



因發生副作用不(VLFEF-1於正常值下限(LLN))，或AC治療結束時的LVEF較基線值降低(≥16%)的發現而未獲允許開始使用Herceptin。開始使用Herceptin治療之後，在研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)接受Herceptin/paclitaxel治療的患者中，新發生之劑量限制性心臟功能不全的發生率高於僅接受paclitaxel治療的患者，在研究3 (BO16348/HERA)中，接受Herceptin單一治療之患者中的發生率也高於觀察組(參見表6、圖1及圖2)。

在試驗BO16348完成8年中位追蹤後，接受Herceptin治療1年的重度鬱血性心臟衰竭(CHF)治療組(美國紐約心臟學會分級之第三-IV期)發生率為0.8%，而輕度症狀性與無症狀性左心室功能不全的發生率為4.6%。

對於已出現心臟毒性的患者繼續使用或重新給予Herceptin治療的安全性尚無前瞻性研究。然而，在經臨床試驗(H0648g、H0649g、M7700、BO16146、BO16348、BO18255、B31、N9831、BCIRG 006、MO16432)中，接受Herceptin治療的大多數患者標準藥物治療後情況既獲得改善。這些標準藥物包括利尿劑、強心劑治療、β1拮抗劑及血管收縮素轉化酶抑制劑。對於大多數有心臟症狀但接受Herceptin治療獲得臨床效益之患者，持續接受Herceptin治療未見其他的臨床心臟事件發生。共有71.4%患者接受Herceptin治療一年且出現中度鬱血性心臟衰竭(CHF)的患者發生心臟病可逆現象(定義為事件發生後，至少連續出現兩次LVEF改善≥50%的情況)，79.5%接受Herceptin治療一年且出現中度症狀性與無症狀性左心室功能不全的患者發生左心室功能不全可逆現象。

在試驗NSABP B31和NCCTG N9831的聯合分析中，針對經標準性鬱血性心臟衰竭(CHF)的AC–TH組患者，有64.5%的患者一次追蹤後復發左心室功能不全已恢復至無症狀，而約90.3%的最後LVEF完全恢復或部分恢復。

表6 研究1、2、3及4 (NSABP B31、NCCTG N9831、BO16348/HERA和BCIRG006)中新發生心臟功能不全(以LVEF為評估標準)的發生率(以病患數為單位)

	LVEF<50%	LVEF絕對降低低幅度			
	和較基準值的絕對降低幅度				
	LVEF 降低幅度	降低低幅度	<20%	≥20%	
	<50%	≥10%	≥16%	≥10%	
<b>研究1和2<sup>a</sup> (NSABP B31和NCCTG N9831)</b>					
AC–TH (n=1856)	23.1%	18.5%	11.2%	37.9%	8.9%
AC–T (n=1170)	11.7%	7.0%	3.0%	22.1%	3.4%
<b>研究3 (BO16348/HERA)</b>					
Herceptin (n=1678)	8.6%	7.0%	3.8%	22.4%	3.5%
觀察組 (n=1708)	4.6%	(35)	(204)	(21)	
<b>研空4 (BCIRG006)<sup>b</sup></b>					
TCH (n=1056)	8.5%	5.9%	3.3%	34.5%	6.3%
AC–TH (n=1068)	17.7%	13.3%	9.8%	44.3%	13.2%
AC–T (n=1050)	9.5%	6.6%	3.3%	34%	5.5%

<sup>a</sup> 研究1、2和3 (NSABP B31、NCCTG N9831和BO16348/HERA)，病例數開始使用Herceptin第4、研究4 (BCIRG006)、病例數隨機分組的日期開始算起。

<sup>b</sup> 研究1及研究2之AC-TH試驗組的中位追蹤期為8.3年。

<sup>c</sup> 研究4 (BCIRG006)療法：先使用doxorubicin+cyctophosphamide，然後再改用paclitaxel (AC–T) 或paclitaxel+Herceptin (AC–TH)。

<sup>d</sup> 研究1及研究2之AC-TH試驗組的中位追蹤期為8.3年。

<sup>e</sup> 研究4 (BCIRG006)療法：先使用doxorubicin+cyctophosphamide，然後再改用doctaxel (AC–T) 或doctaxel+Herceptin (AC–TH)；或為doctaxel+carboplatin+Herceptin (TCH)。

圖1 研究1和2 (NSABP B31和 NCCTG N9831)：LVEF首度較基準值降低<sup>a</sup>且低於50%之時間的累計發生率，並以死亡做為競爭風險事件

