

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dazublys 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 150 mg trastuzumabu, humanizovanou IgG1 monoklonální protilátku, která je produkována buněčnou suspenzí kulturou savčích buněk (z ovarií čínského křeččíka) a purifikována pomocí afinitní a iontově výměnné chromatografie, včetně specifického procesu inaktivace a odstranění virů.

Rekonstituovaný roztok Dazublys obsahuje 21 mg/ml trastuzumabu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát)

Bílý až světle žlutý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prsu

Metastazující karcinom prsu

Přípravek Dazublys je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu:

- v monoterapii k léčbě pacientů, kteří byli kvůli metastazujícímu nádorovému onemocnění již léčeni nejméně 2 režimy chemoterapie. Předchozí chemoterapie musela zahrnovat alespoň antracyklin a taxan, s výjimkou pacientů, pro které nejsou tyto látky vhodné. Pacienti s pozitivitou hormonálních receptorů museli rovněž podstoupit neúspěšnou hormonální léčbu, s výjimkou pacientů, pro které není hormonální léčba vhodná.
- v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastazujícího nádorového onemocnění a pro něž léčba antracyklinem není vhodná.
- v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastazujícího nádorového onemocnění.
- v kombinaci s inhibítorem aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastazujícím karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, které dosud nebyly léčeny trastuzumabem.

Časný karcinom prsu

Přípravek Dazublys je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu:

- po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní) (viz bod 5.1).
- po adjuvantní chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem.
- v kombinaci s adjuvantní chemoterapií obsahující docetaxel a karboplatinu.
- v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií s následným podáním přípravku Dazublys v adjuvantní léčbě při lokálně pokročilém onemocnění (včetně inflamatorního) nebo nádoru > 2 cm v průměru (viz body 4.4 a 5.1).

Přípravek Dazublys má být podáván pouze pacientům s metastazujícím nebo časným karcinomem prsu, jejichž nádory mají buď zvýšenou expresi HER2 nebo vykazují amplifikaci genu HER2 stanovenou přesnou a validovanou metodou (viz body 4.4 a bod 5.1).

Metastazující karcinom žaludku

Přípravek Dazublys v kombinaci s kapecitabinem nebo fluoruracilem a cisplatinou je indikován kléčbě dospělých pacientů s HER2 pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastroesofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni kvůli metastazujícímu onemocnění.

Přípravek Dazublys má být podáván pouze pacientům s metastazujícím karcinomem žaludku, jejichž nádory mají zvýšenou expresi HER2 definovanou jako IHC 2+ a potvrzenou pozitivním výsledkem stříbrné hybridizace *in situ* (*silver in situ hybridisation*, SISH) nebo nebo fluorescenční hybridizace *in situ* fluorescence (*in situ hybridisation*, FISH) nebo IHC 3+ výsledek. Je třeba použít přesné a validované metody (viz body 4.4 a bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Před zahájením léčby je nezbytné provést testování HER2 (viz body 4.4 a bod 5.1). Léčba trastuzumabem musí být zahájena pouze lékařem, který má dostatečné zkušenosti s podáváním cytotoxické chemoterapie (viz bod 4.4), a přípravek musí podávat pouze zdravotnický pracovník.

Přípravek Dazublys k intravenóznímu podání není určený k subkutánnímu podání a smí být podán pouze intravenózní infuzí.

Je-li nutná alternativní cesta podání, je třeba použít jiné přípravky obsahující trastuzumab, které takový způsob umožňují

Aby nedošlo k záměně, je důležité zkontrolovat štítek injekční lahvičky a ujistit se, že připravovaný a podávaný lék je přípravek Dazublys (trastuzumab) a nikoliv jiný přípravek obsahující trastuzumab (např. trastuzumab emtansin nebo trastuzumab deruxtekan).

Dávkování

Metastazující karcinom prsu

Třítýdenní režim

Doporučená úvodní nasycovací dávka trastuzumabu je 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání nasycovací dávky.

Týdenní režim

Doporučená úvodní nasycovací dávka trastuzumabu je 4 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka trastuzumabu je 2 mg/kg tělesné hmotnosti jednou týdně, zahajuje se jeden týden po podání nasycovací dávky.

Podávání v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem

V pivotních studiích (H0648g, M77001) byl paklitaxel nebo docetaxel podáván jeden den po první dávce trastuzumabu (informace o dávkování – viz Souhrn údajů o přípravku (SmPC) pro paklitaxel nebo docetaxel) a okamžitě po každé následující dávce trastuzumabu, pokud byla předchozí dávka trastuzumabu dobře tolerována.

Podávání v kombinaci s inhibitory aromatázy

V pivotní studii (BO16216) byly trastuzumab a anastrozol podávány od prvního dne. Nebyla stanovena žádná omezení týkající se relativního načasování podání trastuzumabu a anastrozolu (dávkování viz SmPC pro anastrozol nebo další inhibitory aromatázy).

Časný karcinom prsu

Třítýdenní a týdenní režim

V třítýdenním režimu je doporučená úvodní nasycovací dávka trastuzumabu 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka trastuzumabu je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání nasycovací dávky.

V týdenním režimu (úvodní nasycovací dávka 4 mg/kg následovaná dávkou 2 mg/kg každý týden) souběžně s paklitaxelem po chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem.

Dávkování kombinovaných režimů chemoterapie viz bod 5.1.

Metastazující karcinom žaludku

Třítýdenní režim

Doporučená úvodní nasycovací dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání nasycovací dávky.

Karcinom prsu a karcinom žaludku

Délka léčby

Pacienti s metastazujícím karcinomem prsu nebo s metastazujícím karcinomem žaludku mají být léčeni přípravkem trastuzumabem do progrese onemocnění. Pacienti s časným karcinomem prsu mají být léčeni přípravkem trastuzumabem po dobu 1 roku nebo do rekurence onemocnění, podle toho, co nastane dříve; u časného karcinomu prsu není doporučeno prodlužování léčby po dobu delší než 1 rok (viz bod 5.1).

Snížení dávky

V průběhu klinických studií nebylo prováděno žádné snižování dávky trastuzumabu. Léčba může pokračovat v průběhu období reverzibilní, chemoterapií navozené myelosuprese, avšak v takovém případě je nutné pacienty pečlivě sledovat, zda se u nich nerozvíjejí komplikace neutropenie. Informace týkající se snižování dávek nebo dočasného přerušování podávání paklitaxelu, docetaxelu nebo inhibitoru aromatázy jsou uvedeny v SmPC příslušného přípravku.

Pokud procento ejekční frakce levé komory (LVEF) poklesne o ≥ 10 procentních bodů od vstupního vyšetření A ZÁROVEŇ klesne pod hodnotu 50 %, léčba má být pozastavena a vyšetření LVEF opakováno v průběhu přibližně 3 týdnů. Pokud nedojde ke zlepšení LVEF nebo pokud hodnoty dále klesají nebo pokud se objeví příznaky městnavého srdečního selhání, má být důrazně zváženo ukončení léčby trastuzumabem, pokud u jednotlivého pacienta prospěch nepřevyšuje rizika. Všichni takoví pacienti mají být odesláni ke kardiologovi a dále sledováni.

Vynechání dávky

Jestliže pacient vynechal dávku trastuzumabu a od vynechané dávky uplynul jeden týden nebo méně, má být co nejdříve podána obvyklá udržovací dávka (2 mg/kg v týdenním režimu, 6 mg/kg v třítýdenním režimu). Nevyčkávejte do dalšího plánovaného cyklu. Následné udržovací dávky mají být podávány v odstupu 7 dní v týdenním režimu nebo 21 dní v třítýdenním režimu.

Pokud pacient vynechal dávku trastuzumabu a od vynechané dávky uplynul více než jeden týden, má být co nejdříve podána opakovaná nasycovací dávka (4 mg/kg v týdenním režimu, 8 mg/kg v třítýdenním režimu) po dobu přibližně 90 minut. Následné udržovací dávky trastuzumabu (2 mg/kg v týdenním režimu; 6 mg/kg v třítýdenním režimu) mají být podávány v odstupu 7 dní v týdenním režimu nebo 21 dní v třítýdenním režimu.

Zvláštní populace

Studie zaměřené speciálně na posouzení farmakokinetiky u starších pacientů nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyly provedeny. Farmakokinetické analýzy provedené u skupin pacientů podle věku a poruchy funkce ledvin neprokázaly vliv těchto faktorů na distribuci a vylučování trastuzumabu.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití trastuzumabu u pediatrické populace.

Způsob podání

Nasycovací dávka se podává formou intravenózní infuze trvající 90 minut. Nepodávejte jako intravenózní injekci nebo bolus. Intravenózní infuze trastuzumabu má být podávána zdravotníky, kteří mají zkušenosti se zvládáním anafylaxe a mají k dispozici dostupné záchranné vybavení. Pacienti musí být sledováni alespoň šest hodin po zahájení první infuze a dvě hodiny po zahájení následných infuzí s ohledem na možnost vzniku horečky, zimnice nebo dalších příznaků spojených s infuzí (viz body 4.4 a bod 4.8). Prerušení nebo zpomalení rychlosti infuze může napomoci při zvládání takových příznaků. Po ústupu příznaků může být infuze znovu zahájena.

Pokud je úvodní nasycovací dávka dobře tolerována, následující dávky mohou být podávány infuzí trvající 30 minut.

Návod k rekonstituci trastuzumabu k intravenóznímu podání před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Infuzní vaky používané k podávání hotového trastuzumabu nesmí obsahovat DEHP.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na trastuzumab, myší proteiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká klidová dušnost v důsledku komplikací pokročilého maligního onemocnění nebo dušnost vyžadující léčbu kyslíkem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Stanovení HER2 musí být provedeno ve specializované laboratoři při zajištění dostatečné validace testovacích postupů (viz bod 5.1).

V současné době nejsou k dispozici žádná data z klinických studií o opětovné léčbě, pokud byl pacientům trastuzumab podáván již v rámci adjuvantní léčby.

Kardiální dysfunkce

Obecné faktory

Pacienti léčení přípravkem trastuzumab jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku městnavého srdečního selhání (CHF) (II. – IV. stupně dle klasifikace New York Heart Association [NYHA]) nebo asymptomatické kardiální dysfunkce. Tyto příhody byly pozorovány u pacientů, kteří dostávali trastuzumab samotný nebo v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem, především v návaznosti na chemoterapii antracykliny (doxorubicin nebo epirubicin). Může se jednat o středně těžké až těžké srdeční selhání, které bylo spojeno s úmrtím (viz bod 4.8). Zvýšená opatrnost je nutná též u pacientů se zvýšeným kardiálním rizikem, např. hypertenze, dokumentované onemocnění koronárních tepen, městnavé srdeční selhání, LVEF < 55%, vyšší věk.

U pacientů, u kterých je léčba trastuzumab plánována, především u těch, kteří již byli léčeni antracykliny a cyklofosfamidem (AC), má být provedeno základní kardiologické vyšetření zahrnující anamnézu a fyzikální vyšetření, elektrokardiogram (EKG), echokardiogram a/nebo MUGA scan (multigated acquisition) nebo magnetickou rezonanci. Monitorování může napomoci identifikovat pacienty, u kterých dojde ke vzniku kardiální dysfunkce. Kardiologické vyšetření, provedené před zahájením léčby, má být opakováno každé 3 měsíce v průběhu léčby a každých 6 měsíců po ukončení léčby po dobu 24 měsíců od posledního podání trastuzumabu. Před zahájením léčby trastuzumabem je třeba pečlivě zhodnotit poměr rizika ku prospěchu léčby.

Podle analýzy všech dostupných dat populační farmakokinetiky může trastuzumab přetrvávat v oběhu až 7 měsíců po ukončení léčby přípravkem Dazublys (viz bod 5.2). U pacientů, kteří dostávají antracykliny po ukončení léčby trastuzumabem, může být zvýšené riziko kardiální dysfunkce. Je-li to možné, má se lékař vyvarovat podání režimu s antracyklinem po dobu až 7 měsíců po ukončení léčby trastuzumabem. Pokud jsou antracykliny podány, mají být pečlivě sledovány kardiální funkce pacienta.

U pacientů, u kterých jsou po vstupním screeningovém vyšetření zjištěny kardiovaskulární problémy, je třeba zvážit podrobné kardiologické vyšetření. U všech pacientů mají být během léčby monitorovány kardiální funkce (např. každých 12 týdnů). Monitorování může napomoci identifikovat pacienty, u kterých dojde ke vzniku kardiální dysfunkce. Pacienti, u kterých dojde ke vzniku asymptomatické kardiální dysfunkce, mohou mít užitek z častějšího monitorování (např. každých 6 – 8 týdnů). Pokud má pacient trvalý pokles funkce levé komory, avšak je stále bez příznaků, má lékař zvážit ukončení léčby, pokud není pozorován léčebný prospěch trastuzumabu.

Bezpečnost pokračujícího nebo obnoveného podávání trastuzumabu u pacientů se vzniklou kardiální dysfunkcí nebyla prospektivně hodnocena. Pokud procento LVEF poklesne o ≥ 10 procentních bodů od vstupního vyšetření A ZÁROVEŇ klesne pod hodnotu 50%, léčba má být pozastavena a vyšetření LVEF opakováno během přibližně 3 týdnů. Pokud nedojde ke zlepšení LVEF, pokud hodnoty dále klesají nebo dojde ke vzniku městnavého srdečního selhání, má být důrazně zváženo ukončení léčby trastuzumabem, pokud u jednotlivého pacienta prospěch nepřevyšuje rizika. Všichni takoví pacienti mají být odesláni ke kardiologovi a dále sledováni.

Pokud během léčby trastuzumabem dojde k symptomatickému kardiálnímu selhání, má být léčeno standardní léčbou městnavého srdečního selhání. U většiny pacientů v pivotních klinických studiích, u kterých došlo k městnavému srdečnímu selhání nebo asymptomatické kardiální dysfunkci, došlo ke zlepšení při standardní léčbě městnavého srdečního selhání inhibitory angiotensinu – konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátorem receptoru angiotensinu (ARB) a betablokátozem. Většina pacientů s kardiálními příznaky a známkami klinického prospěchu při léčbě trastuzumabem pokračovala v léčbě bez dalších klinických kardiálních příhod.

Metastazující karcinom prsu

Při léčbě metastazujícího karcinomu prsu nemá být trastuzumab podáván současně s antracykliny.

Pacienti s metastazujícím karcinomem prsu, kteří byli dříve léčeni antracykliny, jsou při léčbě trastuzumab rovněž vystaveni riziku kardiální dysfunkce. Toto riziko je však nižší než při současném podávání trastuzumabu a antracyklinů.

