

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ontruzant 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Ontruzant 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ontruzant 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон съдържа 150 mg трастузумаб (trastuzumab), хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло, получено от суспензионна култура от клетки на бозайник (яйчник на китайски хамстер) и пречистено на няколко етапа чрез хроматография, включително и чрез процедури за специфично инактивиране и отстраняване на вируси.

Ontruzant 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон съдържа 420 mg трастузумаб (trastuzumab), хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло, получено от суспензионна култура от клетки на бозайник (яйчник на китайски хамстер) и пречистено на няколко етапа чрез хроматография, включително и чрез процедури за специфично инактивиране и отстраняване на вируси.

Реконституираният разтвор Ontruzant съдържа 21 mg/ml трастузумаб.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бял до бледожълт лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на млечната жлеза

Метастазирал рак на млечната жлеза

Ontruzant е показан за лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен метастазирал рак на млечната жлеза (МРМЖ):

- като монотерапия за лечение на тези пациенти, които са били лекувани с не по-малко от две химиотерапевтични схеми по повод метастазиралото заболяване. Предхождащата химиотерапия трябва да е включвала поне антрациклин и таксан, освен ако пациентите са били неподходящи за подобно лечение. Пациентите, положителни за хормонални рецептори, трябва да са провели неуспешно и хормонално лечение, освен ако са били неподходящи за подобно лечение.
- в комбинация с паклитаксел за лечение на тези пациенти, които не са били лекувани с химиотерапия за метастазирало заболяване и при които не е подходящо прилагането на антрациклин.

- в комбинация с доцетаксел за лечение на онези пациенти, които не са били лекувани с химиотерапия за метастазирало заболяване.
- в комбинация с ароматазен инхибитор за лечение на пациенти в постменопауза, с МРМЖ положителен за хормонални рецептори, нелекувани преди това с трастузумаб.

Рак на млечната жлеза в ранен стадий

Ontruzant е показан за лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен ранен рак на млечната жлеза (РМЖ).

- след операция, химиотерапия (неoadювантна или адювантна) и лъчелечение (ако е приложимо) (вж. точка 5.1).
- след адювантна химиотерапия с доксорубицин и циклофосфамид, в комбинация с паклитаксел или доцетаксел.
- в комбинация с адювантна химиотерапия, състояща се от доцетаксел и карбоплатин.
- в комбинация с неoadювантна химиотерапия, последвана от адювантна терапия с Ontruzant, за локално напреднало (включително възпалително) заболяване или тумори с диаметър >2 cm (вж. точки 4.4 и 5.1).

Ontruzant трябва да се прилага само при пациенти с метастазирал или ранен рак на млечната жлеза, чийто тумор има свръхекспресия на HER2 или амплификация на HER2 гена, определена чрез точен и валидиран метод (вж. точки 4.4 и 5.1).

Метастазирал рак на стомаха

Ontruzant в комбинация с капецитабин или 5-флуороурацил и цисплатин е показан за лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен метастазирал аденокарцином на стомаха или на мястото на свързване на стомаха с хранопровода, които не са получавали преди това противораково лечение за тяхното метастазирало заболяване.

Ontruzant трябва да се прилага само при пациенти с метастазирал рак на стомаха (МРС), чиито тумори имат свръхекспресия на HER2, дефинирана според резултата от IHC2+ (immunohistochemistry – имунохистохимия) и потвърдена от резултата от SISH (silver-enhanced *in situ* hybridization – подсилена със сребро *in situ* хибридизация) или FISH (fluorescence *in situ* hybridization – флуоресцентна хибридизация *in situ*) или от IHC3+ резултат. Трябва да се използват точни и валидирани методи (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Изследването за HER2 преди започване на лечение е задължително (вж. точки 4.4 и 5.1). Лечението с Ontruzant трябва да се започва само от лекар с опит в прилагането на цитотоксична химиотерапия (вж. точка 4.4) и трябва да се прилага само от медицински специалист.

Ontruzant за интравенозно приложение не е предназначен за подкожно приложение и трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия.

С цел да се избегнат грешки при лечението е важно да се проверяват етикетите на флакона, за да е сигурно, че лекарственият продукт, който се приготвя и прилага, е Ontruzant (трастузумаб), а не друг продукт, съдържащ трастузумаб (напр. трастузумаб емтанзин или трастузумаб дерукстекан).

Дозировка

Метастазирал рак на млечната жлеза

Триседмична схема

Препоръчителната начална натоварваща доза е 8 mg/kg телесно тегло. Препоръчителната поддържаща доза при прилагане на интервал от три седмици е 6 mg/kg телесно тегло, като тя се започва три седмици след натоварващата доза.

Седмична схема

Препоръчителната начална натоварваща доза Ontruzant е 4 mg/kg телесно тегло. Препоръчителната седмична поддържаща доза Ontruzant е 2 mg/kg телесно тегло, като тя се започва една седмица след натоварващата доза.

Прилагане в комбинация с паклитаксел или доцетаксел

В основните изпитвания (H0648g, M77001) паклитаксел или доцетаксел са прилагани в деня след първата доза трастузумаб (за дозиране вж. Кратката характеристика на продукта (КХП) на паклитаксел или доцетаксел) и непосредствено след последващите дози трастузумаб, при положение че предхождащата доза трастузумаб е била понесена добре.

Прилагане в комбинация с ароматазен инхибитор

В основното изпитване (BO16216) трастузумаб и анастрозол са прилагани от ден 1-ви. Няма ограничения по отношение на относителното време на приложение на трастузумаб и анастрозол (за дозиране вж. КХП на анастрозол или на другите ароматазни инхибитори).

Ранен рак на млечната жлеза

Триседмична и седмична схема на прилагане

При схема през три седмици препоръчителната начална натоварваща доза Ontruzant е 8 mg/kg телесно тегло. Препоръчителната поддържаща доза Ontruzant, прилаган през интервал от три седмици, е 6 mg/kg телесно тегло, като се започне три седмици след натоварващата доза.

Като схема на прилагане всяка седмица (начална натоварваща доза 4 mg/kg, последвана от 2 mg/kg всяка седмица) едновременно с паклитаксел след химиотерапия с доксорубицин и циклофосфамид.

Вижте точка 5.1 за дозиране при комбинирана химиотерапия.

Метастазирал рак на стомаха

Триседмична схема

Препоръчителната начална натоварваща доза е 8 mg/kg телесно тегло. Препоръчителната поддържаща доза при прилагане на интервал от три седмици е 6 mg/kg телесно тегло, като се започне три седмици след натоварващата доза.

Рак на млечната жлеза и рак на стомаха

Продължителност на лечение

Пациентите с МРМЖ или МРС трябва да се лекуват с Ontruzant до прогресия на заболяването. Пациентите с РРМЖ трябва да се лекуват с Ontruzant в продължение на 1 година или до рецидивирание на заболяването, което настъпи първо. Не се препоръчва удължаване на лечението при РРМЖ повече от една година (вж. точка 5.1).

Намаляване на дозата

По време на клиничните изпитвания не е извършвано намаляване на дозата трастузумаб. Пациентите могат да продължат терапията през периодите на обратима, индуцирана от

химиотерапията миелосупресия, но през това време те трябва да се наблюдават внимателно за усложнения от неутропенията. За информация относно намаляването на дозата или отлагане на приложението вижте КХП на паклитаксел, доцетаксел или на ароматазния инхибитор.

Ако процентът на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ) спадне ≥ 10 пункта спрямо изходното ниво И до под 50%, лечението трябва да се преустанови и трябва да се повтори оценката на ЛКФИ приблизително след около 3 седмици. Ако ЛКФИ не се подобри или се влоши повече, или ако се развие симптомна застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), трябва сериозно да се помисли за преустановяване на Ontruzant, освен ако не се прецени, че ползите за отделния пациент надхвърлят рисковете. Всички тези пациенти трябва да се насочат за оценка от кардиолог и да се проследяват.

Пропуснати дози

Ако пациентът пропусне доза Ontruzant в рамките на една седмица или по-малко, обичайната поддържаща доза (при седмично лечение: 2 mg/kg; при триседмична схема на лечение: 6 mg/kg) трябва да се приложи възможно най-скоро. Да не се изчаква следващия планиран цикъл. Следващите поддържащи дози трябва да се приложат съответно 7 дни или 21 дни по-късно, в зависимост от това дали се използва седмична или триседмична схема.

Ако пациентът е пропуснал доза Ontruzant в рамките на повече от една седмица, трябва да се приложи колкото е възможно по-скоро повторна натоварваща доза Ontruzant за приблизително 90 минути (при седмично лечение: 4 mg/kg; при триседмична схема на лечение: 8 mg/kg). Следващите поддържащи дози Ontruzant (съответно при седмично лечение: 2 mg/kg; при триседмична схема на лечение: 6 mg/kg) трябва да се приложат съответно 7 дни или 21 дни по-късно, в зависимост от това дали се използва седмична или триседмична схема.

Специални популации

Не са провеждани насочени фармакокинетични изпитвания при пациенти в старческа възраст, както и при такива с бъбречно или чернодробно увреждане. При популационен фармакокинетичен анализ е установено обаче, че възрастта и бъбречното увреждане не повлияват разпределението на трастузумаб.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Ontruzant в педиатричната популация.

Начин на приложение

Ontruzant е за интравенозно приложение. Натоварващата доза трябва да се прилага под формата на 90-минутна интравенозна инфузия. Приложението като интравенозна инжекция или болус е забранено. Ontruzant интравенозна инфузия трябва да се прилага от медицински специалист с готовност за лечение на анафилаксия, като трябва да бъде осигурен кит за спешна помощ. Пациентите трябва да се наблюдават най-малко шест часа след началото на първата инфузия и два часа след началото на последващите инфузии за симптоми като треска и студени тръпки или други симптоми, свързани с инфузията (вж. точки 4.4 и 4.8). Прекъсването или забавянето на скоростта на вливане може да помогне за контролирането на такива симптоми. Инфузията може да се поднови след отзвучаване на симптомите.

Ако началната натоварваща доза се понася добре, последващите дози може да се прилагат за 30 минути.

За указания относно реконституирането на Ontruzant за интравенозно приложение преди прилагане вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към трастузумаб, миши протеини или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Тежка диспнея в покой, поради усложнения при напреднало злокачествено заболяване или при пациенти, изискващи допълнително лечение с кислород.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва ясно да се записват.

Изследването за HER2 трябва да се извършва в специализирани лаборатории, които могат да осигурят адекватно валидиране на методите за изследване (вж. точка 5.1).

Понастоящем няма данни от клинични проучвания за повторно лечение при пациенти с предшестваща експозиция на трастузумаб в адювантна среда.

Сърдечна дисфункция

Общи съображения

Пациентите, лекувани с трастузумаб, са изложени на повишен риск от развитие на ЗСН (Нюйоркската кардиологична асоциация, New York Heart Association [NYHA] Клас II-IV) или асимптомна сърдечна дисфункция. Тези събития са наблюдавани при пациенти, получаващи терапия с трастузумаб самостоятелно или в комбинация с паклитаксел или доцетаксел, особено след антрациклин (доксорубицин или епирубицин)-съдържаща химиотерапия. Те могат да бъдат умерени до тежки и са свързани със смъртни случаи (вж. точка 4.8). Освен това, трябва да се подхожда предпазливо при лечение на пациенти с повишен сърдечен риск, напр. хипертония, документирана исхемична болест на сърцето, ЗСН, ЛКФИ < 55%, старческа възраст.

Всички кандидати за лечение с трастузумаб, но особено тези с предхождаща експозиция с антрациклини и циклофосфамид (АС), трябва да бъдат подложени на основен сърдечен преглед, включващ анамнеза и физикален статус, електрокардиограма (ЕКГ), ехокардиограма и/или радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум (MUGA сканиране) или ядрено-магнитен резонанс. Наблюдението може да помогне за идентифициране на пациентите, които развиват сърдечна дисфункция. Оценката на сърдечната функция, извършена на изходното ниво, трябва да се повтаря през 3 месеца по време на лечението и на всеки 6 месеца след преустановяване на лечението до 24 месеца след последното приложение на трастузумаб. Преди да се вземе решение за лечение с трастузумаб, трябва да се направи внимателна оценка на съотношението риск-полза.

Трастузумаб може да персистира в кръвообращението до 7 месеца след спиране на лечението с трастузумаб въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на всички налични данни (вж. точка 5.2). Пациентите, които получават антрациклини след спирането на трастузумаб, вероятно са изложени на повишен риск от сърдечна дисфункция. По възможност лекарите трябва да избягват терапия на базата на антрациклини до 7 месеца след спирането на трастузумаб. Ако се използват антрациклини, сърдечната функция на пациента трябва да се наблюдава внимателно.

Трябва да се обмисли редовна кардиологична оценка при пациенти със сърдечносъдови проблеми след скрининга на изходно ниво. Сърдечната функция трябва да се проследява при всички пациенти по време на лечението (напр. през 12 седмици). Проследяването може да помогне да се идентифицират пациентите, които развиват сърдечна дисфункция. При пациенти, които развият асимптомна сърдечна дисфункция, може да бъде от полза по-често

наблюдение (напр. през 6-8 седмици). Ако пациентите имат непрекъснато намаление на левокамерната функция, но остават асимптомни, лекарят трябва да помисли за прекъсване на терапията, ако не се наблюдава клинична полза от лечението с трастузумаб.

Безопасността при продължаване или подновяване на трастузумаб при пациенти, които имат сърдечна дисфункция, не е проучвана проспективно. Ако процентът на ЛКФИ се понижи с ≥ 10 пункта в сравнение с изходното ниво И до под 50%, лечението трябва да се преустанови и да се извърши повторна оценка на ЛКФИ в рамките на приблизително 3 седмици. Ако ЛКФИ не се увеличи или ако се понижи още, или се развие симптомна ЗСН, трябва много сериозно да се обмисли прекратяване на лечението с трастузумаб, освен ако не се прецени, че ползата от лечението надвишава рисковете за отделния пациент. Всички тези пациенти трябва да се насочват за консултация с кардиолог и да се проследяват.