圖2 研究3 (BO16348/HERA)：LVEF首度較基準值降低<sup>a</sup>且低於50%且低於50%之時間的累計發生率，並以死亡做為競爭風險事件

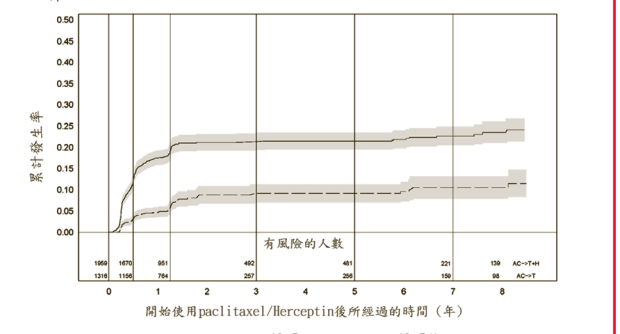


圖2 研究3 (BO16348/HERA)：LVEF首度較基準值降低<sup>a</sup>且低於50%且低於50%之時間的累計發生率，並以死亡做為競爭風險事件

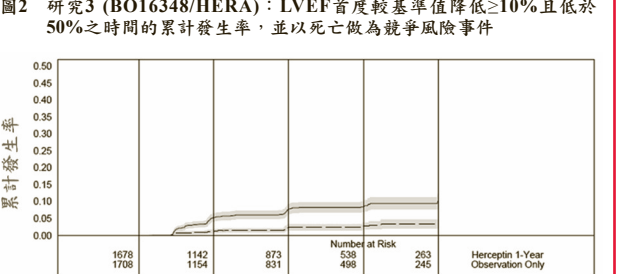


圖3 研究4 (BCIRG006)：LVEF首度較基準值降低<sup>a</sup>且低於50%且低於50%之時間的累計發生率，並以死亡做為競爭風險事件



圖3 研究4 (BCIRG006)：LVEF首度較基準值降低<sup>a</sup>且低於50%且低於50%之時間的累計發生率，並以死亡做為競爭風險事件

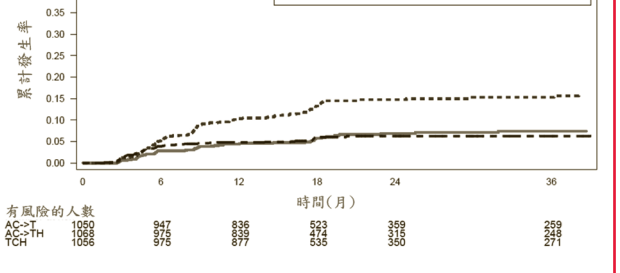


圖3 研究4 (BCIRG006)：LVEF首度較基準值降低<sup>a</sup>且低於50%且低於50%之時間的累計發生率，並以死亡做為競爭風險事件

圖3 研究4 (BCIRG006)：LVEF首度較基準值降低<sup>a</sup>且低於50%且低於50%之時間的累計發生率，並以死亡做為競爭風險事件

圖3 研究4 (BCIRG006)：LVEF首度較基準值降低<sup>a</sup>且低於50%且低於50%之時間的累計發生率，並以死亡做為競爭風險事件

圖3 研究4 (BCIRG006)：LVEF首度較基準值降低<sup>a</sup>且低於50%且低於50%之時間的累計發生率，並以死亡做為競爭風險事件

早期乳癌(EMC)術前-術後輔助治療
研究4 (BO16322/NOAH)經性試驗中，Herceptin與術前輔助化學治療藥物(含四個週期的doxorubicin，累積劑量達180 mg/m<sup>2</sup>)同時投予。症狀性心臟功能不全的發生率在Herceptin組為1.7%。
在BO22227試驗之劑量試驗中，Herceptin與術前輔助治療藥物(含四個週期的epirubicin，累積劑量達300 mg/m<sup>2</sup>)同時投予。經過中位數為40個月的追蹤觀察後，Herceptin靜脈注射組的鬱血性心臟衰竭發生率為0%。

轉移性乳癌試驗中之患者所發生的於治療期間出現的鬱血性心臟衰竭皆依據紐約心臟協會分級系統(I-IV級，第IV級表示嚴重程度最高的心臟衰竭)予以分級(參見表2)。在轉移性乳癌的試驗中，發生心臟功能不全的可能性以同時接受Herceptin+anthracyclines治療的患者最高。

轉移性乳癌
在研究7 (BO18255/TOGA)中，在篩選期時，fluoropyrimidine/cisplatin (FP)組的中位LVEF值為64% (48%-90%)，Herceptin+fluoropyrimidine/cisplatin (H+FP)則為65% (50%-86%)。

除了一項Herceptin組的患者有LVEF降低沒有症狀的狀況外，大部分在研究7 (BO18255/TOGA)發現的LVEF降低情況是沒有症狀的。

LVEF從篩選期的變化摘要
LVEF降低：篩選期後最低值

\* LVEF<50%，且較基準值降低<10%

\* LVEF<50%，且較基準值降低<10%

\*僅包含入診評估方式與最初評估方式相同的病患(FP組，n=187；H+FP組，n=237)。

心臟不良事件
上市後經驗的不良反應
單獨使用化學治療
Herceptin併用化學治療

\*9位病患發生9個事件

\*\*4位病患發生5個事件

劑量反應

臨床上市可能難以區分劑量反應及過敏反應。

在首次輸注Herceptin期間，最常見於報告的症狀為冷顫和發燒。臨床試驗中，有40%的患者曾發生這些症狀。這些症狀可使用acetaminophen、diphenhydramine及meperidine治療。過敏反應沒有降低Herceptin的輸注速率<sup>a</sup>；有<1%的患者因接受Herceptin治療一年且出現中度鬱血性心臟衰竭(CHF)的患者發生心臟病可逆現象(定義為事件發生後，至少連續出現兩次LVEF改善≥50%的情況)，79.5%接受Herceptin治療一年且出現中度症狀性與無症狀性左心室功能不全的患者發生左心室功能不全可逆現象。