Časný karcinom prsu

U pacientů s časným karcinomem prsu má být kardiologické vyšetření, provedené před zahájením léčby, opakováno během léčby každé 3 měsíce a po jejím ukončení každých 6 měsíců po dobu 24 měsíců od posledního podání trastuzumabu. U pacientů léčených režimem chemoterapie s antracykliny je doporučeno další monitorování, a to ročně až po dobu 5 let od posledního podání trastuzumabu nebo déle, pokud je pozorován trvalý pokles ejekční frakce levé komory.

Pacienti s anamnézou infarktu myokardu, s anginou pectoris vyžadující léčbu, dřívějším nebo stávajícím městnavým srdečním selháním (stupně II-IV dle klasifikace NYHA), LVEF < 55%, jinou kardiomyopatií, srdeční arytmií vyžadující léčbu, klinicky významným onemocněním srdečních chlopní, špatně kontrolovanou hypertenzí (při hypertenzi kontrolované standardní léčbou je léčba možná) nebo s perikardiálním výpotkem ovlivňujícím hemodynamiku, byli vyloučeni z pivotních studií s adjuvantním nebo neoadjuvantním podáváním trastuzumabu pacientům s časným karcinomem prsu. Léčba trastuzumabem proto nemůže být u takových pacientů doporučena.

Adjuvantní léčba

Při adjuvantní léčbě nemají být současně podávány trastuzumab a antracykliny.

U pacientů s časným karcinomem prsu byla pozorována vyšší incidence symptomatických a asymptomatických kardiálních příhod, pokud byl trastuzumab podáván po režimu chemoterapie s antracyklinem ve srovnání s režimem bez antracyklinu s docetaxelem a karboplatinou, a byla výraznější, pokud byl trastuzumab podáván souběžně s taxany než při sekvenčním podání po taxanech. Většina symptomatických kardiálních příhod se projevila během prvních 18 měsíců, a to bez ohledu na použitý režim. V jedné ze tří provedených pivotních studií, v níž byla k dispozici data s mediánem sledování 5,5 roku (BCIRG006), byl pozorován kontinuální vzestup kumulativní četnosti symptomatických kardiálních příhod nebo poklesu ejekční frakce levé komory až o 2,37% u pacientů, kterým byl trastuzumab podáván souběžně s taxany po předchozí léčbě antracykliny, ve srovnání s přibližně 1% ve dvou srovnávacích ramenech (antracyklin + cyklofosfamid následované taxanem a taxan, karboplatina a trastuzumab).

Rizikové faktory kardiálních příhod identifikované ve čtyřech velkých adjuvantních studiích zahrnovaly vyšší věk (> 50 let), nízkou hodnotu LVEF (< 55%) na počátku, před zahájením nebo po zahájení léčby paklitaxelem, klesající hodnotu LVEF o 10-15 bodů, a předchozí nebo současné podávání antihypertenziv. U pacientů léčených trastuzumabem po dokončení adjuvantní chemoterapie bylo riziko kardiální dysfunkce spojeno s vyšší kumulativní dávkou antracyklinů podaných před zahájením léčby trastuzumabem a s indexem tělesné hmotnosti (BMI) > 25 kg/m².

Neoadjuvantní a adjuvantní léčba

U pacientů s časným karcinomem prsu vhodným k neoadjuvantní a adjuvantní léčbě má být trastuzumab podáván souběžně s antracykliny jen u pacientů bez předchozí léčby chemoterapií a jen s režimy s nízkou dávkou antracyklinu, tj. maximální kumulativní dávky doxorubicinu 180 mg/m² nebo epirubicinu 360 mg/m².

Pokud byli pacienti léčeni současně úplným režimem s nízkou dávkou antracyklinu a trastuzumabem v neoadjuvantním podání, nemá být po operaci již podávána žádná další cytotoxická chemoterapie. V ostatních situacích je rozhodnutí o nutnosti další cytotoxické chemoterapie založeno na individuálních faktorech.

Zkušenost s podáváním trastuzumabu souběžně s režimy s nízkou dávkou antracyklinů je v současné době omezena na studii MO16432.

V pivotalní klinické studii MO16432 byl trastuzumab podáván souběžně s neoadjuvantní chemoterapií, která sestávala ze tří cyklů doxorubicinu (kumulativní dávka 180 mg/m²).

Incidence symptomatické kardiální dysfunkce v rameni s trastuzumabem byla 1,7%.

U pacientů ve věku nad 65 let jsou klinické zkušenosti omezené.

Reakce spojené s infuzí a hypersenzitivní reakce

Byly hlášeny závažné reakce spojené s infuzí trastuzumabu, které zahrnovaly dušnost, hypotenzi, sípání, hypertenzi, bronchospasmus, supraventrikulární tachyarytmie, sníženou saturaci kyslíkem, anafylaxi, dechovou tíseň, kopřivku a angioedém (viz bod 4.8). Ke snížení rizika vzniku těchto příhod může být podána premedikace. Většina těchto příhod se projeví během 2,5 hodiny od zahájení první infuze. Objeví-li se reakce spojené s infuzí, je třeba infuzi přerušit nebo zpomalit a monitorovat pacienta, dokud všechny příznaky neodezní (viz bod 4.2). Tyto příznaky mohou být léčeny analgetiky/antipyretiky, jako jsou meperidin nebo paracetamol, nebo antihistaminiky, např. difenhydramin. U většiny pacientů došlo k vymizení těchto příznaků, a proto tito pacienti následně dostali další infuze trastuzumabu. Závažné reakce byly úspěšně zvládnuty podpůrnou léčbou zahrnující kyslík, beta-agonisty a kortikosteroidy. Ve vzácných případech byly tyto reakce spojeny s klinickým průběhem končícím fatálně. U pacientů s klidovou dušností v důsledku komplikací pokročilého nádorového onemocnění a doprovodných onemocnění může být zvýšené riziko fatálních reakcí spojených s infuzí.

Z tohoto důvodu nesmějí být tito pacienti trastuzumabem léčeni (viz bod 4.3).

Byly rovněž hlášeny rovněž případy iniciálního zlepšení následovaného klinickou deteriorací a opožděné reakce s rychlou klinickou deteriorací. Případy úmrtí byly pozorovány během několika hodin až jednoho týdne po infuzi. Jen velmi vzácně došlo u pacientů k nástupu příznaků reakce spojené s infuzí a plicních příznaků po více než šesti hodinách od zahájení infuze trastuzumabu. Pacienti mají být upozorněni na možnost takových pozdních reakcí a instruováni, aby při vzniku těchto příznaků kontaktovali lékaře.

Plicní příhody

V období po uvedení trastuzumabu na trh byly hlášeny závažné plicní příhody (viz bod 4.8). Tyto příhody byly občas fatální. Dále byly zaznamenány případy výskytu intersticiálního plicního onemocnění, včetně plicních infiltrátů, akutního syndromu dechové tísně, pneumonie, pneumonitidy, pleurálního výpotku, respirační tísně, akutního plicního edému a dechové nedostatečnosti. K rizikovým faktorům souvisejícím s intersticiálním plicním onemocněním patří předchozí nebo souběžná léčba jinou protinádorovou terapií, o které je známo, že je spojena s výskytem intersticiálního plicního onemocnění, jako jsou taxany, gemcitabin, vinorelbin a radioterapie. Tyto příhody mohou být součástí reakce spojené s infuzí nebo k jejich výskytu může dojít později po podání přípravku. Zvýšené riziko plicních příhod je u pacientů s klidovou dušností, která vznikla jako následek pokročilé malignity a doprovázejících onemocnění. Z tohoto důvodu nesmějí být tito pacienti trastuzumabem léčeni (viz bod 4.3). Je nutno věnovat pozornost výskytu pneumonitidy,

zejména u pacientů souběžně léčených taxany.

Sodík

Dazublys obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě bez sodíku.

polysorbátu 20

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,6 mg polysorbátu 20 v jedné 150mg injekční lahvičce (21 mg/ml) což odpovídá 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí. V klinických studiích nebyly pozorovány klinicky významné interakce mezi trastuzumabem a souběžně podávanými léky.

Vliv trastuzumabu na farmakokinetiku jiných cytostatik

Farmakokinetické údaje ze studií BO15935 a M77004 u žen s HER2 pozitivním metastazujícím karcinomem prsu naznačily, že expozice paklitaxelu a doxorubicinu (a jejich hlavních metabolitů 6- α hydroxyl-paklitaxelu a doxorubicinolu) nebyly ovlivněny přítomností trastuzumabu (nasycovací dávka 8 mg/kg nebo 4 mg/kg intravenózně, následovaná 6 mg/kg každé 3 týdny nebo 2 mg/kg týdně intravenózně).

Trastuzumab nicméně může zvyšovat celkovou expozici jednoho z metabolitů doxorubicinu (7-deoxy-13-dihydro-doxorubicinon, D7D). Biologická aktivita D7D a klinický význam tohoto zvýšení tohoto metabolitu byly nejasné.

Údaje z jednoramenné studie JP16003 s trastuzumabem (nasycovací dávka 4 mg/kg intravenózně a dále 2 mg/kg týdně intravenózně) a docetaxelem (60 mg/m² intravenózně) u japonských žen s HER2 pozitivním metastazujícím karcinomem prsu naznačily, že souběžné podávání trastuzumabu nemělo žádný vliv na farmakokinetiku docetaxelu při jednorázovém podání. Podstudie JP19959 studie BO18255 (ToGA) byla provedena u japonských mužů a žen s pokročilým karcinomem žaludku za účelem zhodnocení farmakokinetiky kapecitabinu a cisplatinu při použití s trastuzumabem nebo bez trastuzumabu. Výsledky této podstudie naznačily, že expozice biologicky aktivních metabolitů kapecitabinu (např. 5-FU) nebyla ovlivněna souběžně podávanou cisplatinou nebo souběžně podávanou cisplatinou s trastuzumabem. Kapecitabin samotný však při kombinaci s trastuzumabem vykazoval vyšší koncentrace a delší poločas. Údaje rovněž naznačily, že farmakokinetika cisplatinu nebyla ovlivněna souběžně podávaným kapecitabinem nebo souběžně podávaným kapecitabinem s trastuzumabem.

Farmakokinetické údaje ze studie H4613g/GO01305 u pacientů s metastazujícím nebo lokálně pokročilým neoperovatelným HER2 pozitivním karcinomem naznačily, že trastuzumab neměl žádný vliv na farmakokinetiku karboplatiny.

Vliv cytostatik na farmakokinetiku trastuzumabu

Porovnáním simulovaných koncentrací trastuzumabu v séru při léčbě samotným trastuzumabem (nasycovací dávka 4 mg/kg a dále 2 mg/kg týdně intravenózně) a pozorovaných koncentrací v séru japonských žen s HER2 pozitivním metastazujícím karcinomem prsu (studie JP16003) nebyly nalezeny důkazy o farmakokinetickém vlivu souběžného podání docetaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu.

Porovnání farmakokinetických výsledků ze dvou studií fáze II (BO15935 a M77004) a jedné studie fáze III (H0648g), ve kterých byly pacientky léčeny souběžně trastuzumabem a paklitaxelem, a ze dvou studií fáze II, v nichž byl trastuzumab podáván samostatně (W016229 a MO16982), provedených u žen s HER2 pozitivním metastazujícím karcinomem prsu, ukazuje, že individuální a

průměrné hodnoty minimální koncentrace trastuzumabu v séru se lišily v rámci jednotlivých studií a mezi studiemi, avšak nebyl pozorován jasný vliv souběžně podávaného paklitaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu. Porovnání farmakokinetických údajů trastuzumabu ze studie M77004, ve které byly ženy s HER2 pozitivním metastazujícím karcinomem prsu léčeny souběžně trastuzumabem, paklitaxelem a doxorubicinem, s farmakokinetickými údaji trastuzumabu ze studií, ve kterých byl trastuzumab podáván samostatně (H0649g) nebo v kombinaci s antracyklinem plus cyklofosfamidem nebo paklitaxelem (studie H0648g), naznačily, že doxorubicin a paklitaxel nemají žádný vliv na farmakokinetiku trastuzumabu.

Farmakokinetické údaje ze studie H4613g/GO01305 naznačily, že karboplatina neměla žádný vliv na farmakokinetiku trastuzumabu.

Nezdá se, že by souběžné podávání anastrozolu ovlivňovalo farmakokinetiku trastuzumabu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby během léčby trastuzumabem a ještě 7 měsíců po jejím ukončení používaly účinnou antikoncepci (viz bod 5.2).

Těhotenství

Reprodukční studie byly prováděny u samic makaka jávského, kterým byly podávány dávky až 25x vyšší než týdenní udržovací dávka 2 mg/kg intravenózního trastuzumabu u člověka, a tyto studie neprokázaly žádné ovlivnění fertility nebo poškození plodu. Byl pozorován placentární přestup trastuzumabu v průběhu časného (20. – 50. den gestace) a pozdního (120. – 150. den gestace) období fetálního vývoje. Není známo, zda může trastuzumab ovlivnit reprodukční kapacitu. Vzhledem k tomu, že z reprodukčních studií na zvířatech nelze přesně předvídat odpověď u člověka, má být trastuzumab podáván v době těhotenství, pouze pokud potenciální přínos léčby pro matku převáží potenciální riziko pro plod. Po uvedení přípravku na trh byly u těhotných žen léčených trastuzumabem zaznamenány případy výskytu poruchy fetálního růstu ledvin a/nebo poruchy funkce ledvin ve spojení s oligohydramniem, v některých případech provázené s fatální hypoplasii plic plodu. Ženy, které otěhotní, musí být informovány o možném poškození plodu. Pokud je trastuzumabem léčena těhotná žena nebo pokud pacientka otěhotní v průběhu léčby trastuzumabem nebo v následujících 7 měsících po poslední dávce trastuzumabu, má být pečlivě sledována multidisciplinárním týmem.

Kojení

Studie prováděné u samic makaka jávského, kterým byly podávány dávky až 25x vyšší než týdenní udržovací dávka 2 mg/kg intravenózního trastuzumabu u člověka od 120. do 150. dne těhotenství, prokázaly, že trastuzumab je po porodu vylučován do mateřského mléka. Přítomnost trastuzumabu *in utero* a přítomnost trastuzumabu v séru opičích mláďat nebyla spojena s žádnými nežádoucími účinky na jejich růst nebo vývoj od narození do 1 měsíce věku. Není známo, zda se trastuzumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že lidský IgG je vylučován do mateřského mléka a potenciál pro poškození kojence není znám, ženy v průběhu léčby trastuzumabem a ještě 7 měsíců po poslední dávce nemají kojit.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Dazublys má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8). Během léčby trastuzumabem se může vyskytnout závrať a somnolence (viz bod 4.8). Pacientům s příznaky spojenými s infuzí (viz bod 4.4) musí být doporučeno, aby neřídili motorová vozidla a neobsluhovali

stroje, dokud příznaky nevyjmí.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

K nejzávažnějším a/nebo nejčastějším dosud hlášeným nežádoucím účinkům při intravenózním podání trastuzumabu patří srdeční dysfunkce, reakce spojené s infuzí, hematologická toxicita (zejména neutropenie), infekce a plicní nežádoucí účinky

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tomto bodě byly použity následující kategorie frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny dle klesající závažnosti.