Ако по време на лечението с трастузумаб се развие симптомна сърдечна недостатъчност, тя трябва да се лекува със стандартните лекарствени продукти за ЗСН. Повечето пациенти, развили ЗСН или асимптомна сърдечна дисфункция в основните изпитвания, се подобряват със стандартно лечение за ЗСН, състоящо се от инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор) или ангиотензин-рецепторен блокер (ARB) и бета-блокери. Повечето пациенти със сърдечни симптоми и данни за клинична полза от лечението с трастузумаб са продължили с терапията без допълнителни клинични сърдечни събития.

Метастазирал рак на млечната жлеза

Трастузумаб и антрациклини не трябва да се прилагат едновременно в комбинация при РРМЖ.

Пациенти с РРМЖ, които преди това са получавали антрациклини, също са изложени на риск от сърдечна дисфункция при лечение с трастузумаб, въпреки че рискът е по-малък, отколкото при едновременна употреба на трастузумаб и антрациклини.

Ранен рак на млечната жлеза

За пациенти с РРМЖ кардиологичните оценки, като направената на изходното ниво, трябва да се повтарят през 3 месеца по време на лечението и на всеки 6 месеца след преустановяването на лечението до 24 месеца от последното приложение на трастузумаб. При пациенти, получаващи химиотерапия, съдържаща антрациклин, се препоръчва допълнително наблюдение, което трябва да се извършва ежегодно до 5 години от последното приложение на трастузумаб или по-продължително, ако се наблюдава постоянно намаляване на ЛКФИ.

Пациентите с анамнеза за миокарден инфаркт (МИ), стенокардия, изискваща лекарствено лечение, анамнеза за или съществуваща ЗСН (Клас II-IV по NYHA), ЛКФИ <55%, друга кардиомиопатия, сърдечна аритмия, изискваща лекарствено лечение, клинично значимо сърдечно клапно заболяване, лошо контролирана хипертония (подходяща е хипертония, контролирана със стандартно лекарствено лечение) и хемодинамично ефективен перикарден излив са изключени от основните изпитвания за адювантно и неoadювантно лечение на РРМЖ с трастузумаб и поради това не може да бъде препоръчано лечение при тези пациенти.

Адювантно лечение

Трастузумаб и антрациклини не трябва да се прилагат едновременно в комбинация при адювантно лечение.

При пациенти с РРМЖ се наблюдава повишение на честотата на симптомните и асимптомните сърдечни събития, когато трастузумаб се прилага след химиотерапия, съдържаща антрациклини, в сравнение с приложение с несъдържащите антрациклини схеми на лечение с доцетаксел и карбоплатин, като то е било по-изразено, когато трастузумаб се

прилага едновременно с таксани в сравнение с прилагането му след таксани. Независимо от използваната схема на лечение, повечето симптомни сърдечни събития се появяват през първите 18 месеца. В едно от проведените 3 основни проучвания, при което е налице проследяване с медиана 5,5 години (BCIRG006), се наблюдава продължително увеличение на кумулативната честота на симптомни сърдечни или ЛКФИ събития при пациенти, получавали трастузумаб едновременно с таксан след терапия с антрациклини, до 2,37% в сравнение с приблизително 1% в двете групи със сравнителното лекарство (антрациклин плюс циклофосфамид, последвано от таксан и таксан, карбоплатин и трастузумаб).

Рисковите фактори за сърдечно събитие, установени при четири големи проучвания за адювантно лечение, включват напреднала възраст (>50 години), ниска ЛКФИ (<55%) на изходно ниво, преди или след започване на лечение с паклитаксел, понижение на ЛКФИ с 10-15 пункта и предшестваща или едновременно употреба на антихипертензивни лекарствени продукти. При пациенти, получаващи трастузумаб след завършване на адювантната химиотерапия, рискът от сърдечна дисфункция се свързва с по-висока кумулативна доза антрациклин, приложена преди започване на лечението с трастузумаб, и с индекс на телесната маса (ИТМ) >25 kg/m².

Неoadювантно-адювантно лечение

При пациенти с РРМЖ, подходящи за неoadювантно-адювантно лечение, трастузумаб трябва да се прилага едновременно с антрациклини само при пациенти, които не са лекувани с химиотерапия, и само със схеми на лечение с антрациклини в ниски дози, т.е. максимални кумулативни дози доксорубицин 180 mg/m² или епирубицин 360 mg/m².

Ако пациентите са лекувани едновременно с пълен курс на ниски дози антрациклини и трастузумаб при неoadювантни условия, не трябва да се прилага допълнителна цитотоксична химиотерапия след операцията. При други ситуации решението относно необходимостта от допълнителна цитотоксична химиотерапия се определя въз основа на индивидуални фактори.

Опитът от едновременното приложение на трастузумаб в схеми с ниски дози антрациклини понастоящем е ограничен до клиничното изпитване MO16432.

В основното изпитване MO16432 трастузумаб е прилаган едновременно с неoadювантна химиотерапия, съдържаща три цикъла доксорубицин (кумулативна доза 180 mg/m²).

Честотата на симптомна сърдечна дисфункция е 1,7% в групата на трастузумаб.

Клиничният опит е ограничен при пациенти над 65-годишна възраст.

Реакции, свързани с инфузията (РСИ) и свръхчувствителност

Има съобщения за сериозни РСИ към инфузията с трастузумаб, включително диспнея, хипотония, хрипове, хипертония, бронхоспазм, надкамерна тахикардия, намалена сатурация на кислорода, анафилаксия, респираторен дистрес, уртикария и ангиоедем (вж. точка 4.8). Може да се използва премедикация за намаляване на риска от възникване на тези събития. Повечето от тези събития възникват по време на или в рамките на 2,5 часа след началото на първата инфузия. При възникване на реакция към инфузията, инфузията трябва да се преустанови или да се забави скоростта на вливане и пациентът трябва да се наблюдава до отзвучаването на всички симптоми (вж. точка 4.2). Тези симптоми могат да се лекуват с аналгетик/антипиретик, като например меперидин или парацетамол, или антихистамин, като например дифенхидрамин. При повечето от пациентите симптомите отзвучават и след това инфузиите с трастузумаб продължават. Сериозните реакции са лекувани успешно с поддържаща терапия като кислород, бета-агонисти и кортикостероиди. В редки случаи тези реакции са свързани с клиничен ход, завършващ с летален изход. Пациентите, получили диспнея при покой поради усложнения от напреднало злокачествено заболяване и съпътстващи заболявания, може да са изложени на повишен риск от летален изход на реакция

към инфузията. Поради това тези пациенти не трябва да се лекуват с трастузумаб (вж. точка 4.3).

Съобщава се също за начално подобрение, последвано от клинично влошаване, и късни реакции с бързо клинично влошаване. Смъртни случаи са възниквали до часове и до една седмица след инфузията. В много редки случаи пациентите са получили начални симптоми на реакция, свързана с инфузията, или белодробни симптоми повече от шест часа след началото на инфузията с трастузумаб. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността за такова късно начало и трябва да бъдат инструктирани да се свържат веднага с лекуващия си лекар при възникване на тези симптоми.

Белодробни събития

Тежки белодробни събития се съобщават при употребата на трастузумаб в постмаркетингови условия (вж. точка 4.8). Понякога тези събития са с летален изход. Освен това се съобщават случаи на интерстициална белодробна болест, включително белодробни инфилтрати, синдром на остър респираторен дистрес, пневмония, пневмонит, плеврален излив, респираторен дистрес, остър белодробен оток и дихателна недостатъчност. Рисковите фактори, свързани с интерстициална белодробна болест, включват предшестващо или едновременно лечение с други антинеопластични средства, за които е известно, че са свързани с това заболяване, като таксани, гемцитабин, винорелбин и лъчетерапия. Тези събития може да възникнат като част от реакция, свързана с инфузията, или да имат късно начало. Пациентите, получили диспнея при покой поради усложнения от напреднало злокачествено заболяване и съпътстващи заболявания, може да са изложени на повишен риск от белодробни събития. Поради това тези пациенти не трябва да бъдат лекувани с трастузумаб (вж. точка 4.3). Трябва да се внимава за пневмонити, особено при пациенти, лекувани едновременно с таксани.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между трастузумаб и едновременно прилаганите лекарствени продукти, използвани в клиничните изпитвания.

Ефект на трастузумаб върху фармакокинетиката на други антинеопластични средства

Фармакокинетичните данни от проучвания BO15935 и M77004 при жени с HER2-положителен МРМЖ предполагат, че експозицията на паклитаксел и доксорубицин (и техните основни метаболити 6- α хидроксил-паклитаксел, POH, и доксорубицинол, DOL) не се променя в присъствието на трастузумаб (8 mg/kg или 4 mg/kg натоварваща доза под формата на интравенозна инфузия, последвана съответно от инфузия от 6 mg/kg веднъж на 3 седмици или 2 mg/kg веднъж седмично).

Трастузумаб обаче може да повиши общата експозиция на един метаболит на доксорубицин (7-дезоксид-13 дихидро-доксорубицинон, D7D). Биоактивността на D7D и клиничното въздействие на повишението на този метаболит са неясни.

Данните от проучване JP16003, проучване на трастузумаб с едно рамо (4 mg/kg натоварваща доза под формата на интравенозна инфузия и инфузия от 2 mg/kg седмично) и доцетаксел (60 mg/m² интравенозна инфузия) при жени от японски произход с HER2-положителен МРМЖ, предполагат, че едновременното приложение на трастузумаб няма ефект върху фармакокинетиката на единична доза доцетаксел. Проучване JP19959 е подпроучване на BO18255 (ToGA), проведено при пациенти от японски произход, мъже и жени, с авансирал

рак на стомаха, за изследване на фармакокинетиката на капецитабин и цисплатин при приложение със или без трастузумаб. Резултатите от това подпроучване предполагат, че експозицията на биоактивните метаболити (напр. 5-FU) на капецитабин не е засегната от едновременната употреба на цисплатин или на цисплатин плюс трастузумаб. Сам по себе си обаче капецитабин показва по-високи концентрации и по-дълъг полуживот, когато се комбинира с трастузумаб. Данните предполагат също, че фармакокинетиката на цисплатин не се повлиява от едновременна употреба на капецитабин или на капецитабин плюс трастузумаб.

Фармакокинетичните данни от проучване H4613g/GO01305 при пациенти с метастазирал или локално напреднал неоперабилен HER2-положителен рак предполагат, че трастузумаб не повлиява фармакокинетиката на карбоплатин.

Ефект на антинеопластичните средства върху фармакокинетиката на трастузумаб

При сравнение на симулирани серумни концентрации след монотерапия с трастузумаб (4 mg/kg натоварваща доза/2 mg/kg веднъж седмично интравенозна инфузия) и наблюдавани серумни концентрации при жени от японски произход с HER2- положителен МРМЖ (проучване JP16003) не са установени данни за ФК ефект на едновременно прилаган доцетаксел върху фармакокинетиката на трастузумаб

Сравнението на фармакокинетичните резултати от две проучвания фаза II (BO15935 и M77004) и едно проучване фаза III (H0648g), при които пациентите са били лекувани едновременно с трастузумаб и паклитаксел, и две проучвания фаза II, при които трастузумаб е прилаган като монотерапия (W016229 и MO16982) при жени с HER2- положителен МРМЖ, показва, че индивидуалните и средните минимални серумни концентрации на трастузумаб варират вътре в проучванията и между тях, но няма категоричен ефект от едновременното приложение на паклитаксел върху фармакокинетиката на трастузумаб. Сравняването на фармакокинетичните данни на трастузумаб от проучване M77004, при което жени с HER2-положителен МРМЖ са били лекувани едновременно с трастузумаб, паклитаксел и доксорубицин, с фармакокинетичните данни на трастузумаб в проучвания, при които трастузумаб е прилаган като монотерапия (H0649g) или в комбинация с антрациклини плюс циклофосфамид или паклитаксел (проучване H0648g), предполага липса на ефект на доксорубицин и паклитаксел върху фармакокинетиката на трастузумаб.

Фармакокинетичните данни от проучване H4613g/GO01305 показват, че карбоплатин не повлиява фармакокинетиката на трастузумаб.

Едновременното приложение на анастрозол изглежда не повлиява фармакокинетиката на трастузумаб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението с трастузумаб и в продължение на 7 месеца след завършване на лечението (вж. точка 5.2).

Бременност

Проведени са проучвания върху репродукцията при дългоопашати макаци с дози до 25 пъти по-високи от седмичната поддържаща доза за хора от 2 mg/kg трастузумаб за интравенозно приложение и няма данни за увреждане на фертилитета или фетуса. Наблюдавано е преминаване през плацентата на трастузумаб в началния (20 – 50 ден от гестацията) и късния (120 – 150 ден от гестацията) период от феталното развитие. Не е известно дали трастузумаб може да увреди репродуктивната способност. Тъй като проучванията върху репродукцията

при животни не винаги имат прогностична стойност за определяне на отговора при хора, трастузумаб трябва да се избягва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката не надвишава потенциалния риск за фетуса.

По време на постмаркетинговата употреба има съобщения за нарушено фетално бъбречно развитие и/или функционално нарушение във връзка с олигохидрамнион, някои от които са свързани с летална белодробна хипоплазия на плода, при бременни жени, получавали трастузумаб. Жените, които забременеят, трябва да бъдат информирани за възможността от увреждане на плода. Ако бременна жена се лекува с трастузумаб или ако пациентка забременее, докато получава трастузумаб или до 7 месеца след последната доза трастузумаб, е желателно да се провежда внимателно наблюдение от многодисциплинарен екип.

Кърмене

Проучване, проведено при маймуни *Cynomolgus* с дози до 25 пъти по-високи от седмичната поддържаща доза за хора от 2 mg/kg трастузумаб за интравенозно приложение, от ден 120 до ден 150 на бременността, показва, че трастузумаб се екскретира в кърмата след раждане. Експозицията на трастузумаб *in utero* и наличието на трастузумаб в серума на новородени маймуни не е съпроводено с нежелани ефекти върху растежа или развитието от раждането до навършване на 1-месечна възраст. Не е известно дали трастузумаб се екскретира в кърмата. Тъй като човешки IgG1 се екскретира в кърмата при хора, а потенциалът за увреждане на новороденото не е известен, жените не трябва да кърмят по време на лечение с трастузумаб и в продължение на 7 месеца след прилагане на последната доза.

Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ontruzant повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8). По време на лечението с Ontruzant може да възникнат замаяване и сънливост (вж. точка 4.8). Пациентите, които имат симптоми, свързани с инфузията (вж. точка 4.4), трябва да се съветват да се въздържат от шофиране или работа с машини до отзвучаване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Сред най-сериозните и/или чести нежеланите реакции, съобщавани при употребата на Ontruzant досега, са сърдечна дисфункция, реакции, свързани с инфузията, хематотоксичност (особено неутропения), инфекции и белодробни нежелани реакции.

Табличен списък на нежеланите реакции

В тази точка са използвани следните категории за честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

В Таблица 1 са представени нежелани реакции, съобщени във връзка с употребата на трастузумаб за интравенозното приложение самостоятелно или в комбинация с химиотерапия, по време на основните клинични изпитвания и при постмаркетинговата употреба.

Всички включени термини се основават на най-високия процент, наблюдаван по време на основните клинични изпитвания. Освен това, термините, съобщени при постмаркетинговата употреба, са включени в Таблица 1.

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при употреба на трастузумаб за интравенозно приложение като монотерапия или в комбинация с химиотерапия по време на основните клинични изпитвания (N=8386) и при постмаркетингова употреба

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекция	Много чести
	Назофарингит	Много чести
	Неутропеничен сепсис	Чести
	Цистит	Чести
	Грип	Чести
	Синузит	Чести
	Кожна инфекция	Чести
	Ринит	Чести
	Инфекция на горните дихателни пътища	Чести
	Инфекция на пикочните пътища	Чести
	Фарингит	Чести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Прогресия на злокачествена неоплазма	С неизвестна честота
	Прогресия на неоплазма	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Фебрилна неутропения	Много чести
	Анемия	Много чести
	Неутропения	Много чести
	Намален брой бели кръвни клетки/ левкопения	Много чести
	Тромбоцитопения	Много чести
	Хипопротромбинемия	С неизвестна честота
	Имунна тромбоцитопения	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Чести
	⁺ Анафилактична реакция	Редки
	⁺ Анафилактичен шок	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Намалено телло/загуба на телло	Много чести
	Анорексия	Много чести
	Синдром на туморен лизис	С неизвестна честота
	Хиперкалиемия	С неизвестна честота
Психични нарушения	Безсъние	Много чести
	Тревожност	Чести
	Депресия	Чести
Нарушения на нервната система	¹ Тремор	Много чести
	Замаяност	Много чести
	Главоболие	Много чести
	Парестезии	Много чести
	Дисгеузия	Много чести
	Периферна невропатия	Чести
	Хипертония	Чести
	Сънливост	Чести
Нарушения на очите	Конюнктивит	Много чести
	Повишено слъзоотделяне	Много чести
	Сухота в очите	Чести
	Оток на папилата	С неизвестна честота

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
	Кръвоизлив в ретината	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Глухота	Нечести
Сърдечни нарушения	¹ Понижено кръвно налягане	Много чести
	¹ Повишено кръвно налягане	Много чести
	¹ Неравномерна сърдечна дейност	Много чести
	¹ Сърдечно мъждене	Много чести
	Намалена фракция на изтласкване*	Много чести
	⁺ Сърдечна недостатъчност (застойна)	Чести
	⁺ ¹ Надкамерна тахикардия	Чести
	Кардиомиопатия	Чести
	¹ Палпитации	Чести
	Перикарден излив	Нечести
	Кардиогенен шок	С неизвестна честота
	Наличен галопиращ ритъм	С неизвестна честота
Съдови нарушения	Горещи вълни	Много чести
	⁺ ¹ Хипотония	Чести
	Вазодилатация	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	⁺ Диспнея	Много чести
	Кашлица	Много чести
	Епистаксис	Много чести
	Ринорея	Много чести
	⁺ Пневмония	Чести
	Астма	Чести
	Нарушение на белите дробове	Чести
	⁺ Плеврален излив	Чести
	⁺ ¹ Хрипове	Нечести
	Пневмонит	Нечести
	⁺ Белодробна фиброза	С неизвестна честота
	⁺ Респираторен дистрес	С неизвестна честота
	⁺ Дихателна недостатъчност	С неизвестна честота
	⁺ Белодробна инфилтрация	С неизвестна честота
	⁺ Остър белодробен оток	С неизвестна честота
	⁺ Остър респираторен дистрес синдром	С неизвестна честота
	⁺ Бронхоспазм,	С неизвестна честота
	⁺ Хипоксия	С неизвестна честота
	⁺ Намалена сатурация на кислорода	С неизвестна честота
	Ларингеален оток	С неизвестна честота
	Ортопнея	С неизвестна честота
	Белодробен оток	С неизвестна честота
	Интерстициална белодробна болест	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести
	Повръщане	Много чести
	Гадене	Много чести
	¹ Подуване на устните	Много чести
	Коремна болка	Много чести
	Диспепсия	Много чести
	Запек	Много чести
	Стоматит	Много чести
	Хемороиди	Чести
	Сухота в устата	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Хепатоцелуларно увреждане	Чести
	Хепатит	Чести
	Болезненост на черния дроб	Чести

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Жълтеница	Редки
	Еритема	Много чести
	Обрив	Много чести
	¹ Подуване на лицето	Много чести
	Алоpecia	Много чести
	Нарушение на ноктите	Много чести
	Синдром на палмарно-плантарна еритроизестезия	Много чести
	Акне	Чести
	Сухота на кожата	Чести
	Екхимоза	Чести
	Хиперхидроза	Чести
	Макуло-папуларен обрив	Чести
	Сърбеж	Чести
	Онихоклаза	Чести
	Дерматит	Чести
	Уртикария	Нечести
	Ангиедем	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Много чести
	¹ Мускулна скованост	Много чести
	Миалгия	Много чести
	Артрит	Чести
	Болка в гърба	Чести
	Болка в костите	Чести
	Мускулни спазми	Чести
	Болка във врата	Чести
	Болка в крайник	Чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно нарушение	Чести
	Мембранозен гломерулонефрит	С неизвестна честота
	Гломерулонефропатия	С неизвестна честота
	Бъбречна недостатъчност	С неизвестна честота
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период	Олигохидрамнион	С неизвестна честота
	Бъбречна хипоплазия	С неизвестна честота
	Белодробна хипоплазия	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Възпаление на гърдата/мастит	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Много чести
	Болка в гръдния кош	Много чести
	Студени тръпки	Много чести
	Умора	Много чести
	Грипоподобни симптоми	Много чести
	Реакция, свързана с инфузията	Много чести
	Болка	Много чести
	Пирексия	Много чести
	Възпаление на лигавиците	Много чести
	Периферен оток	Много чести
	Неразположение	Чести
	Оток	Чести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Контузия	Чести

⁺Обозначава нежелани реакции, съобщени във връзка с летален изход.

¹Обозначава нежелани реакции, които се съобщават предимно във връзка с реакциите, свързани с инфузията. Няма отделни проценти за тях.

*Наблюдавани при комбинирана терапия след антрациклини и комбинация с таксани.

Описание на подбрани нежелани реакции

Сърдечна дисфункция

Застойната сърдечна недостатъчност (Клас II-IV по NYHA) е честа нежелана реакция, свързана с употребата на трастузумаб, която се свързва с летален изход (вж. точка 4.4). При пациенти, лекувани с трастузумаб, са наблюдавани признаци и симптоми на сърдечна дисфункция като диспнея, ортопнея, засилена кашлица, белодробен оток, S3 галоп или намалена камерна фракция на изтласкване (вж. точка 4.4).

В 3 основни клинични изпитвания с адювантно приложение на трастузумаб, прилаган в комбинация с химиотерапия, честотата на сърдечна дисфункция степен 3/4 (по-специално симптомна застойна сърдечна недостатъчност) е подобна при пациенти, на които е прилагана само химиотерапия (т.е. не са получавали трастузумаб), и при пациенти, на които е приложен трастузумаб последователно след таксан (0,3-0,4%). Процентът е най-висок при пациенти, на които е прилаган трастузумаб едновременно с таксан (2,0%). При неoadювантно лечение опитът от едновременно приложение на трастузумаб и схема с ниска доза антрациклин е ограничен (вж. точка 4.4).

Когато трастузумаб се прилага след завършване на адювантна химиотерапия, сърдечна недостатъчност Клас III-IV по NYHA е наблюдавана при 0,6% от пациентите в рамките на една година на приложение след проследяване с медиана 12 месеца. В проучване BO16348, след проследяване с медиана 8 години, честотата на тежка ЗСН (Клас III и IV по NYHA) в рамките на лечение с трастузумаб за 1 година е 0,8%, а честотата на лека симптомна и асимптомна левокамерна дисфункция е 4,6%.

Обратимостта на тежка ЗСН (определена като поредица от най-малко две последователни стойности на ЛКФИ $\geq 50\%$ след събитието) е очевидна при 71,4% от пациентите, лекувани с трастузумаб. Установена е обратимост на леката симптомна и асимптомна левокамерна дисфункция при 79,5% от пациентите. Приблизително 17% от събитията, свързани със сърдечна дисфункция, са настъпили след завършване на лечението с трастузумаб.

В основните клинични изпитвания с трастузумаб за интравенозно приложение при метастазирало заболяване честотата на сърдечна дисфункция варира между 9% и 12%, когато той се комбинира с паклитаксел, в сравнение с 1%-4% при самостоятелно приложение на паклитаксел. При монотерапия процентът е 6%-9%. Най-високата честота на сърдечна дисфункция е наблюдавана при пациенти, получаващи трастузумаб едновременно с антрациклин/циклофосфамид (27%), и е значително по-висока, отколкото при самостоятелно приложение на антрациклин/циклофосфамид (7%-10%). При едно последващо изпитване с проспективно наблюдение на сърдечната функция честотата на симптомна ЗСН е 2,2% при пациентите, получаващи трастузумаб и доцетаксел, в сравнение с 0% при пациентите получаващи доцетаксел самостоятелно. Повечето пациенти (79%), които са развили сърдечна дисфункция в тези изпитвания, са получили подобрение след стандартно лечение за ЗСН.

Реакции към инфузията, алергоподобни реакции и реакции на свръхчувствителност

Изчислено е, че приблизително 40% от пациентите, лекувани с трастузумаб, ще получат някаква форма на реакции, свързани с инфузията. Повечето реакции, свързани с инфузията, обаче са леки до умерени по интензитет (степенуваща система на NCI-CTC) и има тенденция да възникват рано по време на лечението, т.е. по време на инфузии една, две и три, като честотата намалява при последващите инфузии. Реакциите включват студени тръпки, фебрилитет, диспнея, хипотония, хрипове, бронхоспазм, тахикардия, намалена сатурация на кислорода, респираторен дистрес, обрив, гадене, повръщане и главоболие (вж. точка 4.4). Процентът на реакциите, свързани с инфузията, от всички степени варира между проучванията

в зависимост от показанието, методологията за събиране на данните и от това дали трастузумаб е прилаган едновременно с химиотерапия или като монотерапия.

Тежки анафилактични реакции, изискващи незабавна допълнителна намеса, могат да възникнат обикновено по време на първата или втората инфузия на трастузумаб (вж. точка 4.4), като се свързват с летален изход.

В изолирани случаи се наблюдават анафилactoидни реакции.

Хематотоксичност

Фебрилна неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения и неутропения възникват много често. Честотата на възникване на хипопротромбинемия не е известна. Рискът от неутропения може да е леко повишен, когато трастузумаб се прилага с доцетаксел след терапия с антрациклини.

Белодробни събития

Тежки белодробни нежелани реакции възникват във връзка с употребата на трастузумаб, като се свързват с летален изход. Те включват, но не се ограничават с белодробни инфилтрати, синдром на остър респираторен дистрес, пневмония, пневмонит, плеврален излив, респираторен дистрес, остър белодробен оток и дихателна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Подробности за мерките за свеждане на риска до минимум, съответстващи на Плана за управление на риска в ЕС, са представени в точка 4.4 Предупреждения и предпазни мерки.

Имуногенност

В проучването при неоадювантно-адювантно лечение на РРМЖ (ВО22227), при медиана на проследяване, надхвърляща 70 месеца, 10,1% (30/296) от пациентите, лекувани с трастузумаб интравенозно, са развили антитела спрямо трастузумаб. Неутрализиращи антитела, насочени срещу трастузумаб, се откриват в пробите след изходното ниво при 2 от 30 пациенти в рамото с трастузумаб интравенозно.

Клиничното значение на тези антитела не е известно. Наличието на антитела, насочени срещу трастузумаб, не повлиява фармакокинетиката, ефикасността (определена от патологичния пълен отговор [pCR] и преживяемостта без събитие [EFS]), и безопасността, определена от появата на реакции, свързани с приложението (РСП) на трастузумаб за интравенозно приложение.

Няма данни за имуногенност на трастузумаб при рак на стомаха.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране при хора по време на клиничните изпитвания. По време на клиничните изпитвания не са прилагани самостоятелно единични дози трастузумаб по-високи от 10 mg/kg, а поддържаща доза 10 mg/kg на три седмици (q3w) след натоварваща доза от 8 mg/kg е проучена в клинично изпитване при пациенти с метастазирал рак на стомаха. Дози до това ниво са се понасяли добре.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела и антитяло лекарствени конюгати, АТС код: L01FD01

Ontruzant е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Трастузумаб е рекомбинантно хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло срещу рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2). Свръхекспресия на HER2 се наблюдава при 20%-30% от случаите на първичен рак на млечната жлеза. Проучванията на честотата на HER2-позитивност при рак на стомаха (PC) с помощта на имунохистохимия (ИНС) и флуоресцентна хибридизация *in situ* (FISH) или с хромогенна хибридизация *in situ* (chromogenic *in situ* hybridization – CISH) са показали, че HER2 позитивността варира в широки граници от 6,8% до 34,0% за ИНС и 7,1% до 42,6% за FISH. Проучванията показват, че пациенти с рак на млечната жлеза, чиито тумори имат свръхекспресия на HER2 имат скъсен период на преживяемост без симптоми на болестта в сравнение с пациентите без свръхекспресия на HER2. Екстрацелуларната област на рецептора (ECD, p105) може да се отдели в кръвообращението и да се измери в серумни проби.

