 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmaz, amelynek pH-értéke kb. 6,0. A 4,8%-nyi oldattöbblet biztosítja, hogy a jelzett 420 mg-os adag felszívható legyen minden injekciós üvegből.

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

Aszeptikus körülmények között történő feloldásra vonatkozó utasítások:

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

A készítmény feloldás közbeni enyhe habzása nem szokatlan. Az injekciós üveget kb. 5 percig állni kell hagyni. A feloldott Tuznue tiszta, színtelen vagy halványsárga, átlátszó oldat, mely látható részecskéktől mentes.

Az elkészített oldat aszeptikus körülmények között történő hígítására vonatkozó utasítások

A szükséges oldat térfogatának meghatározása:

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

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

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

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

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

nátrium-klorid-oldathoz. Glükóztartalmú oldat nem használható (lásd 6.2 pont). A zsákokat óvatosan át kell fordítani, hogy az oldat elkeveredjen, de a habzást elkerüljük.

A parenterális gyógyszereket beadás előtt szemrevételezéssel meg kell vizsgálni, hogy vannak-e bennük látható részecskék, vagy nem színeződtek-e el.

Nem tapasztaltak inkompatibilitást a Tuznue és a polipropilén zsákok között.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpansesteenweg 449
3090 Overijse, Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Tuznue 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

EU/1/24/1864/001

Tuznue 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

EU/1/24/1864/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. szeptember 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

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

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

Prestige Biologics Co., Ltd.
197 Osongsaengmyeong 1-ro, Osong-eup,
Heungdeok-gu, Cheongju-si, Chungcheongbuk-do,
28161 Koreai Köztársaság

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

Laboratorio Reig Jofre, S.A.
Gran Capitàn, 10, Sant Joan Despí,
08970 Barcelona, Spanyolország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

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

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tuznue 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trasztuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg trasztuzumabot tartalmaz injekciós üvegenként. Az elkészített koncentrátum 21 mg trasztuzumabot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

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, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpansesteenweg 449
3090 Overijse, Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1864/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

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

Tuznue 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

Tuznue 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trasztuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

420 mg trasztuzumabot tartalmaz injekciós üvegenként. Az elkészített koncentrátum 21 mg trasztuzumabot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpensesteenweg 449
3090 Overijse, Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1864/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

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

Tuznue 420 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

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tuznue 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Tuznue 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

trasztuzumab

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

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

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

A betegájékoztató tartalma

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

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

A Tuznue hatóanyaga a trasztuzumab, ami egy monoklonális antitest. A monoklonális antitestek speciális fehérjékhez vagy antigénekhez kötődnek. A trasztuzumabot úgy fejlesztették ki, hogy szelektíven kötődik a 2-es típusú humán epidermális növekedési faktor receptornak (HER2) nevezett antigénhez. A HER2 nagy mennyiségben található bizonyos daganatos sejtek felszínén, ahol serkenti a daganatos sejtek növekedését. Ha a Tuznue a HER2-höz kötődik, megállítja az ilyen sejtek növekedését, és pusztulásukat okozza.

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

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

2. Tudnivalók a Tuznue alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Tuznue-t, ha

- allergiás a trasztuzumabra, a rágcsőeredetű (egérféléktől származó) 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 Tuznue-kezelés önmagában vagy taxánnal együtt befolyásolhatja a szív működést, különösen, ha Ön valaha antraciklint kapott (a taxánok és az antraciklinek két másik, daganatos betegségekben alkalmazott gyógyszer csoport). A hatások közepesen súlyosak vagy súlyosak és halálos kimenetelűek is lehetnek. Szív működését ezért ellenőrizni fogják a Tuznue-kezelés megkezdése előtt, a kezelés ideje alatt 3 havonta és a kezelést követően legfeljebb 2-5 évig. Ha szívelégtelenségre utaló jelek fordulnak elő (vagyis a szív nem megfelelően pumpálja a vért), gyakrabban ellenőrizhetik szív működését (6-8 hetente), kezelést kaphat szívelégtelenségre, vagy előfordulhat, hogy abba kell hagynia a Tuznue-kezelést.