V níže uvedené tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly hlášeny při použití intravenózního trastuzumabu samotného nebo v kombinaci s chemoterapií v pivotních klinických studiích a v rámci postmarketingového sledování.

Všechny uvedené termíny jsou zařazeny dle nejvyššího procentuálního výskytu v pivotních klinických studiích. Termíny hlášené po uvedení přípravku na trh jsou také zahrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené při léčbě intravenózním trastuzumabem v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií v pivotních klinických studiích (n = 8 368) a v rámci postmarketingového sledování

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce	Velmi časté
	Nazofaryngitida	Velmi časté
	Neutropenická seps	Časté
	Cystitida	Časté
	Chřipka	Časté
	Sinusitida	Časté
	Kožní infekce	Časté
	Rýma	Časté
	Infekce horních dýchacích cest	Časté
	Infekce močových cest	Časté
	Faryngitida	Časté
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Progrese maligní neoplazie	Není známo
	Progrese neoplazie	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie	Velmi časté
	Anémie	Velmi časté
	Neutropenie	Velmi časté
	Pokles počtu bílých krvinek/leukopenie	Velmi časté
	Trombocytopenie	Velmi časté
	Hypoprotrombinemie	Není známo
	Imunitní trombocytopenie	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Časté
	⁺ Anafylaktická reakce	Vzácné
	⁺ Anafylaktický šok	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení/úbytek tělesné hmotnosti	Velmi časté
	Anorexie	Velmi časté
	Syndrom nádorového rozpadu	Není známo
	Hyperkalemie	Není známo
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Velmi časté
	Úzkost	Časté
	Deprese	Časté

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy nervového systému	¹ Tremor	Velmi časté
	Závratě	Velmi časté
	Bolest hlavy	Velmi časté
	Parestzie	Velmi časté
	Dysgeuzie	Velmi časté
	Periferní neuropatie	Časté
	Hypertonie	Časté
	Somnolence	Časté
Poruchy oka	Konjunktivitida	Velmi časté
	Zvýšené slzení	Velmi časté
	Suché oko	Časté
	Otok papily	Není známo
	Krvácení do sítnice	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Hluchota	Méně časté
Srdeční poruchy	¹ Pokles krevního tlaku	Velmi časté
	¹ Vzestup krevního tlaku	Velmi časté
	¹ Nepravidelný srdeční rytmus	Velmi časté
	¹ Srdeční flutter	Velmi časté
	Pokles ejekční frakce*	Velmi časté
	⁺ Srdeční selhání (městnavé)	Časté
	⁺¹ Supraventrikulární tachyarytmie	Časté
	Kardiomyopatie	Časté
	¹ Palpitace	Časté
	Perikardiální výpotek	Méně časté
	Kardiogenní šok	Není známo
	Cval (galop)	Není známo
Cévní poruchy	Návaly horka	Velmi časté
	⁺¹ Hypotenze	Časté
	Vazodilatace	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	⁺ Dyspnoe	Velmi časté
	Kašel	Velmi časté
	Epistaxe	Velmi časté
	Rinorea	Velmi časté
	⁺ Pneumonie	Časté
	Astma	Časté
	Porucha plic	Časté
	⁺ Pleurální výpotek	Časté
	⁺¹ Sípání	Méně časté
	Pneumonitida	Méně časté
	⁺ Plicní fibróza	Není známo
	⁺ Dechová tíseň	Není známo
	⁺ Respirační selhání	Není známo
	⁺ Infiltrace plic	Není známo
	⁺ Akutní plicní edém	Není známo
	⁺ Syndrom akutní dechové tísně	Není známo
	⁺ Bronchospasmus	Není známo
	⁺ Hypoxie	Není známo
	⁺ Pokles saturace kyslíku	Není známo
	Otok hrtanu	Není známo
	Ortopnoe	Není známo
	Plicní edém	Není známo
	Intersticiální plicní onemocnění	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté
	Zvracení	Velmi časté
	Nauzea	Velmi časté
	¹ Otok rtů	Velmi časté
	Bolest břicha	Velmi časté
	Dyspepsie	Velmi časté
	Zácpa	Velmi časté

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
	Stomatitida	Velmi časté
	Hemoroidy	Časté
	Sucho v ústech	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatocelulární poškození	Časté
	Hepatitida	Časté
	Citlivost jater	Časté
	Žloutenka	Vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Erytém	Velmi časté
	Vyrážka	Velmi časté
	¹ Otok obličeje	Velmi časté
	Alopecie	Velmi časté
	Poruchy nehtů	Velmi časté
	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie	Velmi časté
	Akné	Časté
	Suchá kůže	Časté
	Ekchymóza	Časté
	Hyperhidróza	Časté
	Makulopapulózní vyrážka	Časté
	Pruritus	Časté
	Lámání nehtů	Časté
	Dermatitida	Časté
	Kopřivka	Méně časté
	Angioedém	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	Velmi časté
	¹ Ztuhlost svalů	Velmi časté
	Myalgie	Velmi časté
	Artritida	Časté
	Bolest zad	Časté
	Bolest kostí	Časté
	Svalové křeče	Časté
	Bolest šíje	Časté
	Bolest v končetině	Časté
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha ledvin	Časté
	Membránózní glomerulonefritida	Není známo
	Glomerulonefropatie	Není známo
	Renální selhání	Není známo
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím	Oligohydramnion	Není známo
	Hypoplazie ledviny	Není známo
	Hypoplazie plic	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Zánět prsu/mastitida	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Velmi časté
	Bolest na hrudi	Velmi časté
	Zimnice	Velmi časté
	Únava	Velmi časté
	Příznaky podobné chřipce	Velmi časté
	Reakce spojené s infuzí	Velmi časté
	Bolest	Velmi časté
	Pyrexie	Velmi časté
	Zánět sliznic	Velmi časté
	Periferní edém	Velmi časté
	Malátnost	Časté
	Edém	Časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Kontuze	Časté

+ Označení nežádoucích účinků, které byly hlášeny v souvislosti s fatálními případy.

¹ Označení nežádoucích účinků, které jsou hlášeny převážně v souvislosti s reakcí spojenou s infuzí.
Specifická incidence těchto příhod vyjádřená v procentech není k dispozici.

* Pozorováno při kombinované léčbě následně po antracyklinech a kombinaci s taxany.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kardiální dysfunkce

Městnavé srdeční selhání (stupně II – IV dle klasifikace NYHA) je častým nežádoucím účinkem při léčbě trastuzumabem a v některých případech končila úmrtím pacienta (viz bod 4.4). U pacientů léčených trastuzumabem byly pozorovány známky a příznaky kardiální dysfunkce, jako jsou dyspnoe, ortopnoe, zvýšený kašel, plicní edém, S3 galop nebo snížení ejekční frakce levé komory (viz bod 4.4).

Ve třech pivotních klinických studiích s adjuvantní léčbou trastuzumabem podávaným v kombinaci s chemoterapií byla incidence kardiální dysfunkce stupně 3/4 (konkrétně symptomatického městnavého srdečního selhání) podobná u pacientů, kterým byla podána samotná chemoterapie (tedy bez trastuzumabu) a u pacientů, kterým byl trastuzumab podán sekvenčně po taxanech (0,3 - 0,4%). Výskyt byl nejvyšší u pacientů, kterým byl trastuzumab podán souběžně s taxanem (2,0%). Zkušenosti se souběžným podáváním trastuzumabu a režimu s nízkou dávkou antracyklinu v neoadjuvantní léčbě jsou omezené (viz bod 4.4).

Pokud byl trastuzumab podán po dokončení adjuvantní chemoterapie, bylo městnavé srdeční selhání stupně III-IV dle klasifikace NYHA pozorováno u 0,6% pacientů v rameni s léčbou trvající 1 rok při mediánu sledování 12 měsíců. Ve studii BO16348 byla po mediánu sledování 8 let incidence závažného městnavého srdečního selhání (stupně III-IV dle klasifikace NYHA) v rameni s jedním rokem léčby trastuzumabem 0,8% a výskyt lehké symptomatické a asymptomatické dysfunkce levé komory 4,6%.

Reverzibilita závažného městnavého srdečního selhání (definovaná jako hodnota LVEF $\geq$ 50% při nejméně dvou po sobě jdoucích vyšetřeních po příhodě) byla zřetelná u 71,4% pacientů léčených trastuzumabem. Reverzibilita lehké symptomatické a asymptomatické dysfunkce levé komory byla prokázána u 79,5% pacientů. Přibližně 17% příhod spojených s kardiální dysfunkcí se projevilo po dokončení léčby trastuzumabem.

V pivotních studiích s intravenózním trastuzumabem u metastazujícího onemocnění se incidence kardiální dysfunkce pohybovala mezi 9% a 12% při kombinaci s paklitaxelem ve srovnání s 1% až 4% při léčbě samotným paklitaxelem. Při monoterapii byl výskyt 6% až 9%. Nejvyšší výskyt kardiálních dysfunkcí byl pozorována při souběžné léčbě trastuzumabem s antracyklinem/cyklofosfamidem (27%) a byl významně vyšší než při léčbě samotným antracyklinem/cyklofosfamidem (7% až 10%). V následné studii s prospektivním sledováním srdečních funkcí byla incidence symptomatického městnavého srdečního selhání 2,2% u pacientů léčených trastuzumabem a docetaxelem v porovnání s 0 % u pacientů léčených samotným docetaxelem. U většiny pacientů (79%), u nichž v těchto studiích vznikla kardiální dysfunkce, došlo ke zlepšení po standardní léčbě městnavého srdečního selhání.

Reakce spojené s infuzí, reakce podobné alergii a hypersenzitivita

Odhaduje se, že asi 40% pacientů léčených trastuzumabem bude mít nějakou formu reakce spojené s infuzí. Většina těchto reakcí spojených s infuzí však má lehkou až středně těžkou intenzitu (dle systému klasifikace NCI-CTC) a objevují se zpravidla v časnější fázi léčby, tedy při první, druhé a třetí infuzi a jejich frekvence při následujících infuzích klesá. Reakce zahrnují zimnici, horečku, dušnost, hypotenzi, sípání, bronchospasmus, tachykardii, sníženou saturaci kyslíkem, dechovou nedostatečnost, kožní vyrážku, nauzeu, zvracení a bolest hlavy (viz bod 4.4). Výskyt těchto reakcí spojených s infuzí byl ve všech stupních mezi studiemi různý v závislosti na indikaci, způsobu sběru dat a na tom, zda byl trastuzumab podáván souběžně s chemoterapií nebo samostatně.

Těžké anafylaktické reakce vyžadující okamžitou intervenci se mohou obvykle objevit v průběhu první nebo druhé infuze trastuzumabu (viz bod 4.4) a někdy byly spojeny s úmrtím.

V ojedinělých případech byly pozorovány anafylaktoidní reakce.

Hematologická toxicita

Febrilní neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie a neutropenie se vyskytly velmi často. Frekvence výskytu hypoprotrombinemie není známa. Riziko neutropenie může být lehce zvýšeno, pokud je trastuzumab podáván souběžně s docetaxelem po předchozí léčbě antracykliny.

Plicní nežádoucí účinky

Těžké plicní nežádoucí účinky se vyskytují v souvislosti s použitím trastuzumabu a byly spojeny s úmrtím. Patří k nim, mimo jiné, plicní infiltráty, syndrom akutní dechové tísně, pneumonie, pneumonitida, pleurální výpotek, dechová tíseň, akutní plicní edém a dechová nedostatečnost (viz bod 4.4).

Podrobnosti o opatřeních k minimalizaci rizik, která odpovídají EU Plánu řízení rizik, jsou uvedeny ve Zvláštních upozorněních a opatřeních pro použití (viz bod 4.4).

Imunogenita

V neoadjuvantní a adjuvantní studii časného karcinomu prsu (BO22227) při mediánu doby sledování delším než 70 měsících vznikly protilátky proti trastuzumabu u 10,1% (30/296) pacientů léčených intravenózním trastuzumabem. Po zahájení léčby byly neutralizující protilátky proti trastuzumabu zjištěny ve vzorcích u 2 ze 30 pacientů v rameni s intravenózním trastuzumabem.

Klinický význam těchto protilátek není znám. Přítomnost protilátek proti trastuzumabu neměla žádný vliv na farmakokinetiku, účinnost (hodnoceno dle úplné patologické odpovědi [pathological complete response pCR] a dobu přežití bez příhod [event free survival EFS]) a bezpečnost stanovenou výskytem nežádoucích účinků spojených s podáním intravenózního trastuzumabu.

Data o imunogenitě trastuzumabu u karcinomu žaludku nejsou k dispozici.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Příloze V.

4.9 Předávkování

V klinických studiích u člověka nebyly získány žádné zkušenosti s předávkováním. V klinických studiích s podáváním samotného trastuzumabu nebyla podávána vyšší jednotlivá dávka než 10 mg/kg; udržovací dávka 10 mg/kg každé tři týdny následně po úvodní nasycovací dávce 8 mg/kg byla studována v klinickém hodnocení u pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku. Dávky až do této úrovně byly dobře tolerovány.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01FD01

Trastuzumab je rekombinantní humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka proti receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2). Zvýšená exprese HER2 je pozorována u 20 – 30% primárních karcinomů prsu. Studie hodnotící četnost HER2 pozitivity u karcinomu žaludku za použití imunohistochemie (IHC) a fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) nebo chromogenní *in situ* hybridizace (CISH) ukázaly na širokou variabilitu HER2 pozitivity s rozpětím 6,8% až 34,0% pro IHC a 7,1% až 42,6% pro FISH. Studie naznačují, že pacienti s karcinomem prsu se zvýšenou expresí HER2 mají kratší dobu přežití bez známek choroby ve srovnání s pacienty, jejichž nádory nemají

zvýšenou expresí HER2. Extracelulární doména receptoru (ECD, p105) může být uvolněna do krevního oběhu a měřena ve vzorcích séra.