Механизъм на действие

Трастузумаб се свързва специфично с висок афинитет със субдомейн IV, региона на екстрацелуларния домейн на HER2, който е разположен в непосредствена близост до мембраната. Свързването на трастузумаб с HER2 инхибира лиганд-независимите сигнали на HER2 и предотвратява протеолитичното разцепване на екстрацелуларния му домейн, активиращ механизъм на HER2. В резултат на това е установено, както при анализи *in vitro*, така и при животни, че трастузумаб потиска пролиферацията на човешки туморни клетки, които свръхекспресират HER2. Освен това, трастузумаб е мощен медиатор на антитяло-зависимата клетъчно медирана цитотоксичност (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Установено е, че *in vitro* трастузумаб-медираната ADCC преференциално се осъществява върху HER2 свръхекспресиращи ракови клетки в сравнение с ракови клетки, които нямат свръхекспресия на HER2.

Установяване на свръхекспресия на HER2 или амплификация на HER2 гена

Установяване на свръхекспресия на HER2 или амплификация на HER2 гена при рак на млечната жлеза

Трастузумаб трябва да се използва само при пациенти с тумори с HER2 свръхекспресия или с амплификация на HER2 гена, определена чрез точен и валидиран тест. Установяването на HER2 свръхекспресия трябва да се извърши с имунохистохимичен (ИНС) метод на оценка върху фиксирани туморни блокчета (вж. точка 4.4). Амплификация на HER2 гена трябва да се установи чрез флуоресцентна хибридизация *in situ* (FISH) или хромогенна хибридизация *in situ* (CISH) на фиксирани туморни блокчета. Пациентите са подходящи за лечение с трастузумаб, само ако покажат силна свръхекспресия на HER2, описана като оценка 3+ по ИНС, или при положителен резултат от FISH или CISH.

За да се получат точни и възпроизводими резултати, изследването трябва да се провежда в специализирана лаборатория, която може да осигури валидиране на метода на изследване.

Препоръчва се следната точкова система за оценка на ИНС оцветяване, както е посочено в Таблица 2:

Таблица 2 Препоръчителна точкова система за оценка на ИНС оцветяване при рак на млечната жлеза

Стойност	Оцветяване	Оценка на свръхекспресията на HER2
0	Не се наблюдава оцветяване или мембранно оцветяване при <10% от туморните клетки.	Отрицателна
1+	Слабо/едва забележимо оцветяване на мембраните се наблюдава при >10% от туморните клетки. Частично е оцветена само мембраната на клетките.	Отрицателна
2+	Наблюдава се слабо до умерено пълно оцветяване на мембраната при >10% от туморните клетки.	Съмнителна
3+	Наблюдава се силно пълно оцветяване на мембраната при >10% от туморните клетки.	Положителна

Обикновено FISH се счита положителна, ако съотношението на броя на копията на HER2 гена в една туморна клетка към броя на копията на хромозома 17 е по-голямо или равно на 2 или ако има повече от 4 копия на гена HER2 в една туморна клетка, ако не се прилага контрола с хромозома 17.

Обикновено CISH се счита положителна, ако в над 50% от туморните клетки има повече от 5 копия на гена HER2 в едно ядро.

За пълни указания върху провеждането на теста и интерпретацията на резултатите, моля направете справка с листовките на валидираните FISH и CISH тестове. Могат да се използват и официалните препоръки за изследване на HER2.

При всеки друг метод, който може да се използва за оценка на протеина HER2 или генната експресия, анализите трябва да се извършват само в лаборатории, осигуряващи адекватно съвременно провеждане на валидирани методи. Такива методи трябва да са определено точни и достатъчно прецизни, за да могат да покажат свръхекспресия на HER2, и трябва да могат да направят разлика между умерена (съответстваща на 2+) и силно изразена (съответстваща на 3+) свръхекспресия на HER2.

Установяване на HER2 свръхекспресия или амплификация на HER2 гена при рак на стомаха

Само точен и валидиран тест трябва да се използва за откриване на HER2 свръхекспресия или амплификация на HER2 гена. ИНС се препоръчва като първи метод на тестване, а в случаи, при които е необходим и статус на амплификация на HER2 гена, трябва да се използва или подсилена със сребро *in situ* хибридизация (SISH), или FISH метод. Препоръчва се обаче при SISH метода да има възможност за успоредна оценка на хистологията и морфологията на тумора. За да се осигури валидиране на тестовите и получаване на точни и възпроизводими резултати, изследването на HER2 трябва да се извърши в лаборатория с обучен персонал. Пълни указания относно провеждане на теста и интерпретация на резултатите трябва да се вземат от листовката на продуктова информация, предоставена с използваните HER2 тестове.

В изпитването ToGA (BO18255) пациенти с ИНС3+ или FISH положителни тумори са определени като HER2-положителни и затова са включени в изпитването. Въз основа на резултатите от клиничното изпитване полезните ефекти се ограничават до пациенти с по-високо ниво на свръхекспресия на HER2 протеина, определен с 3+ точки при ИНС или 2+ точки при ИНС и положителен FISH резултат.

В едно проучване със сравняване на методите (проучване D008548) е наблюдавана висока степен на съответствие (>95%) при SISH и FISH методите за откриване на амплификация на HER2 гена при пациенти с рак на стомаха.

Свърхекспресия на HER2 трябва да се открие чрез изследване с имунохистохимичен метод (ИНС) на фиксирани туморни блокчета; амплификацията на HER2 гена трябва да се открие с помощта на *in situ* хибридизация, използвайки SISH или FISH на фиксирани туморни блокчета.

Препоръчва се следната точкова система за оценка на начините на оцветяване по ИНС, както е посочено в Таблица 3:

Таблица 3 Препоръчителна точкова система за оценка на начините на оцветяване по ИНС при рак на стомаха

Стойност	Хирургическа проба – начин на оцветяване	Проба от биопсията – начин на оцветяване	Оценка на свърхекспресията на HER2
0	Липса на реактивност или на мембранна реактивност при <10% от туморните клетки	Липса на реактивност или на мембранна реактивност във всички туморни клетки	Отрицателна
1+	Слаба/едва доловима мембранна реактивност при ≥10% от туморните клетки; клетките са реактивни само в част от мембраната си	Клъстер от туморни клетки със слаба/едва доловима мембранна реактивност, независимо от процента на оцветени туморни клетки	Отрицателна
2+	Слаба до умерена пълна, базолатерална или латерална мембранна реактивност при ≥10% от туморните клетки	Клъстер от туморни клетки със слаба до умерена пълна, базолатерална или латерална мембранна реактивност, независимо от процента на оцветени туморни клетки	Съмнителна
3+	Силна пълна, базолатерална или латерална мембранна активност при ≥10% от туморните клетки	Клъстер от туморни клетки със силна пълна, базолатерална или латерална мембранна активност, независимо от процента на оцветени туморни клетки	Положителна

По принцип, SISH или FISH се считат за положителни, ако съотношението на броя на генните копия на HER2 на една туморна клетка към броя на копията на хромозома 17 е по-голям или равен на 2.

Клинична ефикасност и безопасност

Метастазирал рак на млечната жлеза

Трастузумаб е използван в клинични изпитвания като монотерапия при пациенти с МРМЖ, които имат тумори със свърхекспресия на HER2 и които са лекувани неуспешно с една или повече схеми на химиотерапия за метастазиралото заболяване (трастузумаб самостоятелно).

Трастузумаб е използван също и в комбинация с паклитаксел или доцетаксел за лечение на пациенти, които не са лекувани с химиотерапия за метастазиралото заболяване. Пациентите, които преди това са получавали адювантна химиотерапия на базата на антрациклини, са лекувани с паклитаксел (175 mg/m² в инфузия с продължителност 3 часа) със или без трастузумаб. В основното изпитване на доцетаксел (100 mg/m² в инфузия с продължителност 1 час) със или без трастузумаб 60% от пациентите са получавали преди това адювантна химиотерапия на базата на антрациклини. Пациентите са лекувани с трастузумаб до прогресия на заболяването.

Ефикасността на трастузумаб в комбинация с паклитаксел при пациенти, които не са получавали преди това адювантна химиотерапия на базата на антрациклини, не е проучвана.

Трастузумаб плюс доцетаксел обаче е ефикасен при пациентите, независимо дали са получавали преди това адювантна химиотерапия на базата на антрациклини.

При теста за свръхекспресия на HER2, използван за оценка на пригодността на пациентите за участие в основните клинични изпитвания с трастузумаб монотерапия и трастузумаб плюс паклитаксел, е използвано имунохистохимично оцветяване за HER2 на фиксиран материал от тумори на млечната жлеза с миши моноклонални антитела CB11 и 4D5. Тези тъкани са фиксирани във формалин или фиксиращ разтвор на Bouin. Този изследователски тест, приложен в клиничното изпитване, е извършван в централна лаборатория, използваща скала от 0 до 3+. Пациентите с оцветяване 2+ или 3+ са включвани, а тези с оцветяване 0 или 1+ са изключвани от клиничните изпитвания. Над 70% от включените пациенти са имали свръхекспресия 3+. Данните показват, че благоприятните ефекти са повече при пациентите с по-високо ниво на свръхекспресия на HER2 (3+).

Основният тест-метод, използван за определяне на наличието на HER2 в основното изпитване на доцетаксел, със или без трастузумаб, е имунохистохимичен. По-малка част от пациентите са тествани с метода на флуоресцентна *in situ* хибридизация (FISH). В това изпитване 87% от включените пациенти са имали заболяване IHC3+, а 95% от пациентите са имали заболяване IHC3+ и/или FISH-положително.

Седмична схема на прилагане при метастазирал рак на млечната жлеза

В Таблица 4 са обобщени резултатите, отразяващи ефикасността при проучвания с монотерапия и с комбинирано лечение:

Таблица 4 Резултати за ефикасност от проучванията с монотерапия и комбинирана терапия

Показател	Монотерапия	Комбинирана терапия			
	Трастузумаб ¹ N=172	Трастузумаб плюс паклитаксел ² N=68	Паклитаксел ² N=77	Трастузумаб плюс доцетаксел ³ N=92	Доцетаксел ³ N=94
Степен на повлияване (95% CI)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Медиана на продължителността на отговора (месеци) (95% 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)
Медиана на ТТР (месеци) (95% 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)
Медиана на преживяемостта (месеци) (95% CI)	16,4 (12,3-не)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

ТТР = време до прогресия; „не“ означава, че не е било възможно да се определи или още не е достигнат този момент.

1. Проучване N0649g: IHC3+ субпопулация пациенти
2. Проучване N0648g: IHC3+ субпопулация пациенти
3. Проучване M77001: Пълен набор изследвания (намерение за лечение), резултати от 24 месеца

Комбинирано лечение с трастузумаб и анастрозол

Проучвано е приложението на трастузумаб в комбинация с анастрозол за лечение от първа линия на МРМЖ при пациентки в постменопауза със свръхекспресия на HER2, положителни за хормонални рецептори (напр. естрогенни рецептори (ER) и/или прогестеронови рецептори (PR)). Преживяемостта без прогресия е двойно по-голяма в рамото с трастузумаб плюс анастрозол в сравнение с анастрозол (4,8 месеца спрямо 2,4 месеца). По отношение на другите показатели подобренията, наблюдавани при комбинацията, са: за общ отговор (16,5% спрямо 6,7%); степен на клинична полза (42,7% спрямо 27,9%); време до прогресия (4,8 месеца спрямо 2,4 месеца). Не може да се установи разлика между рамената по отношение на времето до отговор и продължителността на отговора. Медианата на общата преживяемост е удължена с 4,6 месеца при пациентите в рамото с комбинираното лечение. Разликата не е статистически

значима, обаче повече от половината пациенти от рамото със самостоятелно приложение на анастрозол, след прогресия на заболяването са преминали към схема на лечение, съдържаща трастузумаб.

Триседмична схема на прилагане при метастазирал рак на млечната жлеза

В Таблица 5 са обобщени резултатите, отразяващи ефикасността при несравнителни проучвания с монотерапия и с комбинирано лечение.

Таблица 5 Резултати за ефикасност от несравнителни проучвания с монотерапия и с комбинирана терапия

Показател	Монотерапия		Комбинирана терапия	
	Трастузумаб ¹ N=105	Трастузумаб ² N=72	Трастузумаб плюс паклитаксел ³ N=32	Трастузумаб плюс доцетаксел ⁴ N=110
Степен на повлияване (95% CI)	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Медиана на продължителността на отговора (месеци) (границы)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Медиана на ТТР (месеци) (95% CI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-не)	13,6 (11-16)
Медиана на преживяемостта (месеци) (95% CI)	не	не	не	47,3 (32-не)

ТТР = време до прогресия; „не“ означава, че не е било възможно да се определи или още не е достигнат този момент.

1. Проучване WO16229: натоварваща доза 8 mg/kg, последвана от 3-седмична схема от 6 mg/kg
2. Проучване MO16982: натоварваща доза 6 mg/kg седмично x 3; последвана от 3-седмична схема с 6 mg/kg
3. Проучване BO15935
4. Проучване MO16419

Места на прогресия

Честотата на прогресия в черния дроб е значимо по-малка при пациентите, лекувани с комбинация от трастузумаб и паклитаксел, в сравнение само с паклитаксел (21,8% спрямо 45,7%; $p = 0,004$). Повече пациенти, лекувани с трастузумаб и паклитаксел, са имали прогресия в централната нервна система, в сравнение с лекуваните само с паклитаксел (12,6% спрямо 6,5%; $p = 0,377$).

Ранен рак на млечната жлеза (в условията на адювантно лечение)

Ранният рак на млечната жлеза се определя като неметастазирал първичен инвазивен карцином на млечната жлеза.

В условията на адювантно лечение трастузумаб е изследван в 4 големи, многоцентрови, рандомизирани клинични изпитвания.

- Проучването BO16348 е планирано с цел да съпостави триседмичен терапевтичен курс с трастузумаб в продължение на една и две години с наблюдение при пациенти с HER2-положителен РРМЖ след операция, възприета химиотерапия и лъчетерапия (ако е приложимо). Освен това е извършено сравнение на две години лечение с трастузумаб спрямо една година лечение с трастузумаб. На пациентите, определени за лечение с трастузумаб, е дадена начална натоварваща доза от 8 mg/kg, последвана от 6 mg/kg през три седмици в продължение на една или две години.
- Проучванията NSABP B-31 и NCCTG N9831, които включват общ анализ, са планирани за изследване на клиничната полза от комбиниране на лечение с

- трастузумаб с паклитаксел след АС химиотерапия; проучването NCCTG N9831 допълнително изследва и добавянето впоследствие на трастузумаб след АС→Р химиотерапия при пациенти с HER2-положителен РРМЖ след операция.
- Проучването BCIRG 006 е планирано с цел изследване на комбиниране на лечението с трастузумаб с доцетаксел или след АС химиотерапия, или в комбинация с доцетаксел и карбоплатин при пациенти с HER2-положителен РРМЖ след операция.