在試驗NSABP B31和NCCTG N9831的聯合分析中，針對經標準性鬱血性心臟衰竭(CHF)的AC–TH組患者，有64.5%的患者一次追蹤後復發左心室功能不全已恢復至無症狀，而約90.3%的最後LVEF完全恢復或部分恢復。

研究1、2和3 (NSABP B31、NCCTG N9831和BO16348/HERA)中新發生心臟功能不全(以LVEF為評估標準)的發生率(以病患數為單位)

	單獨使用化學治療 Fluoropyrimidine/ Cisplatin (N=290) (病患%)	Herceptin 併用化學治療 Trastuzumab/ Fluoropyrimidine/ Cisplatin (N=294) (病患%)		
嗜中性白血球減少症	30%	27%		
嗜中性白血球減少症	10%	12%		
發燒	3%	5%		

FP組發生NCTI-CTC v3.0第3級(含)以上之泌尿器官分組(SOC)之不良事件的病患總數百分比為38%，而FP+H組則為40%。

乳癌
在研究4 (BCIRG006)中，接受Herceptin的AC-T試驗組(非TCH試驗組)感染的整體發生率較高[44% (AC–TH)，37% (TCH)，38% (AC–T)]，三個試驗組的NCTI-CTC第3-4級感染的發生率相似[25% (AC–TH)，21% (TCH)，23% (AC–T)]。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

肺毒性
在研究Herceptin治療轉移性乳癌的婦女中，肺毒性的發生率也有升高的現象。在上市後的使用經驗中，曾有在輸注反應的綜合症狀中出現肺臟不良事件的報告。肺臟事件包括支氣管炎、缺氧、呼吸困難、肺浸潤、肺膿液、非心因性肺水腫，以及急性呼吸窘迫症候群。詳細的說明請參見*藥學及注意事項(4.4)*。

呼吸、胸膈及縱膈疾患	支氣管炎
	氣血飽和度下降
	呼吸衰竭
	呼吸性肺病
	肺浸潤
	急性呼吸窘迫症候群
	肺萎縮
	肺纖維化
	缺氧
	喉嚨水腫
腎臟及尿道狀況	腎絲球體炎
	腎衰竭
懷孕、產褥期、周產期疾患	胎發育不良
	腎發育不良
	羊水過少

6. 與其他藥品間的交互作用及其他形式的交互作用
並未進行正式的藥物交互作用研究。臨床試驗中Herceptin和併用藥物之間在臨床上市並無觀察到顯著的交互作用。

研究1、2和3 (NSABP B31、NCCTG N9831和BO16348/HERA)中新發生心臟功能不全(以LVEF為評估標準)的發生率(以病患數為單位)

研究1、2和3 (NSABP B31、NCCTG N9831和BO16348/HERA)中新發生心臟功能不全(以LVEF為評估標準)的發生率(以病患數為單位)

研究1、2和3 (NSABP B31、NCCTG N9831和BO16348/HERA)中新發生心臟功能不全(以LVEF為評估標準)的發生率(以病患數為單位)

研究1、2和3 (NSABP B31、NCCTG N9831和BO16348/HERA)中新發生心臟功能不全(以LVEF為評估標準)的發生率(以病患數為單位)

研究1、2和3 (NSABP B31、NCCTG N9831和BO16348/HERA)中新發生心臟功能不全(以LVEF為評估標準)的發生率(以病患數為單位)

研究1、2和3 (NSABP B31、NCCTG N9831和BO16348/HERA)中新發生心臟功能不全(以LVEF為評估標準)的發生率(以病患數為單位)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab
\*AC→P組與AC→PH組的患者其追蹤期中位數分別為1.8年及2.0年
\*\*AC→PH相較於AC→P之OS的p值沒有超過預設的統計臨界值
來源：臨床試驗報告的表15；B-31及N9831之整合分析，2006年2月4日，Genentech, Inc。

若從無疾病之存活時間(DFS)的主要療效指標來看，paclitaxel化學治療再加上Herceptin可使疾病復發的風險降低52%。若從風險比轉換成一個絕對效益來比較，意即三年無疾病狀態之存活率，可以看出AC→PH (Herceptin)治療組的療效優於AC→P組11.8% (87.2%對75.4%)。

當707位患者死亡時，進行NSABP B31及NCCTG N9831試驗之綜合分析所預先計畫的OS最終分析(AC→PH組別的追蹤中位數為8.3年)。統計結果顯示，以AC→PH方式治療與AC→P相比，可顯著改善OS (分層HR=0.64；95% CI [0.55, 0.74]，對數等級p值<0.0001)。8年時，AC→PH組及AC→P組的存活率率估計分別為86.9%及79.4%，絕對效益為7.4%(95% CI 4.9%, 10.0%)。