Mechanismus účinku

Trastuzumab se s vysokou afinitou a specificky váže na subdoménu IV, což je juxtamembránová oblast extracelulární domény HER2. Vazba trastuzumabu na HER2 vede k inhibici na ligandu nezávislé signalizace HER2 a brání proteolytickému odštěpení extracelulární domény HER2, což je aktivační mechanismus HER2. Důsledkem je, jak bylo prokázáno ve zkouškách *in vitro* i ve studiích na zvířatech, že trastuzumab inhibuje proliferaci lidských nádorových buněk, které ve zvýšené míře exprimují HER2. Navíc je trastuzumab silný mediátor na protilátce závislé buňkami zprostředkované cytotoxicity (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). *In vitro* byla trastuzumabem zprostředkovaná ADCC pozorována především na nádorových buňkách se zvýšenou expresí HER2 ve srovnání s nádorovými buňkami bez zvýšené exprese HER2.

Detekce zvýšené exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2

Detekce zvýšené exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 u karcinomu prsu

Trastuzumab má být používán pouze u pacientů, jejichž nádory mají prokázanou zvýšenou expresi HER2 nebo amplifikaci genu HER2, které byly stanoveny přesnou a validovanou metodou. Zvýšená exprese HER2 má být zjištěna IHC vyšetřením fixovaných vzorků nádorové tkáně (viz bod 4.4). Amplifikace genu HER2 má být zjištěna pomocí metody FISH nebo CISH při použití fixovaných vzorků nádorové tkáně. Léčba je vhodná u pacientů, u kterých se prokáže silně zvýšená exprese HER2 vyjádřená imunohistochemicky (IHC) jako skóre 3+ nebo pozitivními výsledky metod FISH nebo CISH.

Aby byla zajištěna přesnost a reprodukovatelnost výsledků, musí být testování prováděno ve specializované laboratoři při zajištění validace testovacích postupů.

Doporučený systém skórování k posouzení imunohistochemické charakteristiky barvení je uveden v tabulce 2:

Tabulka 2: Doporučený systém skórování pro hodnocení imunohistochemického (IHC) barvení ukarcinomu prsu

Skóre	Charakteristika barvení	Posouzení zvýšené exprese HER2
0	Žádné barvení nebo membránové barvení u < 10% nádorových buněk	Negativní
1+	Slabé/stěží rozeznatelné membránové barvení u > 10% nádorových buněk. Buňky jsou obarvené jen na části své membrány.	Negativní
2+	Slabé až středně silné barvení na celé membráně u > 10% nádorových buněk.	Nejednoznačný nález
3+	Silné barvení na celé membráně u > 10% nádorových buněk	Pozitivní

Stanovení metodou FISH je všeobecně považováno za pozitivní, pokud je poměr počtu kopií genu HER2 v jedné nádorové buňce k počtu kopií chromozomu 17 větší nebo roven 2 nebo pokud jsou nalezeny více než 4 kopie genu HER2 v jedné nádorové buňce, není-li chromozom 17 použit jako kontrola stanovení.

Stanovení metodou CISH je všeobecně považováno za pozitivní, pokud je zjištěno více než 5 kopií genu HER2 v buněčném jádře u více než 50% nádorových buněk.

Kompletní informace o provádění metod stanovení HER2 positivity a interpretaci jejich výsledků najdete v příbalových informacích validovaných FISH a CISH metod. Uplatnit se mohou rovněž oficiální doporučení k testování HER2.

Pokud bude pro stanovení genové exprese nebo proteinu HER2 použita jakákoliv jiná metoda, je třeba, aby analýza byla provedena pouze laboratorii, která poskytuje dostatečné záruky kvality validovaných metod. Tyto metody musí být dostatečně správné a přesné jak pro samotné stanovení zvýšené exprese HER2, tak pro zřetelné rozlišení středně (ve shodě s 2+) a silně (ve shodě s 3+) zvýšené exprese HER2.

Detekce zvýšené exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 u karcinomu žaludku

K detekci zvýšené exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 má být použita pouze přesná a validovaná metoda. Jako primární testovací modalita se doporučuje IHC a v případech, kdy je požadován rovněž stav amplifikace genu HER2, je nutné použít metodu in situ hybridizace s impregnací stříbrem (SISH) nebo FISH. K paralelnímu hodnocení histologie nádoru a jeho morfologie je však doporučena metoda SISH. Aby byla zajištěna validace testovacích postupů a generování přesných a reprodukovatelných výsledků, musí být testování HER2 prováděno v laboratorii, která má vyškolený personál. Mají být použity úplné instrukce pro provádění testu a interpretaci výsledků poskytované s použitým testem.

Ve studii ToGA (BO18255) byla u pacientů s nádorem definována HER2 pozitivita jako IHC3+ nebo FISH pozitivita nádoru. Tito pacienti byli zařazeni do studie. Dle výsledků studie byly prospěšné účinky omezeny na pacienty s nejvyšší úrovní zvýšené exprese bílkoviny HER2, která je definována jako skóre 3+ při vyšetření metodou IHC nebo jako skóre 2+ při vyšetření metodou IHC při pozitivním výsledku FISH vyšetření.

V systematické srovnávací studii (studie D008548) byl u metod SISH a FISH, používaných k detekci amplifikace genu HER2 u pacientů s karcinomem žaludku, pozorován vysoký stupeň shody (> 95%).

Zvýšená exprese HER2 má být stanovena vyšetřením fixovaného vzorku nádorové tkáně metodou na bázi imunohistochemie (IHC) (viz bod 4.4). Amplifikace genu HER2 má být zjištěna in situ hybridizací za použití metody SISH nebo FISH ve fixovaných vzorcích nádorové tkáně.

Systém skórování doporučený pro hodnocení výsledků IHC barvení je uveden v tabulce 3:

Tabulka 3: Doporučený systém skórování pro hodnocení imunohistochemického (IHC) barvení ukarcinomu žaludku

Skóre	Chirurgický vzorek – vzor barvení	Bioptický vzorek – vzor barvení	Posouzení zvýšené expres HER2
0	Žádná reakce nebo reakce na membráně u < 10 % nádorových buněk	Žádná reakce nebo reakce na membráně u jakékoli nádorové buňky	Negativní
1+	Slabá/sotva znatelná reakce na membráně u ≥ 10 % nádorových buněk; buňky reagují jen na částečně buněčné membrány	Shluk nádorových buněk se slabou/sotva znatelnou reakcí na membráně bez ohledu na procento nádorových buněk, které byly zbarveny	Negativní
Skóre	Chirurgický vzorek – vzor barvení	Bioptický vzorek – vzor barvení	Posouzení zvýšené expres HER2
2+	Slabá až středně výrazná úplná, basolaterální nebo laterální reakce na membráně u ≥ 10% nádorových buněk	Shluk nádorových buněk se slabou až středně výraznou úplnou, basolaterální nebo laterální reakcí na membráně bez ohledu na procento zbarvených buněk	Nejednoznačný nálezn
3+	Silná úplná, basolaterální nebo laterální reakce na membráně u ≥ 10% nádorových buněk	Shluk nádorových buněk se silnou úplnou, basolaterální nebo laterální reakcí na membráně bez ohledu na procento zbarvených buněk	Pozitivní

SISH nebo FISH jsou všeobecně považovány za pozitivní, pokud je poměr počtu kopií genu HER2 na nádorovou buňku k počtu kopií chromozomu 17 větší nebo roven 2.

Klinická účinnost a bezpečnost

Metastazující karcinom prsu

V klinických studiích byl použit trastuzumab v monoterapii u pacientek s metastazujícím karcinomem prsu, které měly nádor s nadměrnou expresí HER2 a u kterých selhal jeden nebo více režimů chemoterapie při léčbě metastazujícího onemocnění (trastuzumab samotný).

Trastuzumab byl použit rovněž v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem k léčbě pacientek, které dosud nebyly léčeny chemoterapií pro metastazující onemocnění. Pacientky, které byly dříve léčeny režimem adjuvantní chemoterapie s antracyklinem, byly léčeny paklitaxelem (175 mg/m² ve tříhodinové infuzi) s trastuzumabem nebo bez trastuzumabu. V pivotní studii s docetaxelem (100 mg/m² v hodinové infuzi) s trastuzumabem nebo bez trastuzumabu 60 % pacientek dříve podstoupilo adjuvantní chemoterapii s antracyklinem. Pacientky byly léčeny trastuzumabem do progresu onemocnění.

Účinnost trastuzumabu v kombinaci s paklitaxelem u pacientek, které dříve nepodstoupily adjuvantní chemoterapii s antracyklinem, nebyla hodnocena. Kombinace trastuzumabu s docetaxelem však byla účinná bez ohledu na to, zda byly předtím jako adjuvantní léčba podány antracykliny, či nikoli.

Kritériem pro zařazení pacientek do pivotních studií s trastuzumabem v monoterapii nebo s trastuzumabem plus paklitaxelem byla zvýšená exprese HER2, která byla zjištěna pomocí imunohistochemického barvení k detekci HER2 ve fixovaném vzorku nádorové tkáně prsu za použití myších monoklonálních protilátek CB11 a 4D5. Tkáň byla fixována formalinem nebo Boinovým fixativem. Tyto testy pro klinickou studii byly provedeny v centrální laboratoři a k jejich hodnocení byla použita stupnice 0 až 3+. Pacientky s barvením klasifikovaným jako 2+ nebo 3+ byly zařazeny do studie, při barvení 0 nebo 1+ byly vyřazeny. Více než 70% zařazených pacientek vykazovalo nadměrnou expresi 3+. Data naznačují, že léčebný benefit byl větší u pacientek s vyšší úrovní nadměrné exprese HER2 (3+).

Hlavní metodou stanovení HER2-pozitivity v pivotní studii s docetaxelem a s trastuzumabem nebo bez trastuzumabu byla imunohistochemie. U menšiny pacientek byl proveden test za použití fluorescenční *in-situ* hybridizace (FISH). V této studii mělo 87% zařazených pacientek onemocnění IHC3+ a 95% pacientek zařazených do studie mělo onemocnění IHC3+a/nebo FISH-pozitivní.

Týdenní dávkování při metastazujícím karcinomu prsu

Výsledky účinnosti léčby při monoterapii a při kombinované terapii jsou shrnuty v tabulce 4:

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve studiích s monoterapií a kombinovanou léčbou

Parametr	Monoterapie	Kombinovaná léčba			
	Trastuzumab ¹ n = 172	Trastuzu mab plus aklitaxel ² n = 68	Paklitaxel ² n = 77	Trastuzu mab plus docetaxel ³ n = 92	Docetaxel ³ n = 94
Míra odpovědi(95% interval spolehlivosti)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Medián doby trvání odpovědi(měsíce) (95% interval spolehlivosti)	9,1 (5,6 - 10,3)	8,3 (7,3 - 8,8)	4,6 (3,7 - 7,4)	11,7 (9,3 - 15,0)	5,7 (4,6 - 7,6)
Medián doby do progresu (měsíce)(95% interval spolehlivosti)	3,2 (2,6 - 3,5)	7,1 (6,2 - 12,0)	3,0 (2,0 - 4,4)	11,7 (9,2 - 13,5)	6,1 (5,4 - 7,2)
Medián přežití(měsíce) (95 %interval spolehlivosti)	16,4 (12,3 - ne)	24,8 (18,6 - 33,7)	17,9 (11,2 - 23,8)	31,2 (27,3 - 40,8)	22,74 (19,1 - 30,8)

„ne“ označuje, že tento údaj nebylo možné odhadnout nebo jej dosud nebylo dosaženo.

¹. Studie H0649g: podskupina pacientů s IHC3+

2. Studie H0648g: podskupina pacientů s IHC3+
3. Studie M77001: Celková analýza (skupina "intent-to-treat" = populace podle původního léčebného záměru), výsledky po 24 měsících

Léčba kombinací trastuzumabu plus anastrozolu

Trastuzumab v kombinaci s anastrozolem byly studovány pro použití v první linii léčby postmenopauzálních pacientek s metastazujícím karcinomem prsu se zvýšenou expresí HER2 a pozitivitou hormonálních receptorů (tj. estrogenního receptoru [ER] a/nebo progesteronového receptoru [PR]). Přežití bez progresce bylo v rameni s trastuzumabem plus anastrozolem zdvojnásobeno ve srovnání s anastrozolem (4,8 měsíce versus 2,4 měsíce). Z ostatních parametrů bylo zlepšení v rameni kombinované léčby dosaženo u celkové odpovědi (16,5 % versus 6,7 %), míry klinické prospěšnosti (42,7 % versus 27,9 %), doby do progresce (4,8 měsíce versus 2,4 měsíce). Nebyl zaznamenán rozdíl mezi oběma rameny pro dobu do dosažení odpovědi a délku odpovědi. Medián celkového přežití byl u pacientek v rameni kombinované léčby o 4,6 měsíce delší. Tento rozdíl nebyl statisticky významný, v rameni se samotným anastrozolem však více než polovina pacientek po progresi onemocnění přešla na léčbu režimem obsahujícím trastuzumab.

Trítýdenní dávkování při metastazujícím karcinomu prsu

V tabulce 5 jsou shrnuty výsledky získané z nekomparativních studií s monoterapií a kombinovanou léčbou:

Tabulka 5: Výsledky účinnosti v nesrovnávacích studiích s monoterapií a kombinovanou léčbou

Parametr	Monoterapie		Kombinovaná léčba	
	Trastuzumab ¹ n = 105	Trastuzumab ² n = 72	Trastuzumabplus paklitaxel ³ n = 32	Trastuzumabplus docetaxel ⁴ n = 110
Míra odpovědi (95% interval spolehlivosti)	24 % (15 – 35)	27 % (14 – 43)	59 % (41 – 76)	73 % (63 – 81)
Medián doby trvání odpovědi (měsíce) (rozpětí)	10,1 (2,8 – 35,6)	7,9 (2,1 – 18,8)	10,5 (1,8 – 21)	13,4 (2,1 – 55,1)
Medián doby do progresce (měsíce) (95% interval spolehlivost)	3,4 (2,8 – 4,1)	7,7 (4,2 – 8,3)	12,2 (6,2 – ne)	13,6 (11 – 16)
Medián přežití (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	ne	ne	ne	47,3 (32 – ne)

„ne“ označuje, že tento údaj nebylo možné odhadnout nebo jej dosud nebylo dosaženo.

1. Studie WO16229: nasycovací dávka 8 mg/kg tělesné hmotnosti, následovaná dávkou 6 mg/kg tělesné hmotnosti v 3týdenních intervalech
2. Studie MO16982: nasycovací dávka 6 mg/kg tělesné hmotnosti týdně x 3, následovaná dávkou 6 mg/kg tělesné hmotnosti v 3týdenních intervalech
3. Studie BO15935
4. Studie MO16419

Místa progresce onemocnění

U pacientek léčených kombinací trastuzumabu s paklitaxelem byla významně snížena frekvence progresce v játrech ve srovnání se samotným paklitaxelem (21,8% versus 45,7%; $p = 0,004$). Více pacientek léčených trastuzumabem a paklitaxelem mělo progresi v centrálním nervovém systému než při léčbě samotným paklitaxelem (12,6% versus 6,5%; $p = 0,377$).

