

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

Tuznue 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Tuznue 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tuznue 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

Tuznue 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 420 mg trastuzumabu, humanizovanou IgG1 monoklonální protilátku, která je produkována buněčnou suspenzí kulturou savčích buněk (z ovarií čínského křečička) a purifikována pomocí afinitní a iontově výměnné chromatografie, včetně specifického procesu inaktivace a odstranění virů.

Rekonstituovaný roztok Tuznue obsahuje trastuzumabum 21 mg/ml.

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 Tuznue 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 chemoterapeutickými režimy. Předchozí chemoterapie přitom musela zahrnovat alespoň antracyklin a taxan, s výjimkou pacientů, pro které nejsou tyto látky vhodné. Pacienti s pozitivitou hormonálních receptorů museli rovněž podstoupit hormonální léčbu, která nebyla úspěšná, 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 léčené trastuzumabem.

Časný karcinom prsu

Přípravek Tuznue 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 Tuznue v adjuvantní léčbě při lokálně pokročilém onemocnění (včetně inflamatorního) nebo nádoru > 2 cm v průměru (viz body 4.4 a 5.1).

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

Přípravek Tuznue má být podáván pouze pacientům s metastazujícím karcinomem žaludku, jejichž nádory mají zvýšenou expresi HER2 definovanou jako IHC 2+ a potvrzenou pozitivním výsledkem SISH nebo FISH nebo IHC 3+ výsledek. Je třeba použít přesné a validované testovací 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 přípravkem Tuznue 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 Tuznue k intravenóznímu podání není určený k subkutánnímu podání a musí být podán pouze intravenózní infuzí.

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

Dávkování

Metastazující karcinom prsu

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.

Týdenní režim

Doporučená úvodní nasycovací dávka přípravku Tuznue je 4 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka přípravku Tuznue 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 přípravku Tuznue 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka přípravku Tuznue 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 Tuznue do progresu onemocnění.

Pacienti s časným karcinomem prsu mají být léčeni přípravkem Tuznue 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 přerušení podávání paklitaxelu, docetaxelu nebo inhibitoru aromatazy 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 přípravkem Tuznue, pokud u jednotlivého pacienta prospěch nepřevyšuje rizika. Všichni takoví pacienti mají být odesláni ke kardiologovi a dále sledováni.

Vynechání dávky

Jestliže pacient vynechal dávku přípravku Tuznue a od vynechané dávky uplynul jeden týden nebo méně než jeden týden, 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 přípravku Tuznue a od vynechané dávky uplynulo 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. Následující udržovací dávky (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 přípravku Tuznue u pediatrické populace.

Způsob podání

Přípravek Tuznue je určen pouze k intravenóznímu podání. Nasycovací dávka se podává formou intravenózní infuze trvající 90 minut. Nepodávejte jako intravenózní injekci nebo bolus. Intravenózní infuze přípravku Tuznue má být podávána zdravotníky, kteří mají zkušenosti se zvládáním anafylaxe a mají k dispozici 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 podáváním infuze (viz body 4.4 a bod 4.8). Přerušení nebo zpomalení rychlosti infuze může napomoci při zvládnutí 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 přípravku Tuznue k intravenóznímu podání před jeho podáním je uveden v bodě

6.6.

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 přípravek trastuzumab podáván již v rámci adjuvantní léčby.

Kardiální dysfunkce

Obecné faktory

Pacienti léčení přípravkem Tuznue jsou mají vyšší riziko vzniku městnavého srdečního selhání (*chronic heart failure* 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 v některých případech vedlo až k úmrtí pacienta (viz bod 4.8). Zvýšená opatrnost je nutná též u pacientů se zvýšeným kardiálním rizikem, např. hypertenze, dokumentované onemocnění koronárních tepen, městnavé srdeční selhání, ejekční frakce levé komory (LVEF) < 55%, vyšší věk.