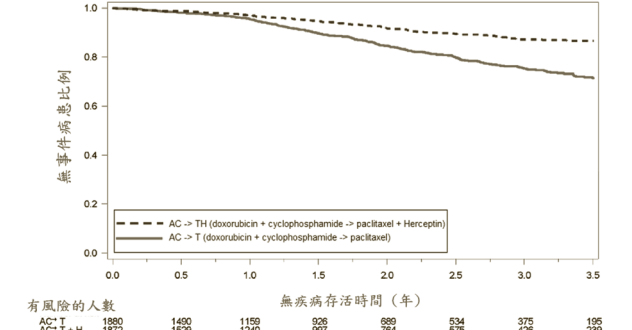
NSABP B-31及NCCTG N9831試驗綜合分析的最終OS結果整理於下表：

表12 **NSABP B31及NCCTG N9831試驗綜合分析的最終整體存活分析：**

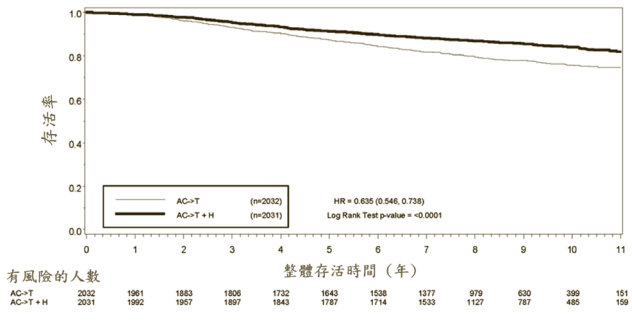
參數	AC→P (2032人)	AC→PH (2031人)	與AC→P相比的p值	與AC→P相比的風險比(95% CI)
死亡(OS事件)；出現事件的患者數(%)	418 (20.6%)	289 (14.2%)	<0.0001	0.64 (0.55, 0.74)

A：doxorubicin；C：cyclophosphamide；P：paclitaxel；H：trastuzumab

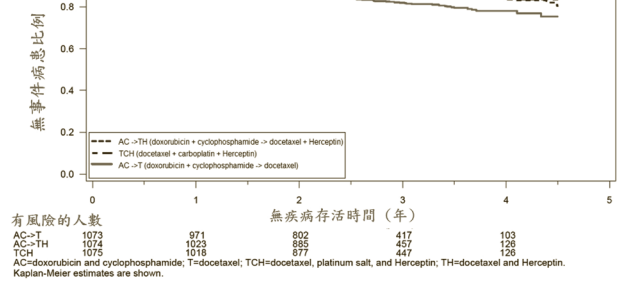
**圖4 接受乳癌輔助治療之患者中的無疾病存活時間[研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)]**



**圖5 接受乳癌輔助治療之患者中的整體存活時間[研究1和2 (NSABP B31和NCCTG N9831)]**



**圖6 接受乳癌輔助治療患者的無疾病存活時間[研究4 (BCIRG006)]**



針對有中央實驗室試驗數據之研究2和研究3 (NCCTG N9831 和 BO16348/HERA)，中的患者進行探索性的分析，藉以確認HER2過度表現或基因訊號擴大檢測結果不同之情況下的DFS。結果如表13所示。在研究2 (NCCTG N9831)中，除了IHC 3+/FISH+子群體之外，其他子群體的病例數都很少，該子群體除了有資料的患者中即佔了81%。由於病例數太少，因此無法做出關於其他分組中之療效表現方面的明確結論。研究3 (BO16348/HERA)中的病例數是足以證實可對IHC 3+/FISH+不明及FISH+/IHC不明這兩個子群體中的DFS產生明顯的影響。

表13 研究2和3 (NCCTG N9831/BO16348/HERA) 中，HER2過度表現或基因訊號擴大檢測結果不同之情況下的治療結果

HER2分析結果 <sup>a</sup>	研究2 (NCCTG N9831)		研究3 (BO16348/HERA)	
	病患人數	DFS 風險比率 (95% CI)	病患人數	DFS 風險比率 (95% CI)
IHC 3±				
FISH(+)	1170	0.42 (0.27, 0.64)	91	0.56 (0.13, 2.50)
FISH (-)	51	0.71 (0.04, 11.79)	8	----
FISH不明	51	0.69 (0.09, 5.14)	2258	0.53 (0.41, 0.69)
IHC 3+/ <sup>b</sup> FISH(+)	174	1.01 (0.18, 5.65)	299 <sup>b</sup>	0.53 (0.20, 1.42)
IHC不明/ <sup>b</sup> FISH(+)	----	----	724	0.59 (0.38, 0.93)

<sup>a</sup> 在中央實驗室利用HercpTest進行IHC分析，利用PathVision進行FISH分析。<sup>b</sup> 在研究3 (BO16348/HERA)中，此類別的所有病例都屬於IHC 2+。