Časný karcinom prsu (adjuvantní léčba)

Časný karcinom prsu je definován jako nemetastazující primární invazivní karcinom prsu. Adjuvantní léčba trastuzumabem byla hodnocena ve 4 velkých multicentrických randomizovaných klinických studiích:

- Cílem studie BO16348 bylo porovnání ročního a dvouletého podávání trastuzumabu v třítydenních cyklech oproti observaci u pacientů s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu po chirurgickém zákroku, obvyklé chemoterapii a radioterapii (pokud byla relevantní). Bylo rovněž provedeno srovnání dvouleté léčby trastuzumabem a jednoleté léčby trastuzumabem. Pacienti zařazení do skupiny léčené trastuzumabem dostávali úvodní nasycovací dávku 8 mg/kg a následně 6 mg/kg jedenkrát za tři týdny po dobu jednoho roku nebo dvou let.
- Cílem studií NSABP B-31 a NCCTG N9831, které byly vyhodnoceny ve společné analýze, bylo zhodnocení klinického přínosu kombinace trastuzumabu a paklitaxelu po chemoterapii režimem obsahujícím antracyklin a cyklofosfamid (AC. Ve studii NCCTG N9831 bylo kromě toho hodnoceno sekvenční podání trastuzumabu po chemoterapii režimem obsahujícím antracyklin a cyklofosfamid a následně paklitaxel (AC→P) u pacientů s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu po chirurgickém zákroku.
- Cílem studie BCIRG 006 bylo zhodnocení trastuzumabu buď v kombinaci s docetaxelem po předchozí chemoterapii AC nebo v kombinaci s docetaxelem a karboplatinou u pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu po chirurgickém zákroku.

Ve studii HERA byl časný karcinom prsu omezen na operabilní primární invazivní adenokarcinom prsu s pozitivními axilárními uzlinami nebo s negativními axilárními uzlinami při velikosti nádoru nejmeně 1 cm v průměru.

Ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 se časný karcinom prsu týkal žen s operabilním karcinomem prsu s vysokým rizikem, definovaným jako HER2 pozitivní s pozitivními axilárními uzlinami nebo HER2 pozitivní s negativními axilárními uzlinami a známkami vysokého rizika (velikost nádoru > 1 cm a ER negativní, nebo velikost nádoru > 2 cm při jakémkoli stavu hormonálních receptorů).

Ve studii BCIRG 006 byl časný HER2 pozitivní karcinom prsu definován buď pozitivitou uzlin, nebo vysokým rizikem při negativních uzlinách bez postižení uzlin (pN0) a nejméně jedním z následujících faktorů: nádor větší než 2 cm, negativní estrogení a progesteronový receptor, histologický a/nebo jaderný stupeň 2-3, nebo věk < 35 let.

Výsledky účinnosti ze studie BO16348 při mediánu sledování 12 měsíců* a 8 let** jsou uvedeny v tabulce 6:

Tabulka 6: Výsledky účinnosti ve studii BO16348

Parametr	Medián sledování 12 měsíců*		Medián sledování 8 let**	
	Sledování n = 1 693	Trastuzumab ¹ rok n = 1 693	Sledování n = 1 697***	Trastuzumab ¹ rok n = 1 702***
Přežití bez nemoci				
- Počet pacientů s příhodou	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Počet pacientů bez příhody	1 474 (87,1%)	1 566 (92,5%)	1 127 (66,4%)	1 231 (72,3%)
p-hodnota versus sledování	< 0,0001		< 0,0001	
Poměr rizik versus sledování	0,54		0,76	
Přežití bez rekurence				
- Počet pacientů s příhodou	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Počet pacientů bez příhody	1 485 (87,7%)	1 580 (93,3%)	1 191 (70,2%)	1 303 (76,6%)
p-hodnota versus sledování	< 0,0001		< 0,0001	
Poměr rizik versus sledování	0,51		0,73	
Přežití bez vzdálené nemoci				
- Počet pacientů s příhodou	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- Počet pacientů bez příhody	1 508 (89,1%)	1 594 (94,6%)	1 209 (71,2%)	1 303 (76,6%)
p-hodnota versus sledování	< 0,0001		< 0,0001	
Poměr rizik versus sledování	0,50		0,76	
Celkové přežití (úmrtí)				

Parametr	Medián sledování 12 měsíců*		Medián sledování 8 let**	
	Sledování n = 1 693	Trastuzumab ¹ rok n = 1 693	Sledování n = 1 697***	Trastuzumab ¹ rok n = 1 702***
- Počet pacientů s příhodou	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Počet pacientů bez příhody	1 653 (97,6 %)	1 662 (98,2 %)	1 347 (79,4 %)	1 424 (83,7 %)
p-hodnota versus sledování	0,24		0,0005	
Poměr rizik versus sledování	0,75		0,76	

* Společný primární cílový parametr přežití bez nemoci při léčbě 1 rok versus při sledování dosáhl předem definované hranice statistické významnosti

** Konečná analýza (zahrnující přechod (cross-over) na trastuzumab u 52% pacientů v rameni sledování)

*** Neshoda v celkovém počtu zařazených pacientů vzhledem k malému počtu pacientů zařazených až po datu ukončení sběru údajů při mediánu sledování 12 měsíců

Při průběžné analýze účinnosti porovnávající 1 rok léčby trastuzumabem oproti sledování překročily výsledky účinnosti předem stanovenou hranici statistické významnosti. Po mediánu sledování 12 měsíců byl poměr rizik pro přežití bez nemoci 0,54 (95% interval spolehlivosti 0,44 - 0,67), což vyjadřuje absolutní prospěšnost léčby ve smyslu dvouletého přežití bez nemoci, přičemž zjištěný rozdíl 7,6 procentních bodů (85,8% versus 78,2%) svědčí ve prospěch skupiny léčené trastuzumabem.

Konečná analýza byla provedena při mediánu sledování 8 let a ukázala, že jeden rok léčby trastuzumabem vede k 24% snížení rizika ve srovnání se samotným sledováním (poměr rizik 0,76, 95% interval spolehlivosti 0,67 - 0,86). To vyjadřuje absolutní prospěšnost léčby ve smyslu osmiletého přežití bez nemoci, přičemž zjištěný rozdíl 6,4 procentních bodů svědčí ve prospěch roční léčby trastuzumabem.

Tato konečná analýza neprokázala, že by prodloužení léčby trastuzumabem na dva roky dále zlepšilo výsledky ve srovnání s roční léčbou [poměr rizik pro přežití bez nemoci při hodnocení populace podle původního léčebného záměru (ITT) při léčbě 2 roky versus 1 rok = 0,99 (95% interval spolehlivosti 0,87-1,13), p-hodnota = 0,90 a poměr rizik pro celkové přežití = 0,98 (0,83 - 1,15), p-hodnota = 0,78]. Četnost asymptomatické kardiální dysfunkce se zvýšila v rameni s dvouletou léčbou (8,1 % versus 4,6 % v rameni s roční léčbou). V rameni s dvouletou léčbou byla u vyššího počtu pacientů zaznamenána alespoň jedna nežádoucí příhoda stupně 3 nebo 4 (20,4 %) než v rameni s jednoletou léčbou (16,3 %).

Ve studiích NSABP B-31 a NCCTG N9831 byl trastuzumab podáván v kombinaci s paklitaxelem následně po chemoterapii režimu AC.

Doxorubicin a cyklofosfamid byly podávány souběžně následovně:

- doxorubicin 60 mg/m² podáváný intravenózně, a to každé 3 týdny ve 4 cyklech.
- cyklofosfamid 600 mg/m² podáváný intravenózně po dobu 30 minut, a to každé 3 týdny ve 4 cyklech.

Paklitaxel v kombinaci s trastuzumabem byl podáván následovně:

- intravenózní paklitaxel – 80 mg/m² v kontinuální intravenózní infuzi, podáváný každý týden po dobu 12 týdnů.

nebo

- intravenózní paklitaxel – 175 mg/m² v kontinuální intravenózní infuzi, podáváný každé 3 týdny ve 4 cyklech (v den 1 každého cyklu).

Výsledky účinnosti ze společné analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 v době konečné analýzy přežití bez nemoci* shrnuje tabulka 7. Medián sledování byl 1,8 roku u pacientů v rameni AC→P a 2,0 roky u pacientů v rameni AC→PH.

Tabulka 7: Shrnutí výsledků účinnosti ze společné analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG 9831 v době konečné analýzy přežití bez nemoci*

Parametr	AC→P (n = 1 679)	AC→PH (n = 1 672)	Poměr rizik vs. rameno AC→P (95% interval spolehlivosti) p-hodnota
Prežití bez nemoci	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59)
Počet pacientů s příhodou (%)			p < 0,0001
Vzdálená rekurence	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60)
Počet pacientů s příhodou			p < 0,0001
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92)
Počet pacientů s příhodou			p = 0,014**

A: doxorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab

* Medián sledování byl 1,8 roku u pacientů v rameni AC→P a 2,0 roku u pacientů v rameni AC→PH

** p-hodnota u celkového přežití nepřesáhla předem stanovenou statistickou hranici pro srovnání AC→PH versus AC→P

Při hodnocení primárního cílového parametru – přežití bez nemoci – vedlo přidání trastuzumabu k paklitaxelu k 52% poklesu rizika rekurence nemoci. Tento poměr rizik se promítá do absolutního benefitu ve smyslu odhadu míry tříletého přežití bez nemoci o 11,8 procentních bodů (87,2% versus 75,4 %) ve prospěch ramene AC→PH (trastuzumab).

Analýza přežití bez nemoci provedená v době aktualizovaného hodnocení bezpečnosti při mediánu sledování 3,5-3,8 roku potvrdila velikost benefitu prokazaného při konečné analýze přežití bez nemoci. Navzdory tomu, že v kontrolním rameni došlo k přechodu na léčbu trastuzumabem (cross-over), vedlo přidání trastuzumabu k paklitaxelu k 52% snížení rizika rekurence nemoci. Přidání trastuzumabu k paklitaxelu vedlo rovněž k 37% snížení rizika úmrtí.

Předem plánovaná konečná analýza celkového přežití ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 byla provedena po výskytu 707 úmrtí (medián sledování 8,3 roku ve skupině AC→PH). Léčba s AC→PH měla statisticky významné zlepšení výsledků celkového přežití v porovnání s AC→P (stratifikovaný poměr rizik = 0,64; 95% interval spolehlivosti [0,55; 0,74]; log-rank p-hodnoty < 0,0001). Po 8 letech byla míra přežití odhadnuta na 86,9 % v rameni AC→PH a 79,4 % v rameni AC→P, celkový prospěch 7,4 % (95% interval spolehlivosti 4,9%; 10,0%).

Konečné výsledky celkového přežití ze společné analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 jsou shrnuty níže v tabulce 8:

Tabulka 8: Konečná analýza celkového přežití ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831

Parametr	AC→P (n = 2 032)	AC→PH (n = 2 031)	p-hodnota versus AC→P	Poměr rizik versus AC→P (95% interval spolehlivosti)
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití):	418	289	< 0,0001	0,64
Počet pacientů s příhodou (%)	(20,6%)	(14,2%)		(0,55; 0,74)

A: doxorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab

Při konečné analýze celkového přežití ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 byla provedena také analýza přežití bez nemoci. Aktualizované výsledky analýzy přežití bez nemoci (stratifikovaný poměr rizik = 0,61; 95% interval spolehlivosti [0,54; 0,69]) ukazují na podobný benefit přežití bez nemoci jako v konečné primární analýze přežití bez nemoci, přestože 24,8 % pacientů v rameni AC→P přešlo na léčbu trastuzumabem. Po 8 letech byla míra přežití bez nemoci stanovena na 77,2% (95% interval spolehlivosti: 75,4%; 79,1%) v rameni AC→PH, celkový prospěch byl 11,8% v porovnání s ramenem AC→P.

Ve studii BCIRG 006 byl trastuzumab podáván buď v kombinaci s docetaxelem následně po chemoterapii režimu AC (AC→DH) nebo v kombinaci s docetaxelem a karboplatinou (DCarBH).

Docetaxel byl podáván následovně:

- intravenózní docetaxel – 100 mg/m² v jednododinové intravenózní infuzi podávaný každé 3 týdny ve 4 cyklech (v den 2 prvního cyklu docetaxelu a v den 1 následných cyklů)
nebo
- intravenózní docetaxel – 75 mg/m² v jednododinové intravenózní infuzi podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech (v den 2 prvního cyklu a v den 1 následných cyklů)
po kterém následovala:
- karboplatina při cílové AUC = 6 mg/ml/min podávaná v intravenózní infuzi trvající 30-60 minut, opakované každé 3 týdny v celkem 6 cyklech

Trastuzumab byl podáván týdně souběžně s chemoterapií a následně každé 3 týdny, celkem 52 týdnů.

Výsledky účinnosti ve studii BCIRG 006 shrnují tabulky 9 a 10. Medián sledování byl 2,9 roku v rameni AC→D a 3,0 roky v každém z ramen AC→DH a DCarbH.

Tabulka 9: Přehled analýzy účinnosti ve studii BCIRG 006, rameno AC→D versus AC→DH

Parametr	AC→D (n = 1 073)	AC→DH (n = 1 074)	Poměr rizik vs. rameno AC→D (95% interval spolehlivosti) Hodnota p
Přežití bez nemoci	195	134	0,61 (0,49; 0,77)
Počet pacientů s příhodou			p < 0,0001
Vzdálená rekurence	144	95	0,59 (0,46; 0,77)
Počet pacientů s příhodou			p < 0,0001
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití)	80	49	0,58 (0,40; 0,83)
Počet pacientů s příhodou			p = 0,0024

AC→D = doxorubicin plus cyklofosfamid, následně docetaxel;

AC→DH = doxorubicin plus cyklofosfamid, následně docetaxel plus trastuzumab

Tabulka 10: Přehled analýzy účinnosti ve studii BCIRG 006, rameno AC→D versus DCarbH

Parametr	AC→D (n = 1 073)	DcarbH (n = 1 074)	Poměr rizik vs. rameno AC→D (95% interval spolehlivosti) p-hodnota
Přežití bez nemoci	195	145	0,67 (0,54; 0,83)
Počet pacientů s příhodou			p = 0,0003
Vzdálená rekurence	144	103	0,65 (0,50; 0,84)
Počet pacientů s příhodou			p = 0,0008
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití)	80	56	0,66 (0,47; 0,93)
Počet pacientů s příhodou			p = 0,0182

AC→D = doxorubicin plus cyklofosfamid, následně docetaxel;

DCarbH = docetaxel, karboplatina a trastuzumab

Ve studii BCIRG 006 se při hodnocení primárního cílového parametru – přežití bez nemoci – poměr rizik promítá do absolutního benefitu odhadu míry tříletého přežití bez nemoci o 5,8 procentních bodů (86,7% versus 80,9%) ve prospěch ramene AC→DH (trastuzumab) a o 4,6 procentních bodů (85,5% versus 80,9%) ve prospěch ramene DCarbH (trastuzumab) v porovnání s ramenem AC→D.