U pacientů, u kterých je léčba přípravkem Tuznue plánována, především u těch, kteří již byli léčení antracykliny a cyklofosfamidem (AC), má být provedeno základní kardiologické vyšetření zahrnující anamnézu a fyzikální vyšetření, elektrokardiogram (EKG), echokardiogram a/nebo MUGA záznam (*multigated acquisition*) nebo magnetickou rezonanci. Monitorování může pomoci 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 přípravku Tuznue. Před zahájením léčby přípravkem Tuznue je třeba pečlivě zhodnotit poměr rizika ku prospěchu léčby.

Podle analýzy všech dostupných údajů populační farmakokinetiky může trastuzumab přetrvávat v oběhu až 7 měsíců po ukončení léčby přípravkem Tuznue (viz bod 5.2). U pacientů, kteří dostávají antracykliny po ukončení léčby přípravkem Tuznue, může být zvýšené riziko kardiální dysfunkce. Je-li to možné, má se lékař vyvarovat podání režimu s antracyklinem až po dobu 7 měsíců po ukončení léčby přípravkem Tuznue. 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 přípravku Tuznue.

Bezpečnost pokračujícího nebo obnoveného podávání trastuzumabu u pacientů se vzniklou kardiální dysfunkcí nebyla prospektivně hodnocena. 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 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 přípravkem Tuznue, pokud u jednotlivého pacienta prospěch nepřevyšuje rizika. Všichni takoví pacienti mají být odesláni ke kardiologovi a dále sledováni.

Pokud během léčby přípravkem Tuznue 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 angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátorem receptoru angiotensinu (ARB) a beta-blokátorem. 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 přípravek Tuznue podáván současně s antracykliny.

Pacienti s metastazujícím karcinomem prsu, kteří byli dříve léčeni antracykliny, mají při léčbě přípravkem Tuznue rovněž riziko kardiální dysfunkce, toto riziko je však nižší než při současném podávání přípravku Tuznue 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 přípravku Tuznue. U pacientů léčených režimem chemoterapie s antracykliny je doporučeno další monitorování, a to ročně až po dobu 5 let od posledního podání přípravku Tuznue 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 trastuzumabem v adjuvantním nebo neoadjuvantním podávání pacientům s časným karcinomem prsu. Léčba trastuzumabem proto nemůže být u takových pacientů doporučena.

Adjuvantní léčba

Při adjuvantní léčbě nemají být současně podávány přípravek Tuznue 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 na 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 přípravek Tuznue 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 přípravkem Tuznue 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 dvě studie (MO16432 a BO22227).

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%.

V pivotalní studii BO22227 byl trastuzumab podáván souběžně s neoadjuvantní chemoterapií, která sestávala ze čtyř cyklů epirubicinu (kumulativní dávka 300 mg/m²); při mediánu doby sledování delším než 70 měsíců byla v rameni s intravenózním trastuzumabem incidence městnavého srdečního selhání 0,3%.

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

Reakce spojené s infuzí a hypersenzitivní reakce

Při podávání trastuzumabu 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. difenhydraminem. 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 v souvislosti s infuzí. Z tohoto důvodu nesmějí být tito pacienti přípravkem Tuznue léčeni (viz bod 4.3).

Byly hlášeny rovněž případy iniciálního zlepšení následovaného klinickou deteriorací a opožděné reakce s rychlou klinickou deteriorací. Fatální případy byly pozorovány během několika hodin až jednoho týdne po infuzi. Jen velmi vzácně došlo k nástupu příznaků reakce související 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 svého 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 s 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 reakcí spojených 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 přípravkem Tuznue léčeni (viz bod 4.3). Je nutno věnovat pozornost výskytu pneumonitidy, zejména u pacientů souběžně léčených taxany.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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, následně 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 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 při jednorázovém podání žádný vliv na farmakokinetiku docetaxelu. Podstudie JP19959 studie BO18255 (ToGA) byla provedena u japonských mužů a žen s pokročilým karcinomem žaludku kvůli 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 (WO16229 a MO16982), provedených u žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu, ukazuje, že individuální a průměrné 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 přípravkem Tuznue 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 fatální hypoplazií plic plodu. Ženy, které otěhotní, musí být informovány o možném poškození plodu. Pokud je přípravkem Tuznue léčena těhotná žena nebo pokud pacientka otěhotní v průběhu léčby přípravkem Tuznue nebo v následujících 7 měsících po poslední dávce přípravku Tuznue, 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. Expozice trastuzumabu *in utero* a přítomnost trastuzumabu v séru opičích mláďat nebyly spojeny 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 IgG1 je vylučován do lidského 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 Tuznue má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8). Během léčby přípravkem Tuznue se může vyskytnout závrať a somnolence (viz bod 4.8). Pacientům s příznaky spojenými s podáváním infuzí (viz bod 4.4) musí být doporučeno, aby neřídili motorová vozidla a neobsluhovali stroje, dokud příznaky nevymizí.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