在前導性輔助治療中，研究8 (MO16432/NOAH)是一個多中心隨機分配的試驗，該試驗設計在於探討同時使用Herceptin與前導性化學治療，包含antracycline類和taxane類(AP+H)接著給予P+H、接著給予CMF+H、接著給予輔助藥物Herceptin，總療程共1年)的臨床使用率。該試驗收錄初次診斷為局部晚期(第三期)或發覺性乳癌之早期乳癌患者。有1HER+腫瘤的患者被隨機分配至併用接受術前化學治療與Herceptin術前和術後輔助治療組，或單獨使用術前化學治療組。在研究8 (MO16432/NOAH)中，Herceptin同時併用10個週期的前導性化學治療。Herceptin組：(手術前)給予治療的方法如下所示(共接受17個週期的Herceptin)：
•Doxorubicin 60毫克/平方公尺和paclitaxel 150毫克/平方公尺及Herceptin (起始劑量8毫克/公斤，接著給予維持劑量6毫克/公斤)，每三週一次共3個週期。接著給予
•Paclitaxel 175毫克/平方公尺和Herceptin 6毫克/公斤，每三週一次共4個週期。接著給予
•在第一天和第8天給予cyclophosphamide+methotrexate及5-fluorouracil (CMF)，每4週一次，為期3個週期。在此同時，每3週給予一次Herceptin，共4個週期。(手術後)
•額外單獨給予Herceptin，每3週一次，直到完成，從開始使用Herceptin治療算起總共一年的療程。研究8 (MO16432/NOAH)的療效結果摘要如下表。在Herceptin組，中位追蹤期為3.8年。

研究8 (MO16432/NOAH)的療效分析概要

參數	化學療法+Herceptin (n=115)	單獨使用化學療法 (n=116)	風險比率 (95% CI)	P值
無事件存活期				
事件發生之病患數	46	59	0.65 (0.44, 0.96)	p=0.0275
整體病理完全反應 <sup>a</sup> (95% CI)	40% (31.0, 49.6)	20.7% (13.7, 29.2)		P=0.0014

<sup>a</sup>定義為乳房及腋窩淋巴結都沒有任何侵入性癌症

Herceptin於3年的無事件存活率的估計有13個百分點(65% vs 52%)的優勢。

## 12.2 轉移性乳癌

有一項與化學療法併用的隨機對照性臨床試驗(研究5 (H0648g)；n=469位患者)及一項開放性單一藥物臨床試驗(研究6 (H0649g)；n=222位患者)曾針對患有轉移性乳癌的婦女探討過使用Herceptin治療的安全性與療效。這兩項試驗的研究對象都是腫瘤有HER2蛋白過度表現之現象的轉移性乳癌患者，只要中央實驗室所進行的免疫組織化學評估顯示其腫瘤組織有第2或第3級的過度表現現象(以0至3級的量表進行評估)，該名患者即符合參與研究的條件。*先前曾接受治療的轉移性乳癌[研究5 (H0648g)]*
研究5 (H0648g)是一項針對469位先前未曾使用化學療法治療轉移性病變之轉移性乳癌婦女患者所進行的多中心、隨機、開放性臨床試驗。以IHC(臨床試驗分析法，CTA)進行腫瘤樣本檢測，並以0、1+、2+或3+的方式評定等級，3+表示陽性程度最高。只有2+或3+陽性腫瘤的患者可參與研究(約為接受治療之患者的33%)。患者經隨機分組之後，一組僅接受化學治療，另一組則是與Herceptin併用。Herceptin的給藥方式為靜脈輸注一劑4毫克/公斤體重的起始劑量，然後再每週輸注一劑2毫克/公斤體重的劑量，一劑先前曾使用antracycline進行輔助治療的患者，所採用的化學治療劑為paclitaxel (每21天以3小時的時間輸注17.5毫克/平方公尺，至少進行6個週期)；其餘所有患者則是使用antracycline加cyclophosphamide進行化學治療(AC：doxorubicin 60毫克/平方公尺或epirubicin 75毫克/平方公尺加600毫克/平方公尺的cyclophosphamide，每21天為一週期，共進行6個週期)。在這項研究中經隨機分組後僅接受化學治療的患者，有65%於出現疾病惡化現象時開始接受Herceptin的治療，並成為另一項延長研究的一部份。

由一個獨立療效反應評估委員會進行評估的結果顯示，和隨機分組後僅接受化學治療患者相比，隨機分組後接受Herceptin與化學療法治療的患者出現疾病惡化現象的中位時間明顯較晚；整體療效反應率(ORR)較高，中位療效反應持續時間也較長。隨機分組後接受Herceptin與化學療法治療之患者的中位存活時間也較長(參見表14)。在接受Herceptin加paclitaxel治療及接受Herceptin加AC治療的患者中都可觀察到這些治療效果；不過，此效果的程度以paclitaxel治療組較高。