Ve studii BCIRG 006 mělo 213/1 075 pacientů v rameni DCarbH (TCH), 221/1 074 pacientů v rameni AC→DH (AC→TH) a 217/1 073 pacientů v rameni AC→D (AC→T) stav tělesné výkonnosti dle Karnofského ≤ 90 (buď 80, nebo 90). U této podskupiny pacientů nebyl zaznamenán benefit přežití bez nemoci (poměr rizik = 1,16; 95% interval spolehlivosti [0,73; 1,83] pro DCarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); poměr rizik 0,97; 95% interval spolehlivosti [0,60; 1,55] pro AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

Dále byla provedena post-hoc explorační analýza dat ze společné analýzy klinických studií NSABP B-31/NCCTG N9831* a studie BCIRG 006, která kombinovala příhody pro stanovení doby přežití bez nemoci a symptomatické kardiální příhody; výsledky jsou shrnuty v tabulce 11:

Tabulka 11: Výsledky post-hoc explorační analýz dat ze společné analýzy klinických studií NSABP B-31/NCCTG N9831* a studie BCIRG 006, která kombinovala příhody pro stanovení doby přežití bez nemoci a symptomatické kardiální příhody

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 a NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primární analýza účinnosti Poměry rizik pro přežití bez nemoci (95% interval spolehlivosti) p-hodnota	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
Analýza účinnosti po dlouhodobém sledování** Poměry rizik pro přežití bez nemoci (95% interval spolehlivosti) p-hodnota	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
Post-hoc explorační analýza s dobou přežití bez nemoci a symptomatickými kardiálními příhodami Dlouhodobé sledování** Poměry rizik (95% interval spolehlivosti)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doxorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; D: docetaxel; Carb: karboplatina; H: trastuzumab

* V době konečné analýzy přežití bez nemoci. Medián sledování byl 1,8 roku u pacientů v rameni AC→P a 2,0 roku u pacientů v rameni AC→PH

** Medián trvání dlouhodobého sledování pro společnou analýzu klinických studií byl 8,3 roku (rozmezí: 0,1 až 12,1) v rameni AC→PH a 7,9 roku (rozmezí: 0,0 až 12,2) v rameni AC→P; Medián trvání dlouhodobého sledování pro studii BCIRG 006 studii byl 10,3 roku jak v rameni AC→D (rozmezí: 0,0 až 12,6) tak v rameni DCarbH (rozmezí: 0,0 až 13,1) a 10,4 roku (rozmezí: 0,0 až 12,7) v rameni AC→DH.

Časný karcinom prsu (neoadjuvantní a adjuvantní léčba)

Dosud nejsou k dispozici žádné výsledky porovnávající účinnost trastuzumabu podávaného s chemoterapií v adjuvantní léčbě s výsledky získanými při neoadjuvantním/adjuvantním podání.

Cílem multicentrické randomizované studie MO16432 s neoadjuvantní a adjuvantní léčbou bylo zhodnocení klinické účinnosti souběžného podávání trastuzumabu a neoadjuvantní chemoterapie zahrnující jak antracyklin, tak taxan a následného adjuvantního podávání trastuzumabu až do celkové doby léčby 1 rok. Do studie byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovaným lokálně pokročilým (stadium III) nebo inflamatorním časným karcinomem prsu. Pacienti s HER2+ nádorem byli randomizováni buď k léčbě neoadjuvantní chemoterapií souběžně s neoadjuvantním a adjuvantním podáním trastuzumabu, nebo k neoadjuvantní chemoterapii samotné.

Ve studii MO16432 byl trastuzumab (úvodní nasycovací dávka 8 mg/kg následovaná udržovacími dávkami 6 mg/kg každé 3 týdny) podáván souběžně s 10 cykly neoadjuvantní chemoterapie,

a to následovně:

- Doxorubicin 60 mg/m² a paklitaxel 150 mg/m², podávané každé 3 týdny ve 3 cyklech, následně
- Paklitaxel 175 mg/m², podávaný každé 3 týdny ve 4 cyklech,

následně

- CMF v den 1 a 8, podávaný každé 4 týdny ve 3 cyklech

a po operaci následovaly

- další cykly adjuvantního trastuzumabu (do dokončení 1 roku léčby)

Výsledky účinnosti ve studii MO16432 shrnuje tabulka 12. Medián sledování v rameni s trastuzumabem byl 3,8 roku.

Tabulka 12: Výsledky účinnosti ve studii MO16432

Parametr	Chemoterapie + trastuzumab (n = 115)	Chemoterapie samotná (n = 116)	
Přežití bez příhody			Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)
Počet pacientů s příhodou	46	59	0,65 (0,44 - 0,96) p = 0,0275
Celková patologická úplná odpověď* (95% interval spolehlivosti)	40% (31,0 - 49,6)	20,7% (13,7 - 29,2)	p = 0,0014
Celkové přežití			Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)
Počet pacientů s příhodou	22	33	0,59 (0,35 - 1,02) p = 0,0555

* definovaná jako úplná absence jakéhokoli invazivního nádoru jak v prsu, tak v axilárních uzlinách

Při hodnocení míry přežití 3 roky bez příhody se odhaduje absolutní prospěch 13 procentních bodů ve prospěch ramene s trastuzumabem (65% versus 52%).

Metastazující karcinom žaludku

Trastuzumab byl hodnocen v randomizované, otevřené studii fáze III ToGA (BO18255) v kombinaci s chemoterapií oproti chemoterapii samotné.

Chemoterapie byla podávána následovně:

- kapecitabin - 1000 mg/m² perorálně dvakrát denně po dobu 14 dní, podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech (od večera v den 1 do rána dne 15 každého cyklu)

nebo

- intravenózně fluoruracil - 800 mg/m²/den jako kontinuální intravenózní infuze po dobu 5 dní, podaná každé 3 týdny v 6 cyklech (dny 1 až 5 každého cyklu)

Každý z nich byl podáván společně s:

- cisplatinou - 80 mg/m² podaná každé 3 týdny v 6 cyklech, v den 1 každého cyklu

Výsledky účinnosti ve studii BO18225 jsou shrnuty v tabulce 13:

Tabulka 13: Výsledky účinnosti ve studii BO18225

Parametr	FP n = 290	FP+H n = 294	Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	p-hodnota
Celkové přežití, medián měsíců	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Přežití bez progresu, medián měsíců	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Doba do progresu nemoci, medián měsíců	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Celková četnost odpovědi,%	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Trvání odpovědi, medián měsíců	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP+H : Fluorpyrimidin/cisplatina + trastuzumab

FP : Fluorpyrimidin/cisplatina

a poměr šancí

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří dosud nebyli léčeni pro HER2 pozitivní inoperabilní lokálně pokročilý nebo rekurentní a/nebo metastazující adenokarcinom žaludku nebo gastroesofageálního spojení, u kterých nebyla indikována kurativní léčba. Primárním cílovým parametrem bylo stanovení doby celkového přežití, která byla definována jako doba od randomizace do úmrtí z jakékoli příčiny. V době analýzy zemřelo celkem 349 randomizovaných pacientů: 182 (62,8%) pacientů v kontrolním

rameni a 167 (56,8%) pacientů v léčebném rameni. Většina úmrtí byla důsledkem příhody související s nádorovým onemocněním.

Post-hoc analýza podskupin ukazuje, že pozitivní účinky léčby jsou většinou omezeny na nádory s vyššími hladinami proteinu HER2 (IHC2+/FISH+ nebo IHC3+). Medián celkového přežití ve skupině s vysokou expresí HER2 byl 11,8 měsíců versus 16 měsíců, relativní riziko (HR) bylo 0,65 (95% interval spolehlivosti 0,51 - 0,83) a medián přežití bez progresu byl 5,5 měsíce versus 7,6 měsíce, poměr rizik 0,64 (95% interval spolehlivosti 0,51 - 0,79) v rameni FP versus v rameni FP+H, v uvedeném pořadí. Poměr rizik (HR) pro celkové přežití byl 0,75 (95% interval spolehlivosti 0,51 - 1,11) ve skupině s IHC 2+/FISH+, a ve skupině s IHC 3+/FISH+ byl poměr rizik 0,58 (95% interval spolehlivosti 0,41 - 0,81).

V explorační analýze podskupin provedené ve studii TOGA (BO18255) nemělo přidání trastuzumabu žádný zjevný přínos s ohledem na dobu celkového přežití u pacientů, jejichž stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) při vstupu do studie byl hodnocen stupněm 2 [poměr rizik 0,96 (95% interval spolehlivosti 0,51 - 1,79)], a kteří měli neměřitelné [poměr rizik 1,78 (95% interval spolehlivosti 0,87 - 3,66)] a lokálně pokročilé onemocnění [poměr rizik 1,20 (95% interval spolehlivosti 0,29 - 4,97)].

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním přípravkem u všech podskupin pediatrické populace pro karcinom prsu a žaludku (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika trastuzumabu byla hodnocena analýzou populačního farmakokinetického modelu, ve kterém byla použita souhrnná data 1 582 subjektů, včetně pacientů s HER2 pozitivním metastazujícím nebo časným karcinomem prsu, pokročilým karcinomem žaludku nebo jiným typem nádoru a zdravých dobrovolníků, kteří dostávali intravenózní trastuzumab v 18 studiích fáze I, II a III. Profil koncentrace trastuzumabu v čase byl popsán modelem se dvěma kompartmenty s paralelní lineární a nelineární eliminací z centrálního kompartmentu. V důsledku nelineární eliminace se celková clearance zvyšovala s klesající koncentrací. Proto nelze odvodit konstantní hodnotu poločasu trastuzumabu. Hodnota $t_{1/2}$ klesá s klesající koncentrací v průběhu dávkovacího intervalu (viz tabulka 16). Pacientky s metastazujícím a časným karcinomem prsu měly podobné farmakokinetické parametry (např. clearance (Cl), distribuční objem centrálního kompartmentu V_c) a populačně predikovanou expozici v ustáleném stavu (C_{min} , C_{max} a AUC). Lineární clearance byla 0,136 l/den u pacientek s metastazujícím karcinomem prsu, 0,112 l/den u pacientek s časným karcinomem prsu a 0,176 u pacientů s pokročilým karcinomem žaludku. Hodnoty parametrů nelineární eliminace u pacientů s metastazujícím nebo časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku byly 8,81 mg/den pro maximální eliminační poměr (V_{max}) a 8,92 μ g/ml pro konstantu Michaelise-Mentenové (K_m). Objem centrálního kompartmentu byl 2,62 l u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a 3,63 l u pacientů s pokročilým karcinomem žaludku. V konečném populačním farmakokinetickém modelu byly jako statisticky významné proměnné ovlivňující expozici trastuzumabu identifikovány, kromě typu primárního nádoru, též tělesná hmotnost, aspartátaminotransferáza a albumin v séru. Výše efektu těchto proměnných na expozici trastuzumabu však naznačuje, že tyto proměnné pravděpodobně nemají klinicky významný vliv na koncentraci trastuzumabu.

Populační predikované farmakokinetické hodnoty expozice (medián a 5. až 95. percentil) a hodnoty farmakokinetických parametrů při klinicky relevantních koncentracích (C_{max} a C_{min}) u pacientů s metastazujícím nebo časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku léčených schválenými týdenními nebo třítýdenními režimy dávkování jsou uvedeny níže v tabulce 14 (cyklus 1), v tabulce 15 (ustálený stav) a v tabulce 16 (farmakokinetické parametry).

Tabulka 14 Populační predikované farmakokinetické hodnoty expozice v cyklu 1 (medián a 5. až 95. percentil) pro režimy s intravenózním trastuzumabem u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku

Režim	Typ primárního nádoru	n	C _{min} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-21 dní} (µg.den/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg každé 3 týdny	Metastazující karcinom prsu	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 - 280)	1 376 (728 - 1998)
	Časný karcinom prsu	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 227)	1 390 (1 039 – 1 895)
	Pokročilý karcinom žaludku	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1 109 (588 – 1 938)
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	Metastazující karcinom prsu	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1 073 (597 – 1 584)
	Časný karcinom prsu	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1 074 (783 – 1 502)

Tabulka 15 Populační predikované farmakokinetické hodnoty expozice v ustáleném stavu (medián a 5. až 95. percentil) pro režimy s intravenózním trastuzumabem u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku

Režim	Typ primárního nádoru	n	C _{min, ss} (µg/ml)	C _{max, ss} (µg/ml)	AUC _{ss, 0-21 dní} (µg.den/ml)	Doba do ustáleného stavu*** (týdny)
8 mg/kg + 6 mg/kg každé 3 týdny	Metastazující karcinom prsu	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 – 2 756)	12
	Časný karcinom prsu	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2 771)	15
	Pokročilý karcinom žaludku	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 - 251)	1338 (557 – 2 875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	Metastazující karcinom prsu	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 – 2 715)	12
	Časný karcinom prsu	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1 893 (1309 - 2 734)	14

* C_{min, ss} – C_{min} v rovnovážném stavu

** C_{max, ss} = C_{max} v rovnovážném stavu

*** doba do dosažení 90% rovnovážného stavu

Tabulka 16 Populační predikované hodnoty farmakokinetických parametrů v ustáleném stavu pro intravenózní trastuzumab u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku

Režim	Typ primárního nádoru	n	Rozpětí celkové CI od C _{max, ss} do C _{min, ss} (l/den)	Rozpětí t _{1/2} od C _{max, ss} do C _{min, ss} (dny)
8 mg/kg + 6 mg/kg každé 3 týdny	Metastazující karcinom prsu	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	Časný karcinom prsu	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	Pokročilý karcinom žaludku	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	Metastazující karcinom prsu	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	Časný karcinom prsu	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Vymývací perioda trastuzumabu

Za použití populačního farmakokinetického modelu byla stanovena doba vymývací periody (washout period) trastuzumabu po intravenózním podání v týdenním nebo třítydenním režimu. Výsledky těchto simulací ukazují, že u nejméně 95 % pacientů bude dosaženo koncentrace < 1 µg/ml (přibližně 3 % populačně predikované hodnoty C_{min,ss} nebo kolem 97 % eliminace) do 7 měsíců.

Cirkulující uvolněný HER2 ECD

Explorační analýza proměnných, o kterých byla data jen od části pacientů, naznačuje, že pacienti

s vyšší hladinou uvolněné mimobuněčné domény HER2 mají rychlejší nelineární clearance (nižší K_m) ($p \leq 0,001$). Byla zjištěna korelace mezi hladinami uvolněného antigenu a SGOT/AST v séru. Vliv hladiny uvolněného antigenu na clearance by mohl být vysvětlen hladinou SGOT/AST.