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 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 procentního 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 sepse	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

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
	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
Poruchy nervového systému	¹ Tremor	Velmi časté
	Závrať	Velmi časté
	Bolest hlavy	Velmi časté
	Parestezie	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 Zvýšení 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
	Galop	Není známo
Cévní poruchy	Návaly horka	Velmi časté
	⁺¹ Hypotenze	Časté
	Vazodilatace	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	⁺ Dušnost	Velmi časté
	Kašel	Velmi časté
	Epistaxe	Velmi časté
	Rinorea	Velmi časté

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
	+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
	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	Není známo

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
	Angioedém	Not known
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 šije	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
	Zimnice	Velmi časté
	Únava	Velmi časté
	Příznaky podobné chřipce	Velmi časté
	Reakce související s infuzí	Velmi časté
	Bolest	Velmi časté
	Pyrexie	Velmi časté
	Zánět sliznic	Velmi časté
	Periferní otoky	Velmi časté
	Malátnost	Časté
	Otok	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 zpravidla v souvislosti s reakcí na infuzi. 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 končil 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, po mediánu sledování 8 let, byla incidence závažného městnavého srdečního selhání (stupně III-IV dle klasifikace NYHA) v rameni s jedním rokem léčby trastuzumabem 0,8% a výskyt mírné symptomatické a asymptomatické dysfunkce levé komory 4,6%.

Reverzibilita závažného městnavého srdečního selhání (definovaná jako hodnota ejekční frakce levé komory $\geq 50\%$ 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 podávaným souběžně 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 na infuzi, reakce podobné alergii a hypersenzitivita

Odhaduje se, že asi 40% pacientů léčených trastuzumabem bude mít nějakou formu reakce související s infuzí. Většina těchto reakcí souvisejících s infuzí však má lehkou až středně těžkou intenzitu (dle systému hodnocení 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 souvisejících 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 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 příhody

Těžké plicní nežádoucí reakce 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 (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 trastuzumabem 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) a dobu přežití bez příhody 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 [Dodatku 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

Tuznue je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu>.

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 nemoci ve srovnání s pacienty, jejichž nádory nemají zvýšenou expresi 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 (ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). *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 tumory mají prokázanou zvýšenou expresi HER2 nebo amplifikaci genu HER2, pokud byly stanoveny přesnou a validovanou metodou. Zvýšená exprese HER2 má být zjištěna imunohistochemickým vyšetřením (IHC) fixovaných vzorků nádorové tkáně (viz bod 4.4). Amplifikace genu HER2 má být zjištěna za pomoci fluorescenční hybridizace *in situ* (FISH) nebo luminiscenční hybridizací *in situ* (CISH) při použití fixovaných vzorků nádorové tkáně. Léčba je vhodná u pacientů, u kterých se prokáže silně zvýšená exprese HER2 vyjádřená imunohistochemicky 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 u karcinomu 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 náález
3+	Silné barvení na celé membráně u > 10% nádorových buněk	Pozitivní

Stanovení metodou FISH je obecně 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 v případě, že chromozom 17 není použit jako kontrola stanovení.