表14 研究5 (H0648g)：做為轉移性乳癌之第一線治療藥物時的療效結果

	綜合結果		Paclitaxel治療組		AC治療組	
	Herceptin +所有化學療法 (n=235)	所有化學療法 (n=234)	+ Paclitaxel (n=92)	Paclitaxel (n=96)	Herceptin +AC <sup>a</sup> (n=143)	AC (n=138)
<b>主要指標</b>						
中位TTP(月) <sup>b,c</sup>	7.2	4.5	6.7	2.5	7.6	5.7
95% CI	7, 8	4, 5	5, 10	2, 4	7, 9	5, 7
p值 <sup>d</sup>		<0.0001		<0.0001		<0.002
<b>次要指標</b>						
整體療效反應率 <sup>b</sup>	45	29	38	15	50	38
95% CI	39, 51	23, 35	28, 48	8, 22	42, 58	30, 46
p值 <sup>e</sup>		<0.001		<0.001		0.10
中位療效反應持續時間(月) <sup>f</sup>	8.3	5.8	8.3	4.3	8.4	6.4
25%、75%四分位數	6, 15	4, 8	5, 11	4, 7	6, 15	4, 8
中位存活時間(月) <sup>f</sup>	25.1	20.3	22.1	18.4	26.8	21.4
95% CI	22, 30	17, 24	17, 29	13, 24	23, 33	18, 27
p值 <sup>g</sup>		0.05		0.17		0.16

<sup>a</sup> AC = Anthracycline (doxorubicin或epirubicin)與cyclophosphamide。

<sup>b</sup> 由一個獨立的療效反應評估委員會進行評估。

<sup>c</sup> Kaplan-Meier分析法。

<sup>d</sup> 對數等級檢定法。

<sup>e</sup> χ<sup>2</sup>檢定法。

研究5 (H0648g)的數據顯示，有利的治療效果大部份僅限於HER2蛋白過度表現程度最高(3+)的患者(參見表15)。

表15 研究5 (H0648g)中，HER2過度表現或基因訊號放大檢測結果不同之情況下的治療效果

HER2分析結果	病患人數		出現疾病惡化現象之時間的相對風險 <sup>a</sup>		死亡的相對風險 <sup>b</sup>	
	(N)	(95% CI)	(N)	(95% CI)	(N)	(95% CI)
CTA 2+或3+	469	0.49 (0.40, 0.61)	0.80 (0.64, 1.00)			
FISH (+) <sup>c</sup>	325	0.44 (0.34, 0.57)	0.70 (0.53, 0.91)			
FISH (-) <sup>c</sup>	126	0.62 (0.42, 0.94)	1.06 (0.70, 1.63)			
CTA 2+	120	0.76 (0.50, 1.15)	1.26 (0.82, 1.94)			
FISH (+)	32	0.54 (0.21, 1.35)	1.31 (0.53, 3.27)			
FISH (-)	83	0.77 (0.48, 1.25)	1.11 (0.68, 1.82)			
CTA 3+	349	0.42 (0.33, 0.54)	0.70 (0.51, 0.90)			
FISH (+)	293	0.42 (0.32, 0.55)	0.67 (0.51, 0.89)			
FISH (-)	43	0.43 (0.20, 0.94)	0.88 (0.39, 1.98)			

<sup>a</sup> 在研究所收錄的469位患者中，有451位有FISH檢測結果。

<sup>b</sup> 相對風險係指Herceptin加化學療法治療組中出現惡化現象或死亡的風險和化學治療組相比較的結果。

*先前曾接受治療的轉移性乳癌[研究6 (H0649g)]*

有一項針對先前曾使用一或兩種化學療法治療後又復發的轉移性病變之HER2過度表現型轉移性乳癌患者所進行的多中心、開放性、單一研究組臨床試驗[研究6 (H0649g)]曾探討使用Herceptin做為單一治療藥物的效果。在222位受試患者中，有66%先前曾接受輔助性的化學治療，有68%先前曾使用兩種化學療法治療轉移性病變，並有25%先前曾接受骨髓清除治療合併造血救援治療。受試者的治療方式為靜脈輸注一劑4毫克/公斤的起始劑量，然後再每週靜脈輸注一劑2毫克/公斤的Herceptin。

由一個獨立療效反應評估委員會進行評估的結果顯示，ORR (完全療效反應+部份療效反應)為14%，其中的完全療效反應率為2%，部份療效反應為12%。完全療效反應僅見於病變部位局限於皮膚與淋巴結的患者。腫瘤檢測結果為CTA 3+之患者中的整體療效反應率為18%，在檢測結果為CTA 2+的患者中則為6%。

*轉移性乳癌三週一次療程*

轉移性乳癌單一治療及合併治療之試驗的療效結果摘要如下表：

參數	單一治療		合併治療	
	Herceptin <sup>a</sup>	Herceptin <sup>b</sup>	Herceptin 加 Paclitaxel <sup>c</sup>	Herceptin 加 Docetaxel <sup>d</sup>
	N=105	N=72	N=32	N=110
反應率(95%CI)	24% (15–35)	27% (14–43)	59% (41–76)	73% (63–81)
中位反應持續時間(月) (範圍)	10.1 (2.8–35.6)	7.9 (2.1–18.8)	10.5 (1.8–21)	13.4 (2.1–55.1)
中位TTP(月) (95%CI)	3.4 (2.8–4.1)	7.7 (4.2–8.3)	12.2 (6.2–ne)	13.6 (11–16)
中位存活時間(月) (95%CI)	ne	ne	ne	47.3 (32–ne)

TTP = 惡化時間(time to progression)；“ne”表示無法評估或尚未達到。

- 試驗WO16229：起始劑量為8毫克/公斤，接著以6毫克/公斤的劑量，每三週一次。
- 試驗MO16982：起始劑量為每週一次，每次6毫克/公斤，共三週；接著以每三週一次的週期，每次給予6毫克/公斤。
- BO15935
- MO16419