Ранният рак на млечната жлеза в изпитването HERA е ограничен до операбилен, първичен инвазивен аденокарцином на млечната жлеза с положителни аксиларни лимфни възли или отрицателни аксиларни лимфни възли, ако туморът е най-малко 1 cm в диаметър.

При общия анализ на проучванията NSABP B-31 и NCCTG N9831 РРМЖ е ограничен до жени с операбилен рак на млечната жлеза с висок риск, определен като HER2-положителен с положителни аксиларни лимфни възли или HER2-положителен с отрицателни лимфни възли с характеристики на висок риск (размер на тумора >1 cm и ER негативни или размер на тумора >2 cm, независимо от хормоналния статус).

При проучване BCIRG 006 HER2-положителният РРМЖ е ограничен до пациенти с положителни аксиларни лимфни възли или високо рискови пациенти с отрицателни аксиларни лимфни възли, определени като отрицателни (pN0) по отношение на засягането на лимфните възли, и поне 1 от следните фактори: размер на тумора над 2 cm, негативен за естрогенови и прогестеронови рецептори, хистологична и/или нуклеарна степен 2-3 или възраст <35 години.

Резултатите за ефикасност от изпитването BO16348 след проследяване с медиана 12 месеца* и 8 години** са обобщени в Таблица 6:

Таблица 6 Резултати за ефикасност от проучване BO16348

Показател	Проследяване с медиана 12 месеца*		Проследяване с медиана 8 години**	
	Наблюдение N=1693	Трастузумаб 1 година N=1693	Наблюдение N=1697***	Трастузумаб 1 година N=1702***
Преживяемост без заболяване				
- Бр. пациенти със събитие	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Бр. пациенти без събитие	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
Р-стойност спрямо наблюдение	<0,0001		< 0,0001	
Коефициент на риск спрямо наблюдение	0,54		0,76	
Преживяемост без рецидив				
- Бр. пациенти със събитие	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Бр. пациенти без събитие	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
Р-стойност спрямо наблюдение	<0,0001		<0,0001	
Коефициент на риск спрямо наблюдение	0,51		0,73	
Преживяемост без метастази				
- Бр. пациенти със събитие	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- Бр. пациенти без събитие	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
Р-стойност спрямо наблюдение	<0,0001		<0,0001	
Коефициент на риск спрямо наблюдение	0,50		0,76	

Показател	Проследяване с медиана 12 месеца*		Проследяване с медиана 8 години**	
	Наблюдение N=1693	Трастузумаб 1 година N=1693	Наблюдение N=1697***	Трастузумаб 1 година N=1702***
Обща преживяемост (смърт)				
- Бр. пациенти със събитие	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Бр. пациенти без събитие	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
P-стойност спрямо наблюдение	0,24		0,0005	
Коефициент на риск спрямо наблюдение	0,75		0,76	

*Съвместната първична крайна точка преживяемост без заболяване (DFS) 1 година спрямо наблюдение отговаря на предварително определената статистическа граница

** Краен анализ (включително преминаване на 52% от пациентите от рамото на наблюдение на трастузумаб)

*** Налице е несъответствие в общия размер на извадката поради малкия брой пациенти, рандомизирани след крайната дата за анализа на проследяването с медиана 12 месеца

Резултатите за ефикасност от междинния анализ на ефикасността пресичат предварително определената в протокола статистическа граница за сравнение на приложението на трастузумаб в продължение на 1 година спрямо наблюдение. След проследяване с медиана 12 месеца коефициентът на риск (hazard ratio, HR) за преживяемостта без заболяване (disease free survival, DFS) е 0,54 (95% CI 0,44; 0,67), което означава абсолютна полза по отношение на степента на 2-годишна преживяемост без болест от 7,6 процентни пункта (85,8% спрямо 78,2%) в полза на рамото с трастузумаб.

Извършен е краен анализ след проследяване с медиана 8 години, който показва, че лечението с трастузумаб в продължение на 1 година е свързано с 24% намаление на риска в сравнение само с наблюдение (HR=0,76; 95% CI 0,67; 0,86). Това означава абсолютна полза по отношение на честотата на 8-годишна преживяемост без заболяване от 6,4 процентни пункта в полза на 1-годишното лечение с трастузумаб.

При този краен анализ удължаването на лечението с трастузумаб за период от две години не показва допълнителна полза спрямо лечението за 1 година [HR за DFS в популацията с намерение за лечение (intent to treat, ITT) 2 години спрямо 1 година=0,99 (95% CI: 0,87; 1,13), p-стойност = 0,90 и HR за обща преживяемост (OS) = 0,98 (0,83; 1,15); p-стойност= 0,78]. Честотата на асимптомна сърдечна дисфункция е увеличена в рамото с 2-годишно лечение (8,1% спрямо 4,6% при рамото с 1-годишно лечение). В рамото с 2-годишно лечение повече пациенти са имали поне една нежелана реакция от степен 3 или 4 (20,4%), в сравнение с рамото с 1-годишно лечение (16,3%).

При проучванията NSABP B-31 и NCCTG N9831 трастузумаб е прилаган в комбинация с паклитаксел след АС химиотерапия.

Доксорубицин и циклофосфамид са прилагани едновременно, както следва:

- интравенозна инжекция доксорубицин 60 mg/m², прилагана през 3 седмици за 4 цикъла.
- интравенозно циклофосфамид 600 mg/m² в продължение на 30 минути, прилаган през 3 седмици за 4 цикъла.

Паклитаксел, в комбинация с трастузумаб, е прилаган както следва:

- паклитаксел интравенозно – 80 mg/m² като непрекъсната интравенозна инфузия, прилагана всяка седмица в продължение на 12 седмици.

или

- паклитаксел интравенозно – 175 mg/m² като непрекъсната интравенозна инфузия, прилагана през 3 седмици за 4 цикъла (ден 1 от всеки цикъл).

Резултатите за ефикасност от общия анализ на изпитванията NSABP B-31 и NCCTG 9831 по време на окончателния анализ на DFS* са обобщени в Таблица 7. Медианата на продължителност на проследяването е 1,8 години за пациентите в рамото с AC→P и 2,0 години за пациентите в рамото с AC→PH.

Таблица 7 Обобщение на резултатите за ефикасност от общия анализ на изпитвания NSABP B-31 и NCCTG N9831 по време на окончателния анализ на DFS*

Показател	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Коефициент на риск спрямо AC→P (95% CI) p-стойност
Преживяемост без заболяване Бр. пациенти със събитие (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001
Късни рецидиви Бр. пациенти със събитие	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p<0,0001
Смърт (OS събитие): Бр. пациенти със събитие	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p=0,014**

A: доксорубин; C: циклофосфамид; P: паклитаксел; H: трастузумаб

* При медиана на продължителност на проследяване 1,8 години за пациентите в групата с AC→P и 2,0 години за пациентите в групата с AC→PH

** p-стойността за OS не пресича предварително определената статистическа граница за сравнение на AC→PH спрямо AC→P

По отношение на първичната крайна точка (DFS) добавянето на трастузумаб към химиотерапията с паклитаксел води до 52% намаляване на риска от рецидив на заболяването. Коефициентът на риск изразява абсолютна полза по отношение на честота на преживяемост без заболяване от 3 години с 11,8 процентни пункта (87,2% спрямо 75,4%) в полза на рамото с AC→PH (трастузумаб).

Към момента на актуализиране на данните за безопасност след проследяване с медиана 3,5 - 3,8 години анализът на DFS потвърждава отново величината на ползата, доказана чрез окончателния анализ на DFS. Въпреки преминаването на трастузумаб в контролната група, добавянето на трастузумаб към химиотерапията с паклитаксел води до 52% намаление на риска от рецидивирание на заболяването. Добавянето на трастузумаб към химиотерапията с паклитаксел води също и до 37% намаление на риска от смърт.

Предварително планираният краен анализ на OS от общия анализ на проучвания NSABP B-31 и NCCTG N9831 е извършен, когато са настъпили 707 смъртни случая (проследяване с медиана 8,3 години в групата с AC→PH). Лечението с AC→PH е довело до статистически значимо подобрение на OS в сравнение с AC→P (стратифициран HR=0,64; 95% CI [0,55; 0,74]; логаритмично-трансформирана p-стойност < 0,0001). На 8-та година степента на преживяемост се оценява на 86,9% в групата с AC→PH и 79,4% в групата с AC→P, абсолютна полза 7,4% (95% CI 4,9%; 10,0%).

Крайните резултати на OS от общия анализ на проучвания NSABP B-31 и NCCTG N9831 са обобщени в Таблица 8 по-долу:

Таблица 8 Краен анализ на общата преживяемост от общия анализ на изпитвания NSABP B-31 и NCCTG N9831:

Показател	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	р-стойност спрямо AC→P	Коефициент на риск спрямо AC→P (95% CI)
Смърт (OS събитие): Бр. пациенти със събитие (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	<0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: доксорубицин; C: циклофосфамид; P: паклитаксел; H: трастузумаб

Извършен е също анализ на DFS при крайния анализ на OS от общия анализ на проучвания NSABP B-31 и NCCTG N9831. Актуализираните резултати от анализа на DFS (стратифициран HR=0,61; 95% CI [0,54; 0,69]) показват сходна полза по отношение на DFS спрямо окончателния първичен анализ на DFS, въпреки, че 24,8% от пациентите в групата с AC→P са преминали към лечение с трастузумаб. На 8-мата година степента на преживяемост без заболяване се оценява на 77,2% (95% CI: 75,4; 79,1) в групата с AC→PH, абсолютна полза 11,8% в сравнение с групата с AC→P.

В проучването BCIRG 006 трастузумаб е прилаган в комбинация с доцетаксел след AC химиотерапия (AC→DH) или в комбинация с доцетаксел и карбоплатин (DCarbH).

Доцетаксел е прилаган както следва:

- интравенозен доцетаксел – 100 mg/m² под формата на интравенозна инфузия за 1 час, прилагана през 3 седмици за 4 цикъла (в ден 2 от първия цикъл с доцетаксел, след това в ден 1 на всеки последващ цикъл)

или

- интравенозен доцетаксел – 75 mg/m² под формата на интравенозна инфузия за 1 час, прилагана през 3 седмици за 6 цикъла (в ден 2 от цикъл 1, след това в ден 1 на всеки цикъл),

което е последвано от:

- карбоплатин – при таргетна AUC = 6 mg/ml/min, прилаган като интравенозна инфузия в продължение на 30-60 минути, повтаряна през 3 седмици за общо шест цикъла.

Трастузумаб е прилаган ежеседмично с химиотерапия и след това през 3 седмици в продължение на общо 52 седмици.

Резултатите от ефикасността при BCIRG 006 са обобщени в Таблицы 9 и 10.

Продължителността на проследяването с медиана е 2,9 години в групата с AC→D и 3,0 години във всяка от групите с AC→DH и DCarbH.

Таблица 9 Преглед на анализите на ефикасността при BCIRG 006 AC→D спрямо AC→DH

Показател	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Коефициент на риск спрямо AC→D (95% CI) р-стойност
Преживяемост без заболяване Бр. пациенти със събитие	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001
Късни рецидиви Бр. пациенти със събитие	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p<0,0001

Обща преживяемост (смърт) Бр. пациенти със събитие	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p=0,0024
---	----	----	-------------------------------

АС→D = доксорубин плюс циклофосфамид, последвано от доцетаксел; АС→DH = доксорубин плюс циклофосфамид, последвано от доцетаксел плюс трастузумаб; CI = доверителен интервал

Таблица 10 Преглед на анализите на ефикасността при BCIRG 006 АС→D спрямо DCarbH

Показател	АС→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Коефициент на риск спрямо АС→D (95% CI)
Преживяемост без заболяване Бр. пациенти със събитие	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Късни рецидиви Бр. пациенти със събитие	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p=0,0008
Смърт (обща преживяемост) Бр. пациенти със събитие	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p=0,0182

АС→D = доксорубин плюс циклофосфамид, последвано от доцетаксел; DCarbH = доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб; CI = доверителен интервал

В проучване BCIRG 006 за първичната крайна точка, DFS, коефициентът на риск изразява абсолютна полза по отношение на изчислената 3-годишна преживяемост без заболяване от 5,8 процентни пункта (86,7% спрямо 80,9%) в полза на рамото с АС→DH (трастузумаб) и 4,6 процентни пункта (85,5% спрямо 80,9%) в полза на рамото с DCarbH (трастузумаб) в сравнение с АС→D.

В проучване BCIRG 006 213/1075 пациенти в рамото с DCarbH (TCH), 221/1074 пациенти в рамото с АС→DH (АС→TH) и 217/1073 в рамото с АС→D (АС→T) са имали функционален статус по Karnofsky ≤ 90 (80 или 90). Не е забелязана полза по отношение на преживяемостта без заболяване (DFS) в тази подгрупа пациенти (коефициент на риск = 1,16; 95% CI [0,73; 1,83] за DCarbH (TCH) спрямо АС→D (АС→T); коефициент на риск 0,97; 95% CI [0,60; 1,55] за АС→DH (АС→TH) спрямо АС→D).