Stanovení metodou CISH je obecně 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 laboratoří, 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 střední (ve shodě s 2+) a silné (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 tumoru a jeho morfologie je však doporučena metoda SISH. Aby byla zajištěna validace testovacích procedur a generování přesných a reprodukovatelných výsledků, musí být testování HER2 prováděno v laboratoři, 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 definována jako IHC3+ nebo FISH-pozitivita nádoru. Tito pacienti byli zařazeni do studie. Dle výsledků studie byl benefit většinou omezen 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 pozorován u metod SISH a FISH, užívaných k detekci amplifikace genu HER2 u pacientů s karcinomem žaludku, 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 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 u karcinomu žaludku

Skóre	Chirurgický vzorek – vzor barvení	Bioptický vzorek – vzor barvení	Posouzení zvýšené exprese 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 $\geq 10\%$ nádorových buněk; buňky reagují jen na části své buněčné membrány	Shluk nádorových buněk se slabou/sotva znatelnou reakcí na membráně bez ohledu na procento nádorových buněk, které byly zbarveny	Negativní
2+	Slabá až středně výrazná úplná, basolaterální nebo laterální reakce na membráně u $\geq 10\%$ nádorových buněk	Shluk nádorových buněk se slabou až středně výraznou úplnou, basolaterální nebo laterální reakcí na membráně bez ohledu na procento zbarvených buněk	Nejednoznačný nález
3+	Silná úplná, basolaterální nebo laterální reakce na membráně u $\geq 10\%$ 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 obecně 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 se zvýšenou 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 kvůli metastazujícímu onemocnění. Pacientky, které byly dříve léčeny režimem chemoterapie s antracyklinem v adjuvantním podání, 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 Bouinovým 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 pacientky vyřazeny. Více než 70% zařazených pacientek vykazovalo zvýšenou expresi 3+. Data naznačují, že léčebný benefit byl větší u pacientek s vyšší úrovní zvýšené 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	Trastuzumab plus paklitaxel ² n=68	Paklitaxel ² n=77	Trastuzumab 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)

Parametr	Monoterapie	Kombinovaná léčba			
	Trastuzumab ¹ n=172	Trastuzumab plus paklitaxel ² n=68	Paklitaxel ² n=77	Trastuzumab plus docetaxel ³ n=92	Docetaxel ³ n=94
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 časový údaj nemohl být vyhodnocen nebo dosud nebyl dosažen.

1. Studie H0649g: podskupina pacientů s IHC3+
2. Studie H0648g: podskupina pacientů s IHC3+
3. Studie M77001: Celková analýza (skupina "intent-to-treat" = populace se záměrem léčit), výsledky po 24 měsících

Léčba kombinací trastuzumabu a 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]). Doba přežití bez progresu byla v rameni s trastuzumabem plus anastrozolem zdvojnásobena 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%), výskytu klinické prospěšnosti (42,7% versus 27,9%), doby do progresu (4,8 měsíce versus 2,4 měsíce). Nebyl zaznamenán rozdíl mezi oběma rameny pro dobu do dosažení odpovědi a dobu trvání 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.

Třítýdenní 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	Trastuzumab plus paklitaxel ³ n=32	Trastuzumab plus 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 progresu (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	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 časový údaj nemohl být vyhodnocen nebo dosud nebyl dosažen.

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 progrese onemocnění

U pacientek léčených kombinací trastuzumabu s paklitaxelem byla významně snížena frekvence progrese 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 doxorubicin a cyklofosfamid (AC). Ve studii NCCTG N9831 bylo kromě toho hodnoceno sekvenční podání trastuzumabu po chemoterapii režimem obsahujícím doxorubicin 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 definován jako operabilní primární invazivní adenokarcinom prsu s pozitivními axilárními uzlinami nebo s negativními axilárními uzlinami při velikosti nádoru nejméně 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 estrogenový 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=1693	Trastuzumab 1 rok n=1693	Sledování n=1697***	Trastuzumab 1 rok n=1702***
Přežití bez nemoci				
- Počet pacientů s příhodou	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Počet pacientů bez příhody	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (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	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (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	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
p-hodnota versus sledování	<0,0001		<0,0001	
Poměr rizik versus sledování	0,50		0,76	
Celkové přežití (úmrtí)				
- Počet pacientů s příhodou	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Počet pacientů bez příhody	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (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 randomizovaných až po datu ukončení sběru údajů při mediánu sledování 12 měsíců

V 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 příznaků 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 se promítá do absolutního zvýšení četnosti osmiletého přežití bez nemoci o 6,4 procentních bodů 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 všech pacientů se záměrem léčit (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 ramenu s léčbou trvající 2 roky (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 ramenu s jednoletou léčbou (16,3%).