*合併使用Herceptin及anastrozole*

Herceptin已與anastrozole併用用於HER2過度表現、荷爾蒙受體(即雌激素受體[ER])或黃體激素受體[PR]陽性之轉移性乳癌患者之第一線治療。Herceptin併用anastrozole組的無惡化存活率為anastrozole組的兩倍(4.8個月 vs 2.4個月)。在其他參數部份，觀察到合併治療的優勢為：整體反應(16.5% vs 6.7%)；臨床利益比率(42.7% vs 27.9%)；疾病惡化時間(4.8個月vs 2.4個月)。針對反應時間及反應持續時間，兩組之間沒有差異。合併治療組病患的整體存活時間中間值延長了4.6個月，但其差異並不具統計學上之顯著性；然而單獨使用anastrozole組有超過半數的病患在疾病惡化後交叉分配至使用含Herceptin的療法。相較之下，併用Herceptin及anastrozole的病人有52%存活超過兩年，而單獨使用anastrozole者則有45%。

## 12.3 轉移性胃癌

研究7 (BO18255/TOGA)的療效結果摘錄於表16。被收納的病患為先前未曾接受過治療、HER2陽性、無法手術且無法接受姑癒性療法(curative therapy)之局部晚期或復發及/或轉移性胃腺癌或胃食管連接處腺癌病患。不論是接受Herceptin，受試患者皆接受capecitabine/5-FU+cisplatin治療。Capecitabine劑量為1000 mg/m<sup>2</sup>。口服每天兩次共14天；每三週為一週期，進行6個週期。5-FU之劑量為800 mg/m<sup>2</sup>/day連續靜脈輸注5天，每三週為一週期，進行6個週期。Cisplatin之劑量為80 mg/m<sup>2</sup>，每三週給予一次(Day 1)，共進行6個週期。其主要指標為整體存活，亦即從隨機分配日起至因任何原因死亡的時間。在分析時總共有349位被隨機分配的病患死亡；控制組182位(62.8%)，治療組167位(56.8%)。其主要死亡原因是和潛在的癌症有關。

相較於capecitabine/5-FU+cisplatin組，Herceptin+capecitabine/5-FU+cisplatin組的整體存活有顯著改善(p=0.0046，Log-Rank test)。Capecitabine/5-FU+cisplatin組的中位存活時間是11.1個月，Herceptin+capecitabine/5-FU+cisplatin組則為13.8個月。相較於capecitabine/5-FU組，Herceptin組病患的死亡風險降低了26% (Hazard Ratio [HR]=0.74，95% CI [0.60-0.91])。

事後子群體分析顯示Herceptin治療僅在有較高HER2蛋白表現(IHC 2+/FISH+及IHC 3+/不論FISH狀態)的腫瘤顯現治療效果，故僅應使用於此族群。高HER2表現者的中位整體存活在capecitabine/5-FU+cisplatin組和Herceptin+capecitabine/5-FU+cisplatin組分別為11.8個月比上16個月，HR 0.65 (95%CI 0.51-0.83)；而中位無惡化存活則分別為5.5個月比上7.6個月，HR 0.64 (95% CI 0.51-0.79)。就整體存活時間而言，IHC2+/FISH+組之HR為0.75 (95% CI 0.51-1.11)，IHC3+/FISH+組之HR為0.58 (95% CI 0.41-0.81)。在一個檢驗方法比較研究中，顯示對胃癌病患使用SISH和FISH的技術偵測HER2基因放大，可以觀察到高度一致性的結果(>95%)；唯此結果並非出自於一前瞻性設計，而是採回溯性方式收集及分析資料，故此不排除低反應性腫瘤之疑慮。在美國亞族群(含台灣)子群體分析中，HER2蛋白過度表現(IHC2+/FISH+及IHC3+/不論FISH狀態)者的中位整體存活時間在Herceptin+capecitabine/5-FU+cisplatin組為19.0個月，在capecitabine/5-FU+cisplatin組為14.2個月，HR0.69 (95% CI 0.48-1.00)。

探索性子群體分析顯示，在化學治療之外再加上Herceptin對下列病人之整體存活時間無明顯助益：基線ECOG PS=2 (HR 0.96；95% CI 0.51-1.79)、腫瘤non-measurable (HR 1.78；95% CI 0.87-3.66)、locally advanced disease局部晚期病例 (HR 1.20；95% CI 0.29-4.97)。

表16 研究7 (BO18255/TOGA)的療效<sup>a</sup>摘要

參數	FP N=290	FP+H N=294	HR (95% CI)	P值
中位整體存活時間(月)	11.1	13.8	0.74 (0.60-0.91)	0.0046
中位無惡化存活時間(月)	5.5	6.7	0.71 (0.59-0.85)	0.0002
中位到疾病惡化時間(月)	5.6	7.1	0.70 (0.58-0.85)	0.0003
整體反應率 <sup>b</sup>	34.5%	47.3%	1.70 <sup>c</sup> (1.22, 2.38)	0.0017
中位反應時間(月)	4.8	6.9	0.54 (0.40-0.73)	<0.0001