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

- valaha szívelégtelensége, szív koszorúér-betegsége, szívbillentyű-betegsége (szívzörej), magas vérnyomása volt, korábban gyógyszert szedett magas vérnyomásra, vagy jelenleg szed magas vérnyomás kezelésére gyógyszert.
- jelenleg doxorubicin vagy epirubicin nevű gyógyszert (daganatos betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek) kap, vagy valaha kapott. Ezek a gyógyszerek (vagy bármilyen más antraciklin) károsíthatják a szívizmot, és fokozhatják a Tuznue által kiváltott szívproblémák fellépésének kockázatát.
- légszomja van, különösen ha jelenleg taxánt kap. A Tuznue légzési nehézséget okozhat, különösen az első adagolás során. Ez súlyosabb lehet, ha már eleve volt légszomja. Azoknál a betegeknél, akik már a kezelés előtt súlyos légzési nehézségekkel küzdöttek, nagyon ritkán halál is előfordult a Tuznue adásakor.
- bármikor kapott már más kezelést daganatos betegség miatt.

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

Gyermekek és serdülők

A Tuznue alkalmazása 18 éves kor alatt nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Tuznue

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

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

Terhesség és szoptatás

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

Nem szabad szoptatnia gyermekét a Tuznue-kezelés ideje alatt és a Tuznue utolsó adagjának beadása után 7 hónapig, mert a Tuznue 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 Tuznue 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.

A Tuznue poliszorbátot tartalmaz

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

A Tuznue 1,7 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 420 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel 0,085 mg/ml-nek (20 ml steril injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően). A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan alkalmazzák a Tuznue-t?

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

A Tuznue-t infúzió formájában, egy gyűjtőérbe (vénába) adják be (intravénás cseppinfúzió). Az intravénás Tuznue-t nem szabad bőr alá adni, kizárólag intravénás infúzió formájában alkalmazható.

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

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

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

Ha idő előtt abbahagyja a Tuznue alkalmazását

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

7 hónapba is beletelhet, mire szervezetéből ez a gyógyszer kiürül. Kezelőorvosa ezért dönthet úgy, hogy folytatják a szívműködés ellenőrzését, még akár a kezelés befejezését követően is.

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

A Tuznue infúzió során hidegrázás, láz és más, influenzaszerű tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek nagyon gyakoriak (10 betegből több mint 1 beteget érinthet). További, infúzióval kapcsolatos mellékhatások: 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 duzzadása, kiütés és fáradtságérzés. A tünetek közül néhány súlyos lehet, és néhány beteg meg is halt (lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

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

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

Súlyos mellékhatások

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

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

Kezelőorvosa a kezelés során és a kezelés befejezése után rendszeresen ellenőrzi szívműködését, de azonnal jeleznie kell kezelőorvosának, ha a fenti tünetek közül bármelyiket észleli.

- Tumorlízis-szindróma: (a daganat kezelése után fellépő, anyagcserét érintő szövödmények összessége, amelyet a vér magas kálium- és foszfátszintje, valamint a vér alacsony kalciumszintje jellemez). A tünetek közt lehetnek veseproblémák (gyengeség, nehézlégzés, fáradtság és zavartság), szívproblémák (szapora szívdobogás, vagy felgyorsult vagy lelassult szívverés), görcsök, hányás vagy hasmenés és bizsergés a szájbán, a kézen vagy a lábon.

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

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

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

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

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

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- sárgaság
- anafilaxiás reakciók

Egyéb jelentett mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

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

Az Ön által tapasztalt mellékhatást némely esetben alapbetegsége, a daganat okozhatja. Ha a Tuznue-t kemoterápiával kombinálva kapja, a mellékhatások részben a kemoterápia következményei is lehetnek.

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

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a Tuznue-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

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

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

Az infúziós oldatot a hígítás után azonnal fel kell használni. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha abban a beadás előtt bármilyen szilárd részecskét, illetve elszíneződést észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tuznue?