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

Doxorubicin a cyklofosfamid byly podávány souběžně následovně:

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

Paklitaxel v kombinaci s trastuzumabem byl podáván následovně:

- intravenózní paklitaxel – 80 mg/m² v intravenózní infuzi podáváný každý týden po dobu 12 týdnů.
- nebo
- intravenózní paklitaxel – 175 mg/m² v 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=1679)	AC→PH (n=1672)	Poměr rizik vs. rameno AC→P (95% interval spolehlivosti) p-hodnota
Přežití bez nemoci Počet pacientů s příhodou (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001
Vzdálená rekurence Počet pacientů s příhodou	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p<0,0001
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití): Počet pacientů s příhodou	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) 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 trastuzumab, 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=2032)	AC→PH (n=2031)	p-hodnota versus AC→P	Poměr rizik versus AC→P (95% interval spolehlivosti)
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití): Počet pacientů s příhodou (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doxorubicin; C: cyklofosamid; 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 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 docetaxelu 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 opakovaně 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=1073)	AC→DH (n=1074)	Poměr rizik vs rameno AC→D (95% interval spolehlivosti) p-hodnota
Přežití bez nemoci Počet pacientů s příhodou	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001
Vzdálená rekurence Počet pacientů s příhodou	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p<0,0001

Parametr	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Poměr rizik vs rameno AC→D (95% interval spolehlivosti) p-hodnota
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití) Počet pacientů s příhodou	80	49	0,58 (0,40; 0,83) 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=1073)	DcarbH (n=1074)	Poměr rizik vs. rameno AC→D (95% interval spolehlivosti) p-hodnota
Přežití bez nemoci Počet pacientů s příhodou	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Vzdálená rekurence Počet pacientů s příhodou	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p=0,0008
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití) Počet pacientů s příhodou	80	56	0,66 (0,47; 0,93) 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 213/1075 pacientů v rameni DCarbH (TCH), 221/1074 pacientů v rameni AC→DH (AC→TH) a 217/1073 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 explorativní analýza dat ze společné analýzy klinických studií NSABP B-31/NCCTG N9831* a studie BCIRG006, která kombinovala příhody pro stanovení doby přežití bez nemoci a symptomatické kardiální příhody a sumarizovala je v tabulce 11:

Tabulka 11: Výsledky post-hoc explorativních analýz dat ze společné analýzy klinických studií NSABP B-31/NCCTG N9831* a studie BCIRG006, která kombinovala příhody pro stanovení doby přežití bez nemoci a symptomatické kardiální příhody

Parametr	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

Parametr	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 a NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) BCIRG 006	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
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 explorativní 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: cyklofosamid; 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 studií 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 karcinomu 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	Relativní riziko (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 odpovědí, %	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 kvůli HER2-pozitivnímu inoperabilnímu lokálně pokročilému nebo rekurentnímu a/nebo metastazujícím karcinomu 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 vyšší hladinou proteinu HER2 (IHC2+/FISH+ nebo IHC3+). Medián celkového přežití ve skupině s vysokou expresí HER2 byl 11,8 měsíce 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, respektive v rameni FP+H. Poměr rizik (HR) pro celkové přežití byl ve skupině s IHC 2+/FISH+ 0,75 (95% interval spolehlivosti 0,51-1,11) a ve skupině s IHC3+/FISH+ byl poměr rizik 0,58 (95% interval spolehlivosti 0,41-0,81).