Освен това е проведен *post-hoc* експлораторен анализ на набора данни от общия анализ (OA) на клинични проучвания NSABP B-31/NCCTG N9831* и BCIRG006, комбиниращ събития на DFS и симптоматични сърдечни събития, обобщени в Таблица 11:

Таблица 11 Резултати от *post hoc* експлораторен анализ от общия анализ на клинични проучвания NSABP B-31/NCCTG N9831* и BCIRG006, комбиниращ събития на DFS и симптоматични сърдечни събития

	АС→PH (спрямо АС→P) (NSABP B-31 и NCCTG N9831)*	АС→DH (спрямо АС→D) (BCIRG 006)	DCarbH (спрямо АС→D) (BCIRG 006)
Първичен анализ на ефикасността DFS коефициенти на риск (95% CI) p-стойност	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
Анализ на ефикасността при дългосрочно проследяване** DFS коефициенти на риск (95% CI) p-стойност	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

	AC→PH (спрямо AC→P) (NSABP B-31 и NCCTG N9831)*	AC→DH (спрямо AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (спрямо AC→D) (BCIRG 006)
<i>Post-hoc</i> експлораторен анализ с DFS и симптомни сърдечни събития Дългосрочно проследяване** Коефициенти на риск (95% CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: доксорубицин; C: циклофосфамид; P: паклитаксел; D: доцетаксел; Carb: карбоплатин; H: трастузумаб
CI = доверителен интервал

* По време на окончателния анализ на DFS. Медианата на продължителност на проследяване е 1,8 години в рамото с AC→P и 2,0 години в рамото с AC→PH

** Медианата на продължителността на дългосрочно проследяване за общия анализ на клиничните проучвания е 8,3 години (интервал: 0,1 до 12,1) за рамото AC→PH и 7,9 години (интервал: 0,0 до 12,2) за рамото AC→P. Медианата на продължителността на дългосрочно проследяване за проучването BCIRG 006 е 10,3 години както в рамото AC→D (интервал: 0,0 до 12,6), така и в рамото DCarbH (интервал: 0,0 до 13,1), и е 10,4 години (интервал: 0,0 до 12,7) в рамото AC→DH

Ранен рак на млечната жлеза (в условията на неoadювантно-адювантно лечение)

Досега няма данни, които да сравняват ефикасността на трастузумаб, приложен като адювантна химиотерапия, с тази при неoadювантно/адювантно приложение.

В условията на неoadювантно-адювантно лечение многоцентровото, рандомизирано проучване MO16432 има за цел да проучи клиничната ефикасност на едновременното приложение на трастузумаб с неoadювантна химиотерапия, включваща както антрациклин, така и таксан, последвано от трастузумаб адювантно, до обща продължителност на лечението от 1 година. В проучването са набирани пациенти с новодиагностициран локално напреднал (стадий III) или възпалителен РРМЖ. Пациенти с HER2+ тумори са рандомизирани да получават или неoadювантна химиотерапия едновременно с трастузумаб неoadювантно-адювантно, или само неoadювантна химиотерапия.

В проучването MO16432 трастузумаб (8 mg/kg натоварваща доза, последвана от 6 mg/kg поддържаща доза на всеки 3 седмици) е приложен едновременно с 10 цикъла неoadювантна химиотерапия

както следва:

- доксорубицин 60 mg/m² и паклитаксел 150 mg/m², прилагани на 3 седмици за 3 цикъла, което е последвано от
- паклитаксел 175 mg/m², прилаган на 3 седмици за 4 цикъла,

което е последвано от

- CMF на ден 1 и 8 на всеки 4 седмици за 3 цикъла,

което, след операция, е последвано от

- допълнителни цикли с трастузумаб адювантно (да се довърши 1 година лечение).

Резултатите за ефикасност при проучването MO16432 са обобщени в Таблица 12.

Медианата на продължителност на проследяване в групата с трастузумаб е 3,8 години.

Таблица 12 Резултати за ефикасност от MO16432

Показател	Химиотерапия + трастузумаб (n=115)	Само химиотерапия (n=116)	
Преживяемост без събитие			Коефициент на риск (95% CI)

Показател	Химиотерапия + трастузумаб (n=115)	Само химиотерапия (n=116)	
Брой пациенти със събитие	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p=0,0275
Общ патологичен пълен отговор* (95% CI)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p=0,0014
Обща преживяемост			Коефициент на риск (95% CI)
Брой пациенти със събитие	22	33	0,59 (0,35; 1,02) p=0,0555

* определен като липса на инвазивен рак както в гърдата, така и в аксиларните лимфни възли

Изчислена е абсолютна полза от 13 процентни пункта в полза на групата с трастузумаб за 3-годишен период на преживяемост без събитие (65% спрямо 52%).

Метастазирал рак на стомаха

Трастузумаб е изпитван в едно рандомизирано, открито фаза III изпитване ToGA (BO18255) в комбинация с химиотерапия в сравнение с химиотерапия, прилагана самостоятелно.

Прилагана е следната химиотерапия:

- капецитабин – 1000 mg/m² перорално два пъти дневно в продължение на 14 дни през 3 седмици за 6 цикъла (вечерта на ден 1 до сутринта на ден 15 от всеки цикъл)
- или
- интравенозен 5-флуороурацил – 800 mg/m² дневно като непрекъсната интравенозна инфузия в продължение на 5 дни, през 3 седмици за 6 цикъла (ден 1 до ден 5 от всеки цикъл).

Всяка от които се прилага с:

- цисплатин – 80 mg/m² на всеки 3 седмици за 6 цикъла на ден 1 от всеки цикъл.

Резултатите за ефикасност от проучването BO18225 са обобщени в Таблица 13:

Таблица 13 Резултати за ефикасност от BO18225

Показател	FP N=290	FP +H N=294	HR (95% CI)	p-стойност
Обща преживяемост, в месеци (медиана)	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Преживяемост без прогресия, в месеци (медиана)	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Време до прогресия на заболяването, в месеци (медиана)	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Обща честота на повлияване, %	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22; 2,38)	0,0017
Продължителност на повлияване, в месеци (медиана)	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	<0,0001

FP + H: флуоропиримидин/цисплатин + трастузумаб

FP: флуоропиримидин/цисплатин

^a Съотношение на вероятностните съотношения (Odds ratio)

За участие в изпитването са набрани пациенти, нелекувани преди това за HER2-положителен неоперабилен локално напреднал или рецидивиращ и/или метастазирал аденокарцином на стомаха или на мястото на свързване на стомаха с хранопровода, неподлежащи на излекуване. Първичната крайна точка е общата преживяемост, която е определена като времето от датата на рандомизиране до датата на смърт по всякакви причини. По време на анализа общо

349 рандомизирани пациенти са починали: 182 пациенти (62,8%) в контролното рамо и 167 пациенти (56,8%) в рамото за лечение. Повечето от смъртните случаи се дължат на събития, свързани с основното раково заболяване.

Post-hoc анализите на подгрупите показват, че положителните резултати от лечението са ограничени до прицелването в тумори с по-високи нива на HER2 протеин (IHC2+/FISH+ или IHC3+) . Медианата на обща преживяемост в групата с висока експресия на HER2 е 11,8 месеца в сравнение с 16 месеца, HR 0,65 (95% CI 0,51 - 0,83), а медианата на преживяемост без прогресия е съответно 5,5 месеца в сравнение с 7,6 месеца, HR 0,64 (95% CI 0,51 - 0,79) за FP в сравнение с FP+H. За общата преживяемост HR е 0,75 (95% CI 0,51 - 1,11) в IHC2+/FISH+ групата и HR е 0,58 (95% CI 0,41 - 0,81) в IHC3+/FISH+ групата.

В извършения експлораторен подгрупов анализ по време на изпитването ToGA (BO18255), няма значими ползи по отношение на общата преживяемост с добавянето на трастузумаб при пациенти с функционален статус ECOG 2 на изходно ниво [HR 0,96 (95% CI 0,51 - 1,79)] с неизмерими [HR 1,78 (95% CI 0,87 - 3,66)] и локално напреднали заболявания [HR 1,20 (95% CI 0,29 - 4,97)].

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с трастузумаб във всички подгрупи на педиатричната популация за рак на млечната жлеза и стомаха (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на трастузумаб е оценявана при анализ на популационен фармакокинетичен модел, като са използвани сборни данни от 1 582 лица, включително пациенти с HER2 положителен МРМЖ, РРМЖ, НРС (напреднал рак на стомаха) или други видове тумори, и от здрави доброволци, в 18 клинични изпитвания фаза I, II и III, които получават трастузумаб интравенозно. Профилът концентрация-време на трастузумаб се описва с двукомпартиментен модел с паралелно линейно и нелинейно елиминиране от централния компартмент. Поради нелинейното елиминиране общият клирънс се повишава с намаляване на концентрацията. Поради това не може да се изведе постоянна стойност на полуживот на трастузумаб. $t_{1/2}$ намалява с намаляване на концентрациите в рамките на дозовия интервал (вж. Таблица 16). Пациентите с МРМЖ и РРМЖ имат подобни ФК показатели (напр. клирънс (CL), обем на централния компартмент (V_c)) и прогнозиран според популацията експозиции в стационарно състояние (C_{min} , C_{max} и AUC). Линейният клирънс е 0,136 l/ден при МРМЖ, 0,112 l/ден при РРМЖ и 0,176 l/ден при НРС. Стойностите на нелинейните елиминационни показатели са 8,81 mg/ден за максималната скорост на елиминиране (V_{max}) и 8,92 $\mu\text{g/ml}$ за константата на Michaelis-Menten (K_m) при пациентите с МРМЖ, РРМЖ и НРС. Обемът на централния компартмент е 2,62 l при пациентите с МРМЖ и РРМЖ и 3,63 l при пациентите с НРС. При окончателния популационен ФК модел, освен вида на първичния тумор, като статистически значими ковариати, повлияващи експозицията на трастузумаб, са идентифицирани телесно тегло, серумна аспартат аминотрансфераза и албумин. Величината на ефекта на тези ковариати върху експозицията на трастузумаб обаче показва, че е малко вероятно те да имат клинично значим ефект върху концентрациите на трастузумаб.

Стойностите на популационно прогнозираната ФК експозиция (медиана с 5-ти – 95-ти персентилен) и стойностите на ФК показатели при клинично значими концентрации (C_{max} и C_{min}) при пациенти с МРМЖ, РРМЖ и НРС, лекувани с одобрените схеми на прилагане веднъж седмично (q1w) и веднъж на три седмици (q3w) са показани по-долу в Таблица 14 (Цикъл 1), Таблица 15 (стационарно състояние) и Таблица 16 (ФК показатели).

Таблица 14 Стойности на популационно прогнозираната ФК експозиция в Цикъл 1 (медиана с 5-ти – 95-ти персентиля) за схемите на прилагане на трастузумаб интравенозна инфузия при пациенти с МРМЖ, РРМЖ и НРС

Схема	Вид на първичния тумор	N	C _{min} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-21 дни} (µg.ден/ml)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	МРМЖ	805	28,7 (2,9-46,3)	182 (134-280)	1376 (728-1998)
	РРМЖ	390	30,9 (18,7-45,5)	176 (127-227)	1390 (1039-1895)
	НРС	274	23,1 (6,1-50,3)	132 (84-225)	1109 (588-1938)
4mg/kg + 2mg/kg qw	МРМЖ	805	37,4 (8,7-58,9)	76,5 (49,4-114)	1073 (597-1584)
	РРМЖ	390	38,9 (25,3-58,8)	76,0 (54,7-104)	1074 (783-1502)

qw: веднъж на седмица

Таблица 15 Стойности на популационно прогнозираната ФК експозиция в стационарно състояние (медиана с 5-ти – 95-ти персентиля) за схемите на прилагане на трастузумаб интравенозна инфузия при пациенти с МРМЖ, РРМЖ и НРС

Схема	Вид на първичния тумор	N	C _{min,ss} * (µg/ml)	C _{max,ss} ** (µg/ml)	AUC _{ss, 0-21 дни} (µg.ден/ml)	Време до стационарно състояние*** (седмица)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	МРМЖ	805	44,2 (1,8-85,4)	179 (123-266)	1736 (618-2756)	12
	РРМЖ	390	53,8 (28,7-85,8)	184 (134-247)	1927 (1332-2771)	15
	НРС	274	32,9 (6,1-88,9)	131 (72,5-251)	1338 (557-2875)	9
4mg/kg + 2mg/kg qw	МРМЖ	805	63,1 (11,7-107)	107 (54,2-164)	1710 (581-2715)	12
	РРМЖ	390	72,6 (46-109)	115 (82,6-160)	1893 (1309-2734)	14

*C_{min,ss} – C_{min} в стационарно състояние

**C_{max,ss} = C_{max} в стационарно състояние

*** време до 90% от стационарното състояние

Таблица 16 Стойности на популационно прогнозираните ФК показатели в стационарно състояние за схемите на прилагане на трастузумаб чрез интравенозна инфузия при пациенти с МРМЖ, РРМЖ и НРС

Схема	Вид на първичния тумор	N	Общ диапазон на CL от C _{max,ss} до C _{min,ss} (l/ден)	Диапазон на t _{1/2} C _{max,ss} до C _{min,ss} (ден)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	МРМЖ	805	0,183-0,302	15,1-23,3
	РРМЖ	390	0,158-0,253	17,5-26,6
	НРС	274	0,189-0,337	12,6-20,6
4mg/kg + 2mg/kg qw	МРМЖ	805	0,213-0,259	17,2-20,4
	РРМЖ	390	0,184-0,221	19,7-23,2

Отмиване на трастузумаб

Периодът на отмиване на трастузумаб е изследван след интравенозно приложение веднъж седмично или веднъж на 3 седмици като е използван популационен ФК модел. Резултатите от тези симулации показват, че най-малко 95% от пациентите ще достигнат концентрации <1 µg/ml (приблизително 3% от популационно прогнозираната C_{min,ss}, или около 97% отмиване) до 7 месеца.

Циркулиращ отделен HER2 ECD

Експлораторните анализи на ковариати с информация само за подгрупа пациенти показват, че пациентите с по-високо ниво на отделяне на HER2-ECD имат по-бърз нелинеен клирънс (по-ниска K_m) ($p < 0,001$). Съществува зависимост между отделения антиген и нивата на АСАТ (SGOT/AST); част от влиянието на отделения антиген върху клирънса може да се обясни с нивата на АСАТ (SGOT/AST).

Наблюдаваните базови нива на отделения HER2-ECD при пациенти с МРС са сравними с тези при пациенти с МРМЖ и РРМЖ и не е наблюдавано видимо въздействие върху клирънса на трастузумаб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за остра токсичност или токсичност при многократно прилагане по време на проучванията, продължили до 6 месеца, както и за репродуктивна токсичност при проучвания по отношение на тератология, женския фертилитет или късна гестационна токсичност/преминаване през плацентата. Трастузумаб не е генотоксичен. Проучванията върху трехалоза, основно помощно вещество, също не са показали данни за токсичност.