Výchozí hladiny uvolněného HER2 ECD zaznamenané u pacientů s metastazujícím adenokarcinomem žaludku byly srovnatelné s hladinami pozorovanými u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu a časným karcinomem prsu a žádný zřejmý vliv na clearance trastuzumabu nebyl zaznamenán.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyla pozorována akutní toxicita nebo toxicita související s podáváním opakovaných dávek ve studiích trvajících až 6 měsíců, nebyla též pozorována reprodukční toxicita ve studiích teratogenity, ve studiích samičí fertility ani ve studiích pozdní gestační toxicity/placentárního přestupu. Trastuzumab není genotoxický. Studie s trehalózou, hlavní pomocnou látkou, neodhalily žádnou toxicitu.

Nebyly prováděny žádné dlouhodobé studie na zvířatech ke stanovení kancerogenního potenciálu trastuzumabu ani k určení jeho účinku na samčí fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Dihydrát trehalózy
Polysorbát 20 (E 432)**

**Tento léčivý přípravek obsahuje 0,6 mg polysorbátu 20 v jedné 150 mg/injekční lahvička (21 mg/ml) což odpovídá 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen ani ředěn jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Neřed'te roztoky glukózy vzhledem k možnosti agregace proteinů.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 rocích

Aseptická rekonstituce a ředění:

Po aseptické rekonstituci sterilní vodou pro injekci je rekonstituovaný roztok fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 48 hodin při 2 °C – 8 °C.

Po aseptickém naředění polyvinylchloridové, polyethylenové nebo polypropylenové sáčky obsahujících injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) byla chemická a fyzikální stabilita trastuzumabu prokázána po dobu až 48 hodin při 5 °C ± 3 °C a 30 °C ± 2 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok a infuzní roztok trastuzumabu použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud rekonstituce a ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických

podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Rekonstituovaný roztok chtaňte před mrazem.

Podmínky uchovávání otevřeného přípravku viz body 6.3 a 6.6

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička o objemu 15 ml z čirého skla třídy I se zátkou z butylové pryže potaženou filmem z fluorové pryskyřice, obsahující 150 mg trastuzumabu

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Intravenózní tDazublys se dodává ve sterilních nepyrogenních jednorázových lahvičkách bez konzervačních látek.

Při rekonstituci a ředění je třeba používat vhodnou aseptickou techniku. Je třeba dbát na sterilitu připravených roztoků. Vzhledem k tomu, že přípravek neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační nebo bakteriostatické látky, musí být dodržena aseptická technika.

Aseptická příprava, zacházení a uchovávání:

Při přípravě infuze musí být zajištěno aseptické zacházení s přípravkem. Příprava má být:

- provedena za aseptických podmínek vyškoleným personálem v souladu s pravidly správné praxe, zejména s ohledem na aseptickou přípravu parenterálních přípravků
- provedena v laminárním boxu nebo biologicky bezpečném boxu za běžných opatření k bezpečnému zacházení s intravenózními přípravky
- následována odpovídajícím uchováváním připraveného roztoku pro intravenózní infuzi, aby se zajistilo udržení aseptických podmínek.

Každá lahvička Dazublys se rekonstruuje se 7,2 ml sterilní vody pro injekci (není součástí balení). Je třeba se vyvarovat použití jiných rozpouštědel pro rekonstituci.

Tím získáte 7,4 ml roztoku pro jednorázové použití, který obsahuje přibližně 21 mg/ml trastuzumabu s pH přibližně 6,0. Přbytek objemu o 4 % zajišťuje, že z každé injekční lahvičky lze odebrat deklarovanou dávku 150 mg.

S Dazublys je třeba během rekonstituce zacházet opatrně. Výrazné napěnění během rekonstituce nebo třepání s rekonstituovaným roztokem trastuzumabu může vést k obtížím se získáním odpovídajícího množství přípravku z lahvičky.

Rekonstituovaný roztok musí být chráněn před mrazem.

Pokyny pro aseptickou rekonstituci:

- 1) Pomocí sterilní injekční stříkačky pomalu vstříkněte 7,2 ml sterilní vody pro injekci do lahvičky obsahující lyofilizovaný trastuzumab. Proud roztoku směřujte přímo do lyofilizovaného koláče.
- 2) Jemným kroužením lahvičkou napomáhejte rekonstituci. NETŘEPAT!

Mírné napěnění přípravku během rekonstituce není neobvyklé. Ponechte lahvičku v klidu po dobu

přibližně 5 minut. Rekonstituovaný trastuzumab je bezbarvý až světle žlutý transparentní roztok v podstatě bez viditelných částic.

Návod k aseptickému ředění rekonstituovaného roztoku:

Stanovení požadovaného objemu roztoku:

- požadovaná úvodní nasycovací dávka 4 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo následná udržovací týdenní dávka 2 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{těl. hmotnost (kg)} \times \text{dávka (4 mg/kg pro nasycovací dávku nebo 2 mg/kg pro udržovací dávku)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)}}$$

- požadovaná úvodní nasycovací dávka 8 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo následná udržovací třítydenní dávka 6 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{těl. hmotnost (kg)} \times \text{dávka (8 mg/kg pro nasycovací dávku nebo 6 mg/kg pro udržovací dávku)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)}}$$

Z injekční lahvičky se sterilní jehlou a injekční stříkačkou natáhne příslušné množství roztoku a přidá se do infuzního vaku obsahujícího 250 ml 0,9% roztoku chloridu sodného. Nepoužívejte roztoky s obsahem glukózy (viz bod 6.2). Jemně obračejte vakem, abyste dostatečně promíchali roztok a nedošlo přitom k napěnění.

Léčivé přípravky pro parenterální podání musí být před aplikací vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují viditelné částice nebo zda nedošlo ke změně barvy.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Nebyly zaznamenány žádné inkompatibility mezi trastuzumabem a polyvinylchloridové, polyethylenové nebo polypropylenové sáčky. Infuzní vaky používané k podávání hotového trastuzumabu nemají obsahovat DEHP.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Čakovice,
19600, Prague 9,
Česká republika.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1949/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI
ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

CuraTeQ Biologics Private Limited,
Survey No. 77/78, Indrakaran Village,
Kandi Mandal, SangaReddy District
Hyderabad - 502329,
Indie

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

APL Swift Services Malta Ltd. HF26,
Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dazublys 150 mg, prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
trastuzumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 150 mg trastuzumabu. Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrátu 21 mg trastuzumabu. Rekonstituovat se 7,2 ml sterilní vody pro injekci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20 (E 432), dihydrát trehalózy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenózní infuzi po rekonstituci a naředění. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
Rekonstituovaný roztok chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitou část zlikvidujte.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Čakovice,
19600, Prague 9,
Česká republika.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1949/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

Po rekonstituci přípravkem netřepejte.
Pouze pro jednorázové použití.

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Odůvodnění neuvedení Braillova písma přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Dazublys 150 mg prášek pro koncentrát
trastuzumab
Pouze pro intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Dazublys 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

trastuzumab

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Dazublys a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Dazublys podán
3. Jak se přípravek Dazublys podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dazublys uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Dazublys a k čemu se používá

Přípravek Dazublys obsahuje léčivou látku trastuzumab, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky se vážou na specifické bílkoviny nebo antigeny. Trastuzumab je navržený tak, aby se selektivně vázal na antigen, který se nazývá receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2 (HER2). HER2 se nachází ve velkém množství na povrchu některých nádorových buněk, kde stimuluje jejich růst. Vazbou přípravku Dazublys na HER2 se růst těchto buněk zastavuje a buňky zanikají.

Lékař Vám může předepsat přípravek Dazublys k léčbě karcinomu (zhoubného nádoru) prsu nebo žaludku, pokud:

- Máte časný karcinom prsu s vysokými hladinami bílkoviny nazývané HER2.
- Máte metastazující karcinom prsu (karcinom prsu, který se rozšířil mimo původní nádor) s vysokými hladinami bílkoviny HER2. Trastuzumab může být předepsán v kombinaci s chemoterapeutiky paklitaxelem nebo docetaxelem jako první léčba metastazujícího karcinomu prsu nebo může být předepsán samostatně, pokud předchozí léčba nebyla úspěšná. U pacientů s metastazujícím karcinomem prsu s vysokými hladinami HER2 a pozitivitou hormonálních receptorů (nádor citlivý na ženské pohlavní hormony) je používán rovněž v kombinaci s léky, které se nazývají inhibitory aromatázy.
- Máte metastazující karcinom žaludku s vysokými hladinami HER2, kde je podáván v kombinaci s dalšími protinádorovými léky kapecitabinem nebo fluoruracilem a cisplatinou.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Dazublys podán

Nepoužívejte přípravek Dazublys, jestliže:

- jste alergický(á) na trastuzumab, myší bílkoviny nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- máte z důvodu nádorového onemocnění i v klidu závažné dýchací problémy, nebo potřebujete-li podpůrnou kyslíkovou léčbu.

Upozornění a opatření

Lékař bude na Vaši léčbu pečlivě dohlížet.

Vyšetření srdce

Léčba přípravkem Dazublys samotným nebo v kombinaci s taxany může ovlivnit činnost srdce, zejména pokud jste byl(a) v minulosti léčen(a) antracykliny (taxany a antracykliny jsou dvě skupiny léků používané k léčbě nádorových onemocnění). Tyto účinky mohou být středně těžké až těžké a mohou zapříčinit úmrtí. Proto Vám bude kontrolována srdeční funkce před zahájením léčby přípravkem Dazublys, v jejím průběhu (každé tři měsíce) a po ukončení léčby (po dobu dvou až pěti let). V případě, že by u Vás došlo k jakýmkoli známám srdečního selhání (nedostatečné přečerpávání krve srdcem), může být srdeční funkce kontrolována častěji (každých šest až osm týdnů), může být zahájena léčba srdečního selhání nebo může být ukončena léčba přípravkem Dazublys.

Předtím, než Vám bude podán přípravek Dazublys, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud:

- máte srdeční selhání, onemocnění věnicových tepen srdce, onemocnění srdečních chlopní (šelesty na srdci) nebo vysoký krevní tlak, nebo pokud jste užíval(a) nebo v současné době užíváte léky k léčbě vysokého krevního tlaku.
- jste byl(a) nebo nyní jste léčen(a) doxorubicinem nebo epirubicinem (léky používané k léčbě nádorových onemocnění). Tyto léčivé přípravky (nebo další přípravky ze skupiny antracyklinů) mohou poškodit srdeční sval a zvýšit riziko srdečních komplikací při léčbě přípravkem Dazublys.
- se zadýcháváte, zejména pokud v současné době užíváte taxan. Přípravek Dazublys může způsobovat dechové obtíže, zejména pokud je podáván poprvé. Tyto potíže mohou být závažnější, pokud jste se zadýchával(a) již před jeho podáním. Velmi vzácně došlo u pacientů, kteří již před zahájením léčby měli těžké dýchací obtíže, po podání přípravku Dazublys k úmrtí.
- jste kdykoli dostával(a) jakoukoli jinou léčbou z důvodu nádorového onemocnění.

V případě, že používáte přípravek Dazublys společně s jiným léčivým přípravkem k léčbě nádorového onemocnění, jako jsou paklitaxel, docetaxel, inhibitor aromatázy, kapecitabin, fluoruracil nebo cisplatina, přečtěte si také příbalové informace těchto přípravků.

Děti a dospívající

Léčba přípravkem Dazublys se u osob do 18 let nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Dazublys

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Odstraňování přípravku Dazublys z těla může trvat až 7 měsíců. Upozorněte proto svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, že jste byl(a) léčen(a) přípravkem Dazublys, pokud budete zahajovat jakoukoli léčbu novým lékem do 7 měsíců po skončení léčby přípravkem Dazublys.

Těhotenství

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek používat.
- V průběhu léčby přípravkem Dazublys a ještě nejméně 7 měsíců po ukončení léčby používejte účinnou antikoncepci.
- Lékař Vám objasní přínos léčby i možná rizika spojená s léčbou přípravkem Dazublys v průběhu těhotenství. Ve vzácných případech došlo u těhotných žen léčených přípravkem Dazublys ke snížení množství (amniotické) tekutiny (plodové vody), která obklopuje dítě v děloze. Tento stav může být škodlivý pro dítě v děloze a může vést k neúplnému vývoji plic, což může vést k úmrtí plodu.

Kojení

V průběhu léčby a ještě 7 měsíců po ukončení léčby přípravkem Dazublys nekojte své dítě, protože Dazublys je vylučován do mateřského mléka a může se tak dostat k Vašemu dítěti. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Dazublys může ovlivnit Vaši schopnost řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje. Pokud se u Vás během léčby objeví příznaky jako závrať, spavost, zimnice nebo horečka, neříďte motorová vozidla ani neobsluhujte stroje, dokud tyto příznaky nevymizí.

Sodík

Dazublys obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě bez sodíku.

Polysorbátu 20

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,6 mg polysorbátu 20 v jedné 150 mg injekční lahvičce (21 mg/ml), což odpovídá 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Dazublys podává

Před zahájením léčby lékař stanoví množství bílkoviny HER2 v nádoru. Přípravkem Dazublys budou léčeni pouze pacienti s vysokým množstvím HER2. Přípravek Dazublys může podat pouze lékař nebo zdravotní sestra. Lékař určí dávku a léčebný režim, který bude vhodný přímo pro Vás. Dávka přípravku Dazublys závisí na tělesné hmotnosti.

První dávka se podává 90 minut a během infuze Vás bude zdravotnický pracovník pečlivě sledovat pro případ jakýchkoli nežádoucích účinků. Pokud budete první dávku dobře snášet, mohou být další dávky podány během 30 minut (viz bod 2 „Upozornění a opatření“). Počet infuzí přípravku Dazublys závisí na Vaší reakci na léčbu. Ošetřující lékař Vás s těmito záležitostmi seznámí.

Dazublys se podává jako infuze do žíly (intravenózní infuze, kapačka). Tento intravenózní přípravek není určen k podání pod kůži a musí být podáván pouze jako infuze do žíly.

Aby nedošlo k záměně, je důležité zkontrolovat štítek injekční lahvičky a ujistit se, že připravovaný a podávaný lék je přípravek Dazublys (trastuzumab) a nikoliv jiný přípravek obsahující trastuzumab (např. trastuzumab emtansin nebo trastuzumab deruxtekan).