V explorativní 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 trastuzumabem u všech podskupin pediatrické populace, pokud jde o karcinom prsu a žaludku (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika trastuzumabu byla hodnocena analýzou populačního farmakokinetického modelu, ve kterém byla použita souhrnná data 1582 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 l/den 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 a 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)	1376 (728 - 1998)
	Časný karcinom prsu	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 277)	1390 (1039 - 1895)
	Pokročilý karcinom žaludku	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	Metastazující karcinom prsu	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 - 1584)
	Časný karcinom prsu	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

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 - 2756)	12
	Časný karcinom prsu	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	Pokročilý karcinom žaludku	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	Metastazující karcinom prsu	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	Časný karcinom prsu	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	14

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

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

*** doba na dosažení 90% rovnovážného stavu

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

Režim	Typ primárního nádoru	n	Rozpětí celkové Cl 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

Režim	Typ primárního nádoru	n	Rozpětí celkové Cl od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (l/den)	Rozpětí $t_{1/2}$ od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (dny)
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 (wash-out) trastuzumabu po intravenózním podávání v týdenním nebo třítýdenním režimu. Výsledky těchto simulací ukazují, že u nejméně 95% pacientů bude dosaženo koncentrace $<1 \mu\text{g/ml}$ (přibližně 3% populačně predikované hodnoty $C_{min,ss}$ nebo kolem 97% eliminace) do 7 měsíců.

Cirkulující uvolněný HER2-ECD

Explorativní analýza proměnných, o kterých byla data jen od části pacientů, naznačuje, že pacienti s vyšší hladinou uvolněné extracelulární domény HER2 (HER2-ECD) mají rychlejší nelineární clearance (nižší K_m) ($p < 0,001$). Byla zjištěna korelace mezi hladinami uvolněného antigenu a SGOT/AST. Část vlivu uvolněného antigenu na clearance mohla být vysvětlena hladinou SGOT/AST.

Výchozí hladiny uvolněného HER2-ECD zaznamenané u pacientů s metastazujícím karcinomem 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 závislá na podávání opakovaných dávek ve studiích trvajících až 6 měsíců, nebyla též pozorována reprodukční toxicita ve studiích hodnotících teratogenní potenciál, ve studiích samičí fertility ani ve studiích pozdní gestační toxicity/placentárního přestupu. Tuznue není genotoxický. Studie s trehalózou, hlavní pomocnou látkou, neodhalily žádnou toxicitu.

Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie na zvířatech ke stanovení kancerogenního potenciálu přípravku Tuznu,e ani k určení jeho účinku na samčí fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát histidin-hydrochloridu
Histidin
Dihydrát trehalózy
Polysorbát 20

6.2 Inkompatibility

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

Neředit s roztoky glukózy vzhledem k možnosti agregace proteinů.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

5 roky (150 mg)
4 roky (420 mg)

Po aseptické rekonstituci a ředění:

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

Po aseptickém naředění ve vacích z polypropylenů s obsahem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) byla prokázána chemická a fyzikální stabilita přípravku Tuznue na dobu 24 hodin při teplotě nepřesahující 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok a Tuznue infuzní roztok použit okamžitě. Pokud není přípravek 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 – 8 °C, pokud rekonstituce a ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Rekonstituovaný roztok chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto rekonstituovaného a naředěného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodech 6.3 a 6.6.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tuznue 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička o objemu 20 ml z čirého skla třídy I se zátkou z butylové pryže obsahující 150 mg trastuzumabu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

Tuznue 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička o objemu 50 ml z čirého skla třídy I se zátkou z butylové pryže obsahující 420 mg trastuzumabu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tuznue se dodává ve sterilních, nepyrogeenních injekčních lahvičkách bez konzervačních látek určených k jednorázovému použití.

Je třeba používat vhodnou aseptickou techniku pro rekonstituci a ředění. Musí se pečlivě zajistit sterilita připravovaných roztoků. Protože léčivý přípravek neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační nebo bakteriostatické látky, musí být proto dodržena aseptická technika.