Не са извършвани дългосрочни проучвания при животни за определяне на канцерогенния потенциал на трастузумаб или за определяне на неговия ефект върху фертилитета при мъже.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидинов хидрохлорид монохидрат

L-хистидин

α, α - трехалоза дихидрат

полисорбат 20

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва или разрежда с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Да не се разрежда с глюкозни разтвори, тъй като това причинява агрегиране на протеина.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони

4 години

След реконституиране и разреждане

След асептично реконституиране със стерилна вода за инжекции е доказана химичната и физичната стабилност на получения разтвор в продължение на 7 дни при 2°C - 8°C.

След асептично разреждане в сакове от поливинилхлорид, полиетилен или полипропилен, съдържащи инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), е доказана химичната и физичната стабилност на Ontruzant до 30 дни при 2°C – 8°C и 24 часа при температура не по-висока от 30°C.

От микробиологична гледна точка реконституираният разтвор и Ontruzant инфузионен разтвор трябва да се използват незабавно. Ако не се използват незабавно, времето и условията на

съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C освен ако реконституирането и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява реконституираният разтвор.

За условията на съхранение на реконституирания и разрежения лекарствен продукт вижте точки 6.3 и 6.6.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ontruzant 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон 15 ml от прозрачно стъкло тип I със запушалка от бутилова гума, ламинирана с филм от флуоро-смола, съдържащ 150 mg трастузумаб.

Всяка опаковка съдържа един флакон.

Ontruzant 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон 40 ml от прозрачно стъкло тип I със запушалка от бутилова гума, ламинирана с филм от флуоро-смола, съдържащ 420 mg трастузумаб.

Всяка опаковка съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ontruzant се доставя в стерилни, апиrogenни флакони за еднократна употреба, без консерванти.

Трябва да се използва подходяща асептична техника при процедурите на реконституиране и разреждане. Необходимо е да се подходи внимателно за осигуряване на стерилност на приготвените разтвори. Тъй като лекарственият продукт не съдържа антимикробни консерванти или бактериостатични средства, трябва да се спазва асептична техника.

Асептично приготвяне, работа и съхранение

Трябва да се осигурят асептични условия на работа, когато се приготвя инфузията.

Приготвянето трябва:

- да се извършва при асептични условия от обучен персонал в съответствие с правилата на добрата практика, особено по отношение на асептичното приготвяне на парентерални продукти;
- да се извършва в ламинарен бокс или в бокс за биологична безопасност, като се прилагат обичайните предпазни мерки за безопасна работа с интравенозни средства;
- да бъде последвано от подходящо съхранение на приготвения разтвор за интравенозна инфузия, за да се осигури поддържане на асептичните условия.

По време на реконституирането трябва да се бори внимателно с Ontruzant. Прекомерното образуване на пена по време на реконституиране или разклащането на реконституирания разтвор може да доведе до проблеми, свързани с количеството Ontruzant, което може да бъде изтеглено от флакона.

Реконституираният разтвор не трябва да се замразява.

Ontruzant 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон Ontruzant 150 mg се реконституира със 7,2 ml стерилна вода за инжекции (не е приложена). Използването на други разтворители за реконституиране трябва да се избягва. Така се получава 7,4 ml разтвор за еднократно приложение, съдържащ приблизително 21 mg/ml трастузумаб, при рН приблизително 6,0. Допълнителен обем от 4% дава възможност от всеки флакон да се изтегли отразената на етикета доза от 150 mg.

Ontruzant 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон Ontruzant 420 mg се реконституира с 20 ml стерилна вода за инжекции (не е приложена). Използването на други разтворители за реконституиране трябва да се избягва. Така се получава 21 ml разтвор за еднократно приложение, съдържащ приблизително 21 mg/ml трастузумаб, при рН приблизително 6,0. Допълнителен обем от 5% дава възможност от всеки флакон да се изтегли отразената на етикета доза от 420 mg.

Ontruzant флакон		Обем стерилна вода за инжекции		Крайна концентрация
150 mg флакон	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg флакон	+	20 ml	=	21 mg/ml

Инструкции за асептично реконституиране

- Като използвате стерилна спринцовка, бавно инжектирайте подходящия обем (както е отбелязано по-горе) стерилна вода за инжекции във флакона, съдържащ лиофилизиран Ontruzant, насочвайки струята в лиофилизата.
- Леко завъртете флакона, за да подпомогнете реконституирането. НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ!

При реконституиране на продукта наличието на малко пяна не е необичайно. Оставете флакона за около 5 минути. Реконституираният Ontruzant е безцветен до бледожълт прозрачен разтвор и по принцип не трябва да съдържа видими частици.

Указания за асептично разреждане на реконституирания разтвор

Определете количеството необходим разтвор:

- въз основа на натоварваща доза трастузумаб от 4 mg/kg телесно тегло или последваща седмична доза трастузумаб от 2 mg/kg телесно тегло:

$$\text{Обем (ml)} = \frac{\text{Телесно тегло (kg)} \times \text{доза (4 mg/kg натоварваща или 2 mg/kg поддържаща)}}{21 \text{ (mg/ml, концентрация на реконституирания разтвор)}}$$

- въз основа на натоварваща доза трастузумаб от 8 mg/kg телесно тегло или последваща 3-седмична доза трастузумаб от 6 mg/kg телесно тегло:

$$\text{Обем (ml)} = \frac{\text{Телесно тегло (kg)} \times \text{доза (8 mg/kg натоварваща или 6 mg/kg поддържаща)}}{21 \text{ (mg/ml, концентрация на реконституирания разтвор)}}$$

Подходящото количество разтвор трябва да се изтегли от флакона чрез използване на стерилна игла и спринцовка, и да се прибави към инфузионен сак, съдържащ 250 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид. Да не се използва с глюкоза-съдържащи разтвори (вж. точка 6.2). Сакът трябва леко да се обърне, за да се размеси разтворът, като се избягва образуването на пяна.

Преди употреба лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се огледат добре за наличие на твърди частици и промяна на цвета.

Не са наблюдавани несъвместимости между Ontruzant и саковете от поливинилхлорид, полиетилен или полипропилен.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 ноември 2017 г.
Дата на последно подновяване: 19 юли 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Република Корея

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ontruzant 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
трастузумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Флаконът съдържа 150 mg трастузумаб. След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 21 mg трастузумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, L-хистидин, α, α -трехалоза дихидрат, полисорбат 20.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение само след разтваряне и разреждане.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1241/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ontruzant 150 mg прах за концентрат
трастузумаб
Само за интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ontruzant 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
трастузумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Флаконът съдържа 420 mg трастузумаб. След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 21 mg трастузумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, L-хистидин, α, α -трехалоза дихидрат, полисорбат 20.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение само след разтваряне и разреждане.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1241/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ontruzant 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
трастузумаб
Само за интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Ontruzant 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор Ontruzant 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор трастузумаб (trastuzumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ontruzant и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Ontruzant
3. Как се прилага Ontruzant
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ontruzant
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ontruzant и за какво се използва

Ontruzant съдържа активното вещество трастузумаб, което представлява моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела се прикрепват към специфични белтъци или антигени. Трастузумаб е разработен така, че да се свързва селективно с антиген, наречен рецептор на човешкия епидермален растежен фактор 2 (HER2). HER2 се намира в големи количества върху повърхността на някои ракови клетки, където стимулира техния растеж. Когато Ontruzant се свърже с HER2, той спира растежа на подобни клетки и предизвиква смъртта им.

Вашият лекар може да предпише Ontruzant за лечение на рак на млечната жлеза или на стомаха, когато:

- Вие имате рак на млечната жлеза в ранен стадий, с високо ниво на протеин, наречен HER2.
- Вие имате метастазирал рак на млечната жлеза (рак на млечната жлеза, който се е разпространил извън първоначалния тумор) с високи нива на HER2. Ontruzant може да се предпише в комбинация с химиотерапевтичните лекарства паклитаксел или доцетаксел като първо лечение на метастазирал рак на млечната жлеза или да се предпише самостоятелно, ако другите видове лечение са се оказали неуспешни. Той се прилага също и в комбинация с лекарства, наречени инхибитори на ароматазата, при пациенти с високи нива на HER2 и метастазирал рак на млечната жлеза с положителни хормонални рецептори (рак, който е чувствителен на наличието на женски полови хормони).
- Вие имате метастазирал рак на стомаха с високо ниво на HER2, когато се прилага в комбинация с другите лекарства за рак – капецитабин или 5-флуороурацил и цисплатин.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Ontruzant

Не използвайте Ontruzant, ако

- сте алергични към трастузумаб, към миши протеини или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- имате сериозни проблеми с дишането в покой поради рака или ако се нуждаете от лечение с кислород.

Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар ще наблюдава внимателно лечението Ви.

Проверка на сърдечната функция

Лечението с Ontruzant (самостоятелно или с таксан) може да засегне сърцето, особено ако някога сте използвали антрациклин (таксани и антрациклини са други два вида лекарства, използвани за лечение на рак).

Ефектите могат да бъдат от умерено тежки до тежки и могат да причинят смърт. Затова функцията на сърцето Ви ще бъде проверявана преди, по време на (всеки три месеца) и след (две до пет години) лечението с Ontruzant. Ако се появят признаци на сърдечна недостатъчност (недостатъчно изпомпване на кръв от сърцето), Вашата сърдечна функция може да бъде проверявана по-често (на всеки шест до осем седмици), може да получите лечение за сърдечна недостатъчност или може да се наложи да спрете лечението с Ontruzant.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Ontruzant, ако:

- сте имали сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето, клапно заболяване на сърцето (шум на сърцето), повишено кръвно налягане, приемали сте или в момента приемате лекарство за високо кръвно налягане.
- някога сте лекувани или в момента използвате лекарство, наречено доксорубицин или епирубицин (лекарства, използвани за лечение на рак). Тези лекарства (или други антрациклини) може да увредят сърдечния мускул и да повишат риска от поява на проблеми със сърцето при употреба на Ontruzant.
- страдате от задух, особено ако в момента използвате таксан. Ontruzant може да предизвика затруднение на дишането, особено когато се дава за първи път. Това може да бъде по-сериозно, ако вече имате задух. Много рядко, след приложение на Ontruzant, са наблюдавани случаи на смърт при пациенти с тежко затруднение в дишането преди лечението.
- някога Ви е прилагано друго лечение за рак.

Ако получавате Ontruzant с друго лекарство за лечение на рак, като паклитаксел, доцетаксел, ароматазен инхибитор, капецитабин, 5-флуороурацил или цисплатин, трябва да прочетете листовките и на тези продукти.

Деца и юноши

Приложението на Ontruzant при лица на възраст под 18 години не се препоръчва.

Други лекарства и Ontruzant

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Може да са нужни до 7 месеца, за да се елиминира Ontruzant от организма Ви. Поради това трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт, или медицинска сестра, че сте се лекували с Ontruzant, ако започнете лечение с друго лекарство през 7-те месеца след спиране на лечението.

Бременност

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.
- Вие трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечение с Ontruzant и най-малко 7 месеца след завършване на лечението.

- Вашият лекар ще Ви обясни рисковете и ползите от провеждане на лечение с Ontruzant по време на бременност. В редки случаи при бременни жени, които се лекуват с Ontruzant, е наблюдавано намаление на количеството (амниотична) течност, която заобикаля развиващия се плод в матката. Това състояние може да бъде вредно за плода и е свързано с непълно развитие на белите дробове, което води до смърт на плода.

Кърмене

Не кърмете по време на лечение с Ontruzant и до 7 месеца след прилагане на последната доза, тъй като Ontruzant може да премине в бебето чрез кърмата.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Ontruzant може да окаже влияние върху способността да шофирате или работите с машини. Ако по време на лечението се появят симптоми като замаяване, сънливост, студени тръпки или повишена температура, не трябва да шофирате или работите с машини до отзвучаване на симптомите.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага Ontruzant

Преди започване на лечението Вашият лекар ще определи количеството на HER2 в тумора Ви. Само пациенти с голямо количество HER2 ще бъдат лекувани с Ontruzant. Ontruzant трябва да се прилага само от лекар или медицинска сестра. Вашият лекар ще Ви предпише доза и схема на лечение, които са подходящи за Вас. Дозата Ontruzant зависи от телесното Ви тегло.

Ontruzant се прилага като инфузия във вена (интравенозна инфузия, „вливане“). Тази интравенозна форма не е предназначена за подкожно приложение и трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия.

Първата доза от Вашето лечение се прилага в продължение на 90 минути и по време на прилагането Вие ще бъдете наблюдавани от медицински специалист, в случай че получите нежелани реакции (вижте точка 2 раздел „Предупреждения и предпазни мерки“). Ако първата доза се понесе добре, следващите дози може да се прилагат за 30 минути. Броят на инфузиите, които ще получите, ще зависи от това как отговаряте на лечението. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

С цел да се избегнат грешки при лечението е важно да се проверят етикетите на флакона, за да е сигурно, че лекарството, което се приготвя и прилага, е Ontruzant (трастузумаб), а не друг продукт, съдържащ трастузумаб (напр. трастузумаб емтанзин или трастузумаб дерукстекан).

При ранен стадий на рак на млечната жлеза, метастазирал рак на млечната жлеза и метастазирал рак на стомаха Ontruzant се прилага на всеки 3 седмици. Ontruzant може също да се прилага веднъж седмично при метастазирал рак на млечната жлеза.

Ако сте спрели употребата на Ontruzant

Не спирайте употребата на това лекарство, без да говорите с Вашия лекар. Всички дози трябва да се прилагат в точно определеното време всяка седмица или на всеки три седмици (в зависимост от Вашата схема на приложение). Това ще помогне лекарството да действа възможно най-добре.

Може да са необходими до 7 месеца, за да се отстрани Ontruzant от организма Ви. Поради това, Вашият лекар може да продължи да проверява сърдечната Ви функция дори и след като приключите лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Ontruzant може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Някои от тях могат да бъдат сериозни и да доведат до приемането Ви в болница.