U časného karcinomu prsu, metastazujícího karcinomu prsu a metastazujícího karcinomu žaludku se přípravek Dazublys podává jedenkrát za tři týdny. U metastazujícího karcinomu prsu se přípravek

Dazublys může též podávat jednou týdně.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Dazublys

Nepřestávejte používat tento přípravek bez předchozí domluvy s lékařem. Všechny dávky mají být podávány v pravidelných intervalech každý týden nebo každé 3 týdny (v závislosti na Vašem dávkovacím režimu). To napomáhá správnému účinku přípravku.

Může trvat až 7 měsíců, než je přípravek Dazublys úplně odstraněn z těla. Lékař proto může nadále kontrolovat činnost Vašeho srdce, i když již byla Vaše léčba ukončena.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Dazublys nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Některé z těchto nežádoucích účinků mohou být závažné a mohou vést až k hospitalizaci.

Během infuze přípravku Dazublys se může objevit zimnice, horečka a další příznaky podobné chřipce. Tyto nežádoucí účinky jsou velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10).

Dalšími nežádoucími účinky spojenými s infuzí jsou: nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, bolest, zvýšené svalové napětí a třes, bolest hlavy, závratě, potíže s dýcháním, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, poruchy srdečního rytmu (bušení srdce, kmitání srdce nebo nepravidelný tep), otok obličeje a rtů, vyrážka a pocit únavy.

Některé z těchto příznaků mohou být závažné a někteří pacienti zemřeli (viz bod 2 „Upozornění a opatření“).

Tyto účinky se mohou objevit zejména při první nitrožilní infuzi („kapačka“ do žíly) a během několika prvních hodin po zahájení infuze. Obvykle jsou dočasné. V průběhu infuze a nejméně 6 hodin po zahájení první infuze a 2 hodiny po zahájení dalších infuzí budete sledován(a) lékařem nebo zdravotní sestrou. V případě vzniku reakce infuzi zpomalí nebo zastaví a mohou Vám podat léky, které působí proti nežádoucím účinkům. Když se příznaky zlepší, může infuze pokračovat.

Někdy se příznaky mohou objevit po více než 6 hodinách od zahájení infuze. V takovém případě ihned kontaktujte lékaře. Někdy se příznaky mohou zmírnit a následně opět zhoršit.

Závažné nežádoucí účinky

Další nežádoucí účinky se mohou objevit kdykoliv v průběhu léčby přípravkem Dazublys, nikoli pouze v přímé souvislosti s infuzí.

Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud si všimnete jakéhokoli z následujících nežádoucích účinků:

- Někdy se v průběhu a občas i po ukončení léčby vyskytují srdeční potíže, které mohou být závažné. Mezi tyto potíže patří oslabení srdečního svalu, které může vést k srdečnímu selhání, zánět osrdečníku a poruchy srdečního rytmu. To může vést k příznakům, jako jsou dýchací obtíže (včetně obtíží objevujících se v noci), kašel, zadržování tekutin (otoky) v nohou nebo rukou, bušení srdce (kmitání srdce nebo nepravidelná tepová frekvence) (viz bod 2. Vyšetření srdce).

Lékař Vám bude v průběhu léčby a po léčbě pravidelně kontrolovat srdeční činnost, ihned však informujte lékaře, pokud zaznamenáte některý z výše uvedených příznaků.

- Syndrom nádorového rozpadu (skupina metabolických komplikací, které se vyskytují po léčbě

nádorového onemocnění, které jsou charakterizované vysokými hladinami draslíku a fosfátu a nízkými hladinami vápníku v krvi). Příznaky mohou zahrnovat problémy s ledvinami (slabost, dušnost, únavu a zmatenost), problémy se srdcem (kmitání srdce nebo zrychlená nebo zpomalená tepová frekvence), epileptické záchvaty, zvracení nebo průjem a brnění úst, rukou nebo nohou.

Pokud budete po ukončení léčby přípravkem Dazublys pozorovat některý z výše uvedených příznaků, navštivte lékaře a informujte ho, že jste byl(a) léčen(a) přípravkem Dazublys.

Velmi časté nežádoucí účinky trastuzumabu: mohou postihnout více než 1 pacienta z 10

- infekce
- průjem
- zácpa
- pálení žáhy (trávicí obtíže)
- únava
- kožní vyrážka
- bolest na hrudi
- bolest břicha
- bolest kloubů
- snížení počtu červených krvinek a bílých krvinek (napomáhají v boji proti infekcím), někdy s horečkou
- bolest svalů
- zánět spojivek
- zvýšené slzení
- krvácení z nosu
- rýma
- vypadávání vlasů
- třes
- návaly horka
- závrat'
- poruchy nehtů
- snížení tělesné hmotnosti
- nechutenství
- nespavost (insomnie)
- změněné vnímání chuti
- snížení počtu krevních destiček
- tvorba podlitin
- necitlivost nebo brnění prstů na rukou a nohou, což se výjimečně může rozšířit do zbytku končetiny
- zčervenání, otok nebo bolest v ústech a/nebo hrdle
- bolest, otok, zčervenání nebo brnění rukou a/nebo nohou
- dušnost
- bolest hlavy
- kašel
- zvracení
- pocit na zvracení

Časté nežádoucí účinky trastuzumabu: mohou postihnout až 1 pacienta z 10

- alergické reakce
- infekce v hrdle
- infekce močového měchýře a kůže
- zánět prsu
- zánět jater

- poruchy ledvin
- zvýšení svalového napětí nebo tenze (hypertonie)
- bolest v pažích a/nebo nohou
- svědivá kožní vyrážka
- spavost (somnolence)
- hemoroidy
- svědění
- sucho v ústech a suchá kůže
- suché oči
- pocení
- pocit slabosti a celkový pocit nemoci
- úzkost
- deprese
- astma
- infekce plic
- poruchy plic
- bolest zad
- bolest krku (šíje)
- bolest kostí
- akné
- křeče v nohou

Méně časté nežádoucí účinky trastuzumabu: mohou postihnout až 1 pacienta ze 100

- hluchota
- kožní vyrážka s kopřivkovým výsevem
- sípání
- zánět nebo zjizvení plic

Vzácné nežádoucí účinky trastuzumabu: mohou postihnout až 1 pacienta z 1 000

- žloutenka
- anafylaktické reakce

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny při užívání trastuzumabu: četnost nelze z dostupných údajů určit

- abnormální srážlivost krve nebo narušená srážlivost krve
- vysoké hladiny draslíku
- otok nebo krvácení v zadní části oka
- šok
- abnormální srdeční rytmus
- dechová tíseň
- dechové selhání
- akutní hromadění tekutiny v plicích
- akutní zúžení dýchacích cest
- abnormálně nízká hladina kyslíku v krvi
- dechové obtíže při poloze vleže
- poškození jater
- otok obličeje, rtů, hrdla
- selhání ledvin
- abnormálně nízké množství tekutiny, která obklopuje dítě v děloze
- selhání vývoje plic dítěte v děloze
- abnormální vývoj ledvin dítěte v děloze

Některé z těchto nežádoucích účinků mohou být způsobeny základním nádorovým onemocněním. Pokud používáte přípravek Dazublys v kombinaci s chemoterapií, některé nežádoucí účinky mohou být rovněž vyvolány chemoterapií.

Jestliže zaznamenáte jakýkoli nežádoucí účinek, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Příloze V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Dazublys uchovávat

Přípravek Dazublys budou uchovávat zdravotníci ve zdravotnickém zařízení.

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Neotevřenou injekční lahvičku uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).
- Rekonstituovaný roztok chraňte před mrazem.
- Infuzní roztoky je třeba použít ihned po jejich naředění. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 48 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C.
- Nepoužívejte přípravek Dazublys, pokud si před podáním všimnete, že roztok obsahuje jakékoli pevné částice nebo došlo ke změně jeho barvy.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Dazublys obsahuje

- Léčivou látkou je trastuzumab. Jedna injekční lahvička obsahuje 150 mg trastuzumabu, který je nutno rozředit v 7,2 ml sterilní vody pro injekci. Výsledný roztok obsahuje přibližně 21 mg trastuzumabu v jednom mililitru.
- Dalšími složkami jsou monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, dihydrát trehalózy a polysorbát 20 (E 432).
- Tento léčivý přípravek obsahuje 0,6 mg polysorbátu 20 v jedné 150 mg injekční lahvičce (21 mg/ml), což odpovídá 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

Jak Trastuzumab vypadá a co obsahuje toto balení

Trastuzumab je prášek pro koncentrát pro intravenózní infuzi, který je dodáván ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou, která obsahuje 150 mg trastuzumabu. Prášek je bílá až světle žlutá peleta. Krabice obsahuje 1 injekční lahvičku s práškem.

Držitel rozhodnutí o registraci

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Čakovice,
19600, Prague 9,
Česká republika.

Výrobce

APL Swift Services Malta Ltd.
HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540	Lietuva UAB Orion Pharma Tel: +370 5 276 9499
България Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Luxembourg/Luxemburg Aurobindo NV/SA Tel/Tél: +32 24753540
Česká republika Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Magyarország Orion Pharma Kft. Tel.: +36 1 239 9095
Danmark Orion Pharma A/S Tlf.: +45 8614 0000	Malta Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Deutschland PUREN Pharma GmbH Co. KG Tel: + 49 895589090	Nederland Aurobindo Pharma B.V. Tel: +31 35 542 99 33
Eesti Orion Pharma Eesti OÜ Tel: +372 66 44 550	Norge Orion Pharma AS Tlf: +47 4000 42 10
Ελλάδα Curateq Biologics s.r.o. Τηλ: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Österreich Orion Pharma GmbH Tel: +49 40 899 6890
España Aurovitas Spain, S.A.U Tel: +34 91 630 86 45	Polska Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 311 20 00
France ARROW GENERIQUES Tél: + 33 4 72 72 60 72	Portugal Generis Farmaceutica S. A Tel: +351 21 4967120
Hrvatska Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	România Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu

Ireland Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Slovenija Orion Pharma d.o.o. Tel: +386 (0) 1 600 8015
Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000	Slovenská republika Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Italia Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. Tel: +39 02 9639 2601	Suomi/Finland Orion Corporation Puh/Tel: +358 10 4261
Κύπρος Curateq Biologics s.r.o. Τηλ.: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Sverige Orion Pharma AB Tel: + 46 8 623 6440
Latvija Orion Corporation Orion Pharma pārstāvniecība Tel: +371 20028332	

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>. Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

Intravenózní Dazublys se dodává ve sterilních nepyrogenních jednorázových injekčních lahvičkách bez konzervačních látek.

Aby se zabránilo chybám při podání léčivého přípravku, je nutné zkontrolovat označení na injekční lahvičce a ubezpečit se, že je připravován a podáván přípravek Dazublys a nikoli jiný přípravek obsahující trastuzumab (např. trastuzumab emtansin nebo trastuzumab deruxtekan).

Vždy uchovávejte tento přípravek v uzavřeném původním obalu při teplotě 2 °C – 8 °C v chladničce.

Při rekonstituci a ředění je třeba používat vhodnou aseptickou techniku. Je třeba dbát na sterilitu připravených roztoků. Vzhledem k tomu, že přípravek neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační nebo bakteriostatické látky, musí být dodržena aseptická technika.

Obsah injekční lahvičky přípravku Dazublys asepticky rekonstituovaný ve sterilní vodě pro injekci (není součástí balení) je chemicky a fyzikálně stabilní po dobu 48 hodin od rekonstituce, pokud je uchováván při teplotě 2 °C – 8 °C, a musí být chráněn před mrazem.

Po aseptickém naředění polyvinylchloridové, polyethylenové nebo polypropylenové sáčky obsahující injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) byla chemická a fyzikální stabilita trastuzumabu prokázána po dobu až 48 hodin při 5 °C ± 3 °C a 30 °C ± 2 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok a infuzní roztok trastuzumabu použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud rekonstituce a ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Aseptická příprava, zacházení a uchovávání:

Při přípravě infuze musí být zajištěno aseptické zacházení s přípravkem. Příprava má být:

- provedena za aseptických podmínek vyškoleným personálem v souladu s pravidly správné praxe, zejména s ohledem na aseptickou přípravu parenterálních přípravků
- provedena v laminárním boxu nebo biologicky bezpečném boxu za běžných opatření k bezpečnému zacházení s intravenózními přípravky
- následována odpovídajícím uchováváním připraveného roztoku pro intravenózní infuzi, aby se zajistilo udržení aseptických podmínek.

Každá lahvička trastuzumabu se rekonstruuje se 7,2 ml sterilní vody pro injekci (není součástí balení). Je třeba se vyvarovat použití jiných rozpouštědel pro rekonstituci. Tím získáte 7,4 ml roztoku pro jednorázové použití, který obsahuje přibližně 21 mg/ml trastuzumabu. Přebytek objemu o 4% zajišťuje, že z každé injekční lahvičky lze odebrat deklarovanou dávku 150 mg.

S trastuzumabem je třeba během rekonstituce zacházet opatrně. Výrazné napěnění během rekonstituce nebo třepání s rekonstituovaným roztokem trastuzumabu může vést k obtížím se získáním odpovídajícího množství přípravku z lahvičky

Návod k rekonstituci:

- 1) Pomocí sterilní injekční stříkačky pomalu vstříkněte 7,2 ml sterilní vody pro injekci do lahvičky obsahující lyofilizovaný přípravek Dazublys. Proud roztoku směřujte přímo do lyofilizovaného koláče.
- 2) Jemným kroužením s lahvičkou napomáhejte rekonstituci. NETŘEPAT!

Mírné napěnění přípravku během rekonstituce není neobvyklé. Ponechte lahvičku stát v klidu přibližně po dobu 5 minut. Rekonstituovaný přípravek Dazublys je bezbarvý až světle žlutý transparentní roztok a v podstatě bez viditelných částic.

Stanovení požadovaného objemu roztoku:

- požadovaná úvodní nasycovací dávka 4 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo následná udržovací týdenní dávka 2 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{těl. hmotnost (kg)} \times \text{dávka (4 mg/kg pro nasycovací dávku nebo 2 mg/kg pro udržovací dávku)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)}}$$

- požadovaná úvodní nasycovací dávka 8 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo následná udržovací třítýdenní dávka 6 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{těl. hmotnost (kg)} \times \text{dávka (8 mg/kg pro nasycovací dávku nebo 6 mg/kg pro udržovací dávku)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)}}$$

Z injekční lahvičky se sterilní jehlou a injekční stříkačkou natáhne příslušné množství roztoku a přidá se do polyvinylchloridové, polyethylenové nebo polypropylenové sáčky obsahující 250 ml roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9%. Nepoužívejte roztoky s obsahem glukózy. Jemně obračejte vakem, abyste dostatečně promíchali roztok a nedošlo přitom k napěnění. Parenterální roztoky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují viditelné částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Infuzi podejte ihned po její přípravě. Pokud je infuze asepticky zředěna, lze ji uchovat po dobu až 48 hodin při teplotě $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.