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

Milyen a Tuznue külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tuznue por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, amely 150 mg vagy 420 mg trasztuzumabot tartalmazó, gumidugóval lezárt, üvegből készült injekciós üvegben kerül forgalomba. A por fehér vagy halványsárga színű porpogácsa formájában van jelen.

1 db, port tartalmazó injekciós üveg dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpensesteenweg 449
3090 Overijse, Belgium

Gyártó

Laboratorio Reig Jofre, S.A.
Gran Capitán, 10, Sant Joan Despí,
08970 Barcelona, Spanyolország

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 (0) 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az intravénás Tuznue steril, tartósítószer nem tartalmazó, pirogénmentes, egyszeri alkalmazásra szánt injekciós üvegben kerül forgalomba.

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

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

Az aseptikus körülmények között, injekcióhoz való víz (ez nincs mellékelve a csomagolásban) segítségével feloldott Tuznue stabilitása 2 °C – 8 °C hőmérsékleten tárolva 48 órán át igazolt, fagyasztani nem szabad.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot és a Tuznue infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Feloldást és hígítást követően a készítményt nem szabad tárolni, kivéve, ha az elkészítést és a hígítást ellenőrzött, validált, aseptikus körülmények között végezték. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolásért és az alkalmazott tárolási körülményekért a felhasználó a felelős.

A feloldáshoz és a hígításhoz megfelelő aseptikus technikát kell alkalmazni. Biztosítani kell az elkészített oldatok sterilitását. Mivel a gyógyszer nem tartalmaz antibakteriális tartósítószer vagy bakteriosztatikus anyagokat, az aseptikus technikát biztosítani kell.

Aseptikus körülmények közötti elkészítés, kezelés és tárolás:

Az aseptikus körülményeket biztosítani kell az infúzió elkészítésekor. Az elkészítés során ügyelni kell az alábbiakra:

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

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

Tuznue 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Megfelelő aseptikus technikát kell alkalmazni. A Tuznue-t tartalmazó 150 mg-os injekciós üvegben 7,2 ml, steril injekcióhoz való vízzel (nincs mellékelve) kell a koncentrátumot elkészíteni. Más oldószer nem használható a koncentrátum elkészítéséhez. Így 7,4 ml oldatot kapunk, mely egyszeri adag és kb. 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmaz. A 4% térfogattöbblet biztosítja, hogy a teljes 150 mg-os adag felszívható legyen az injekciós üvegből.

Tuznue 420 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Megfelelő aseptikus technikát kell alkalmazni. A Tuznue-t tartalmazó 420 mg-os injekciós üvegben 20 ml, steril injekcióhoz való vízzel (nincs mellékelve) kell a koncentrátumot elkészíteni. Más oldószer nem használható a koncentrátum elkészítéséhez. Így 21 ml oldatot kapunk, mely egyszeri

adag és kb. 21 mg/ml trasztuzumabot tartalmaz. A 4,8% térfogattöbblet biztosítja, hogy a teljes 420 mg-os adag felszívható legyen az injekciós üvegből.

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

Feloldási utasítás:

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

A készítmény feloldás közbeni enyhe habzása nem szokatlan. Az injekciós üveget kb. 5 percig állni kell hagyni. A feloldott Tuznue tiszta, színtelen vagy halványsárga, átlátszó oldat, mely látható részecskéktől mentes.

Az elkészített oldat aszeptikus körülmények között történő hígítására vonatkozó utasítások:

A szükséges oldat térfogatának meghatározása:

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

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

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

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

A megfelelő mennyiségű oldatot egy steril tű és fecskendő alkalmazásával fel kell szívni az injekciós üvegből, és 250 ml 0,9%-os nátrium-klorid-oldatot tartalmazó polipropilén infúziós zsákba kell adagolni. Glükóztartalmú oldat nem használható. A zsákot óvatosan át kell fordítani, hogy az oldat elkeveredjen, de a habzást elkerüljük. A parenterális oldatokat beadás előtt szemrevételezéssel meg kell vizsgálni, hogy vannak-e bennük látható részecskék, vagy nem színeződtek-e el. Az elkészült infúziót azonnal be kell adni. Aszeptikus hígítás esetén az infúzió (30 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten) 24 óráig tárolható.