По време на инфузия с Ontruzant може да се появят студени тръпки, висока температура и други грипоподобни симптоми. Те са много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души). Други симптоми, свързани с инфузията, са: гадене, повръщане, болка, повишено мускулно напрежение и треперене, главоболие, замаяност, затруднено дишане, високо или ниско кръвно налягане, нарушения на сърдечния ритъм (сърцебиене, трептене на сърцето или неправилен сърдечен ритъм), подуване на лицето и устните, обрив и чувство на умора. Някои от тези симптоми могат да бъдат сериозни, а има и починали пациенти (вижте точка 2, раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Тези реакции се наблюдават предимно при първата интравенозна инфузия (вливане във вената Ви) и през първите часове след началото на инфузията. Те обикновено са временни. Вие ще бъдете под наблюдение на медицински специалист по време на инфузията и поне шест часа след началото на първата инфузия и два часа след началото на другите инфузии. Ако получите реакция, той/тя ще забави или спре инфузията и може да приложи лечение, за да противодейства на нежеланите реакции. Инфузията може да продължи след подобрене на симптомите.

Понякога симптомите започват по-късно от шест часа след началото на инфузията. Ако това Ви се случи, незабавно се свържете с Вашия лекар. Понякога симптомите може да се подобрят и след това да се влошат по-късно.

Сериозни нежелани реакции

Други нежелани реакции може да се развият по време на лечението с Ontruzant, а не само във връзка с инфузията. **Кажете веднага на лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от следните нежелани реакции:**

- Проблеми със сърцето могат да възникнат понякога по време на лечение, а в някои случаи и след спирането му, и могат да бъдат сериозни. Те включват отслабване на сърдечния мускул, което е възможно да доведе до сърдечна недостатъчност, възпаление на обвивката на сърцето, и ритъмни нарушения. Това може да доведе до симптоми като задух (включително през нощта), кашлица, задръжка на течности (отичане) в краката или ръцете, палпитации (сърцебиене или неравномерен сърдечен ритъм) (вижте точка 2, „Проверка на сърдечната функция“) .

Вашият лекар ще проследява редовно сърцето Ви по време на и след лечението, но Вие трябва да уведомите незабавно лекаря, ако забележите някои от горните симптоми.

- Синдром на туморен лизис (съвкупност от метаболитни усложнения, възникващи след лечение на рака и характеризиращи се с високи нива на калий и фосфати, и ниски нива на калций в кръвта). Симптомите може да включват проблеми с бъбреците (слабост, недостиг на въздух, умора и обърканост), проблеми със сърцето (сърцебиене или ускорена или забавена сърдечна дейност), гърчове, повръщане или диария, и изтръпване на устата, дланите или стъпалата.

Ако получите някой от горните симптоми, когато лечението Ви с Ontruzant е приключило, трябва да се видите с Вашия лекар и да му кажете, че преди това сте лекувани с Ontruzant.

Нежеланите реакции от следния списък могат да възникнат във всеки момент по време на лечението с Ontruzant, а не само във връзка с инфузията.

Много чести нежелани реакции на Ontruzant (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции
- диария
- запек
- диспепсия (киселини)
- умора
- кожни обриви
- болка в гърдите
- коремна болка
- ставна болка
- нисък брой червени кръвни клетки и бели кръвни клетки (които помагат в борбата срещу инфекции), понякога с повишена температура
- мускулна болка
- конюнктивит
- сълзящи очи
- кървене от носа
- хрема
- косопад
- тремор
- горещи вълни
- замаяност
- нарушение на ноктите
- загуба на тегло
- загуба на апетит
- безсъние (нарушен сън)
- промяна на вкуса
- нисък брой тромбоцити
- синини
- изтръпване или мравучкане на пръстите на ръцете и краката, което понякога може да засегне целия крайник
- зачервяване, подуване или язви в устата и/или гърлото
- болка, подуване, зачервяване или изтръпване на ръцете и/или стъпалата
- задух
- главоболие
- кашлица
- повръщане
- гадене

Чести нежелани реакции на Ontruzant (може да засегнат до 1 на 10 души):

- | | |
|--|--|
| • алергични реакции | • сухота в устата и суха кожа |
| • инфекции на гърлото | • сухи очи |
| • инфекции на пикочния мехур и кожата | • изпотяване |
| • възпаление на гърдата | • чувство за слабост и неразположеност |
| • възпаление на черния дроб | • тревожност |
| • бъбречни увреждания | • депресия |
| • повишен мускулен тонус или напрежение (хипертония) | • астма |
| • болка в краката и/или ръцете | • инфекция на белите дробове |
| • сърбящ обрив | • белодробни нарушения |
| | • болка в гърба |

- сомнолентност (сънливост)
- хемороиди
- сърбеж
- спазми на долните крайници
- болка във врата
- костна болка
- акне

Нечести нежелани реакции на Ontruzant (може да засегнат до 1 на 100 души):

- глухота
- надигнат обрив
- хрипове
- възпаление или сраствания в белите дробове

Редки нежелани реакции на Ontruzant (може да засегнат до 1 на 1000 души):

- жълтеница (жълтеникаво оцветяване на кожата или очите)
- анафилактични реакции

Други нежелани реакции, които се съобщават при употребата на Ontruzant (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- патологично или нарушено кръвосъсирване
- високи нива на калий
- оток или кървене в задната част на очите
- шок
- неритмична сърдечна дейност
- респираторен дистрес
- дихателна недостатъчност
- остро натрупване на течност в белите дробове
- остро стесняване на дихателните пътища
- необичайно ниски нива на кислород в кръвта
- затруднение на дишането в легнало положение
- чернодробно увреждане
- оток на лицето, устните и гърлото
- бъбречна недостатъчност

По време на бременност:

- необичайно ниски нива на течността около бебето в утробата
- недостатъчно развитие на белите дробове на бебето в утробата
- недостатъчно развитие на бъбреците на бебето в утробата

Някои от нежеланите реакции, които получавате, може да се дължат и на основното Ви раково заболяване. Ако получавате Ontruzant в комбинация с химиотерапия, някои от тях може да се дължат също и на химиотерапията

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ontruzant

Ontruzant ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката.

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на флакона след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Неотвореният фракон трябва да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).
- Да не се замразява приготвеният разтвор.
- Инфузионният разтвор трябва да се използва незабавно след разреждането му. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C - 8°C..
- Не използвайте Ontruzant, ако забележите твърди частици или промяна на цвета преди приложението му.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ontruzant

- Активно вещество: трастузумаб. Всеки флакон съдържа:
 - 150 mg трастузумаб, който трябва да бъде разтворен в 7,2 ml вода за инжекции, или
 - 420 mg трастузумаб, който трябва да бъде разтворен в 20 ml вода за инжекции.
- Полученият разтвор съдържа приблизително 21 mg/ml трастузумаб.
- Други съставки: L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, L-хистидин, α,α -трехалоза дихидрат, полисорбат 20.

Как изглежда Ontruzant и какво съдържа опаковката

Ontruzant е прах за концентрат за разтвор за интравенозна инфузия, който се предлага в стъклен флакон с гумена запушалка, който съдържа 150 mg или 420 mg трастузумаб. Прахът представлява бяла до бледожълта пелета. Всяка картонена опаковка съдържа 1 флакон с прах.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium

Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)

dpoc.benelux@organon.com**България**

Органон (И.А.) Б.В. - клон България

Тел.: +359 2 806 3030

dpoc.bulgaria@organon.com**Česká republika**

Organon Czech Republic s.r.o.

Tel.: +420 233 010 300

dpoc.czech@organon.com**Danmark**

Organon Denmark ApS

Tlf: + 45 44 84 68 00

info.denmark@organon.com**Deutschland**

Organon Healthcare GmbH

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

dpoc.germany@organon.com**Eesti**

Organon Pharma B.V. Estonian RO

Tel: +372 66 61 300

dpoc.estonia@organon.com**Ελλάδα**

BIANEΞ A.E

Τηλ: +30 210 80091 11

Mailbox@vianex.gr**España**

Organon Salud, S.L.

Tel: +34 91 591 12 79

France

Organon France

Tél: + 33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.

Tel: + 385 1 638 4530

dpoc.croatia@organon.com**Ireland**

Organon Pharma (Ireland) Limited

Tel: +353 15828260

medinfo.ROI@organon.com**Lietuva**

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė

Tel.: + 370 52041693

dpoc.lithuania@organon.com**Luxembourg/Luxemburg**

Organon Belgium

Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)

dpoc.benelux@organon.com**Magyarország**

Organon Hungary Kft.

Tel.: +36 1 766 1963

dpoc.hungary@organon.com**Malta**

Organon Pharma B.V., Cyprus branch

Tel.: +356 22778116

dpoc.cyprus@organon.com**Nederland**

N.V. Organon

Tel.: 00800 66550123 (+32 2 2418100)

dpoc.benelux@organon.com**Norge**

Organon Norway AS

Tlf: +47 24 14 56 60

info.norway@organon.com**Österreich**

Organon Healthcare GmbH

Tel: +49 (0) 89 2040022 10

dpoc.austria@organon.com**Polska**

Organon Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 105 50 01

organonpolska@organon.com**Portugal**

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: +351 218705500

geral_pt@organon.com**România**

Organon Biosciences S.R.L.

Tel: + 40 21 527 29 90

dpoc.romania@organon.com**Slovenija**

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana

Tel: + 386 1 300 10 80

dpoc.slovenia@organon.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059
dpoc.italy@organon.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
dpoc.finland@organon.com

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Ontruzant се доставя в стерилни, апиrogenни флакони за еднократна употреба, без консерванти.

С цел да се избегнат грешки при лечението е важно да се проверят етикетите на флакона, за да е сигурно, че лекарството, което се приготвя и прилага, е Ontruzant (трастузумаб), а не друг продукт, съдържащ трастузумаб (напр. трастузумаб емтанзин или трастузумаб дерукстекан).

Винаги съхранявайте това лекарство в затворената оригинална опаковка при температура 2°C - 8°C в хладилник.

Трябва да се използва подходяща асептична техника при процедурите на реконституиране и разреждане. Необходимо е да се подходи внимателно за осигуряване на стерилност на приготвените разтвори. Тъй като лекарственият продукт не съдържа антимиkробни консерванти или бактериостатични средства, трябва да се спазва асептична техника.

Флаконът с Ontruzant, реконституиран асептично в стерилна вода за инжекции (не е приложена), е химически и физически стабилен в продължение на 7 дни при 2°C - 8°C след реконституиране не трябва да се замразява.

След асептично разреждане в сакове от поливинилхлорид, полиетилен или полипропилен, съдържащи инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), е доказана химичната и физичната стабилност на Ontruzant до 30 дни при 2°C - 8°C, и 24 часа при температура не по-висока от 30°C.

От микробиологична гледна точка реконституираният разтвор и Ontruzant инфузионен разтвор трябва да се използват незабавно. Ако не се използват незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C освен ако и реконституирането и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

Асептично приготвяне, работа и съхранение

Трябва да се осигурят асептични условия на работа, когато се приготвя инфузията.

Приготвянето трябва:

- да се извършва при асептични условия от обучен персонал в съответствие с правилата на добрата практика, особено по отношение на асептичното приготвяне на парентерални продукти;
- да се извършва в ламинарен бокс или в бокс за биологична безопасност, като се прилагат обичайните предпазни мерки за безопасна работа с интравенозни средства;
- да бъде последвано от подходящо съхранение на приготвения разтвор за интравенозна инфузия, за да се осигури поддържане на асептичните условия.

Ontruzant 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон Ontruzant 150 mg се реконституира със 7,2 ml вода за инжекции (не е приложена). Използването на други разтворители за реконституиране трябва да се избягва. Така се получава 7,4 ml разтвор за еднократно приложение, съдържащ приблизително 21 mg/ml трастузумаб. Допълнителен обем от 4% дава възможност от всеки флакон да се изтегли отразената на етикета доза от 150 mg.

Ontruzant 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон Ontruzant 420 mg се реконституира с 20 ml вода за инжекции (не е приложена). Използването на други разтворители за реконституиране трябва да се избягва. Така се получава 21 ml разтвор за еднократно приложение, съдържащ приблизително 21 mg/ml трастузумаб.

Допълнителен обем от 5% дава възможност от всеки флакон да се изтегли отразената на етикета доза от 420 mg.

Ontruzant флакон		Обем стерилна вода за инжекции		Крайна концентрация
150 mg флакон	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg флакон	+	20 ml	=	21 mg/ml

Инструкции за асептично реконституиране/

По време на реконституирането трябва да се борави внимателно с Ontruzant. Прекомерното образуване на пяна по време на реконституиране или разклащането на реконституирания Ontruzant може да доведе до проблеми, свързани с количеството Ontruzant, което може да бъде изтеглено от флакона.

- Като използвате стерилна спринцовка, бавно инжектирайте подходящия обем (както е отбелязано по-горе) вода за инъекции във флакона, съдържащ лиофилизиран Ontruzant, насочвайки струята в лиофилизата.
- Леко завъртете флакона, за да подпомогнете реконституирането. **НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ!**

При реконституиране на продукта наличието на малко пяна не е необичайно. Оставете флакона за около 5 минути. Реконституираният Ontruzant е безцветен до бледожълт прозрачен разтвор и по принцип не трябва да съдържа видими частици.

Указания за асептично разреждане на реконституирания разтвор

Определете количеството необходим разтвор:

- въз основа на натоварваща доза трастузумаб от 4 mg/kg телесно тегло или последваща седмична доза трастузумаб от 2 mg/kg телесно тегло:

$$\text{Обем (ml)} = \frac{\text{Телесно тегло (kg)} \times \text{доза (4 mg/kg натоварваща или 2 mg/kg поддържаща)}}{21 \text{ (mg/ml, концентрация на реконституирания разтвор)}}$$

- въз основа на натоварваща доза трастузумаб от 8 mg/kg телесно тегло или последваща 3-седмична доза трастузумаб от 6 mg/kg телесно тегло:

$$\text{Обем (ml)} = \frac{\text{Телесно тегло (kg)} \times \text{доза (8 mg/kg натоварваща или 6 mg/kg поддържаща)}}{21 \text{ (mg/ml, концентрация на реконституирания разтвор)}}$$

Подходящото количество разтвор трябва да се изтегли от флакона чрез използване на стерилна игла и спринцовка, и да се прибави към инфузионен сак от поливинилхлорид, полиетилен или полипропилен, съдържащ 250 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид. Да не се използва с глюкоза-съдържащи разтвори. Сакът трябва леко да се обърне, за да се размеси разтворът, като се избягва образуването на пяна. Преди прилагане парентералните разтвори трябва да се прегледат визуално за наличие на твърди частици и промяна на цвета.