FP: Fluoropyrimidine/cisplatin

FP+H: Fluoropyrimidine/cisplatin + Herceptin

<sup>a</sup>勝算比(odds ratio)

## 13. 藥劑特性

### 13.1 儲存

*小瓶*

存放在2°C–8°C。

超過包裝上所標示的使用期限(EXP)之後，請勿使用。

*配製後溶液之有效期*

*440毫克小瓶*

用440毫克Herceptin小瓶中所提供的制菌注射用水混合後的配製後溶液，冷藏在2°C–8°C時，可以維持28天的安定。配製後的溶液含有防腐劑，所以適合多次使用，超過28天後，任何剩餘的溶液都應丟棄。如果使用滅菌水配製440毫克小瓶，則配製後溶液維持24小時安定，之後必須丟棄。若病患已知對苯甲醇過敏/*對苯甲醇及注意事項(4.8)*，則Herceptin應以無菌注射用水進行配製。若Herceptin以無菌注射用水配製，每瓶Herceptin只能單劑注射。配製完成的溶液應立即使用。必須丟棄所有未使用的溶液。

*150毫克小瓶(僅供單次注射使用)。*

使用無菌注射用水溶解後的配製產品，在2°C–8°C下，其物化性質可維持48小時之安定。

從微生物學的觀點來看，該配製溶液應立即釋放使用。如果沒有立即再釋

釋，該配製溶液在2°C–8°C時，僅有24小時安定，除非是配製及稀釋時有很好的控制並確實無菌狀況下進行。使用者在稀釋前必須確保保存時間及狀況。切勿冷凍配製後的溶液。

*配製溶液之輸注產品之有效期*

該輸注溶液(裝有0.9%氯化鈉注射液)的注射用袋，在2°C–8°C下，其物化性質可以維持穩定**24小時**。

從微生物學的觀點來

看，Herceptin配製輸注溶液應立即使用。如果沒有立即使用，該配製輸注溶液在2°C–8°C時，僅有24小時安定，除非是配製及稀釋時有很好的控制並確實無菌狀況下進行。使用者在使用前必須確保保存時間及狀況。

**13.2 特殊注意事項，處理和丟棄**

使用適當的無菌技術。

將440毫克小瓶的Herceptin與所提供的20毫升含1.1%苯甲醇的制菌注射用水混合，配製後的溶液含21毫克/毫升trastuzumab，pH值大約為6.0，可供多次使用。避免使用其他的溶劑來配製，除非已知病患對苯甲醇過敏，可以無菌注射用水配製溶劑。

每個裝有150毫克Herceptin的小瓶與7.2毫升的無菌注射用水(包裝內未提供)混合。

在配製Herceptin時，須小心處理，在配製及搖晃配製後溶液所造成的大量泡沫可能導致從小瓶中抽出Herceptin量的錯誤。

*配製的說明 - 440毫克小瓶*

1) 使用無菌針筒，慢慢注入20毫升制菌注射用水於含凍晶Herceptin的小瓶，直接注射至凍晶塊。

2) 溫和地轉動小瓶幫助調配，**不要搖晃!**

*配製的說明 - 150毫克小瓶*

1) 使用無菌針筒，慢慢注入7.2毫升無菌注射用水於含凍晶Herceptin的小瓶，直接注射至凍晶塊。

2) 溫和地轉動小瓶幫助調配，**不要搖晃!**

在配製時產生微量泡沫並非罕見。讓小瓶靜置約5分鐘。配製後Herceptin溶液為無色到淡黃色透明的溶液且沒有可見的顆粒。

*稀釋的說明：*

• 以起始劑量4毫克/公斤體重的trastuzumab或維持劑量2毫克/公斤體重的trastuzumab為計算基準，決定所須要使用的液體體積：

體積(毫升)＝	<b>21</b> (毫克/毫升，配製後溶液的濃度)
<p>• 以起始劑量8毫克/公斤體重的trastuzumab或後續的每3週1劑6毫克/公斤體重的trastuzumab為計算基準，決定所須要使用的液體體積：</p> <p><b>體重(公斤)×劑量(起始劑量8毫克/公斤或維持劑量6毫克/公斤)</b></p>	
體積(毫升)＝	<b>21</b> (毫克/毫升，配製後溶液的濃度)

從小瓶中抽出適當的數量並加到裝有0.9%氯化鈉250毫升的注射袋中稀釋，禁止使用5%的dextrose溶液(見13.3配伍禁忌項)，輕輕將袋子上下倒轉以讓溶液混合均勻，並且避免泡沫的產生。輸注製品在使用之前，應該以目視檢查是否有出現凝塊或是變色的情形。當藥品製成完成後應立即使用，假如是以無菌方式稀釋，冷藏在2°C到8°C中，可以保存24小時。(見13.1儲存項)

*注射針筒/醫療用尖銳物物的丟棄*

注射針筒及其他醫療用尖銳物物的使用及丟棄應嚴格遵守下列的程序：
• 針頭和注射針筒不可重複使用
• 將所有用過的針頭及