Aseptická příprava, zacházení a uchovávání:

Při přípravě infuze musí být zajištěno aseptické zacházení. Příprava musí být:

- provedena vyškolenými pracovníky podle pravidel správné praxe, a to zejména v případě aseptické přípravy 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.

Během rekonstituce má být s přípravkem Tuznue manipulováno velmi opatrně. Výrazné napětí během rekonstituce nebo třepání s rekonstituovaným roztokem může vést k obtížím se získáním odpovídajícího množství přípravku Tuznue, které lze natahnout z injekční lahvičky.

Rekonstituovaný roztok se nesmí zmrazit.

Tuznue 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Obsah každé injekční lahvičky přípravku Tuznue se rekonstruuje se 7,2 ml sterilní vody pro injekci (není součástí balení). Jiné roztoky se k rekonstituci nemají používat. Takto je připraveno 7,4 ml roztoku pro jednotlivou dávku obsahující přibližně 21 mg/ml trastuzumabu s pH přibližně 6,0. Přebytek objemu o 4% zajišťuje, že z každé injekční lahvičky může být natažena deklarovaná dávka 150 mg.

Tuznue 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Obsah každé injekční lahvičky přípravku Tuznue se rekonstruuje s 20 ml sterilní vody pro injekci (není součástí balení). Jiné roztoky se k rekonstituci nemají používat. Takto je připraveno 21 ml roztoku pro jednotlivou dávku obsahující přibližně 21 mg/ml trastuzumabu s pH přibližně 6,0. Přebytek objemu o 4,8% zajišťuje, že z každé injekční lahvičky může být natažena deklarovaná dávka 420 mg.

Tuznue injekční lahvička		Objem sterilní vody pro injekci		Konečná koncentrace
150mg injekční lahvička	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420mg injekční lahvička	+	20 ml	=	21 mg/ml

Návod k aseptické rekonstituci:

- 1) Sterilní stříkačkou injikujte pomalu příslušný objem (jak je uvedeno výše) sterilní vody pro injekci (není součástí balení) do injekční lahvičky obsahující lyofilizovaný přípravek Tuznue; proud roztoku směřujte přímo do lyofilizátu.
- 2) Jemným kroužením lahvičkou napomáhejte rekonstituci. NETŘEPAT!

Mírné napětí přípravku během rekonstituce není neobvyklé. Ponechte lahvičku v klidu po dobu přibližně 5 minut. Rekonstituovaný přípravek Tuznue je čirý, bezbarvý až světle žlutý transparentní roztok bez viditelných částic.

Návod k aseptickému ředění rekonstituovaného roztoku

Stanovení objemu roztoku:

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

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

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

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

Z injekční lahvičky se sterilní jehlou a injekční stříkačkou natáhne příslušné množství roztoku a přidá se do infuzního vaku s obsahem 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 na přítomnost částecek nebo změnu barvy.

Nebyly zaznamenány žádné inkompatibility mezi přípravkem Tuznue a vaky z polypropylenu.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpansesteenweg 449
3090 Overijse, Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Tuznue 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

EU/1/24/1864/001

Tuznue 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

EU/1/24/1864/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. září 2024

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/ BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH 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/ BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

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

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Kymos Pharma Services, S.L.
Parc Tecnològic del Vallès, Ronda Can Fatjó,
7B, Cerdanyola del Vallès,
08290 Barcelona, Španělsko

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

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

Tuznue 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.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, dihydrát trehalózy, polysorbát 20

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze intravenózní podání 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.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpansesteenweg 449
3090 Overijse, Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1864/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění 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**

Tuznue 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**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**Krabička****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tuznue 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
trastuzumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 420 mg trastuzumabu. Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrátu 21 mg trastuzumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, dihydrát trehalózy, polysorbát 20

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro intravenózní podání 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.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpansesteenweg 449
3090 Overijse, Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1864/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

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

Tuznue 420 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

Tuznue 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Tuznue 420 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 Tuznue a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Tuznue podán
3. Jak se přípravek Tuznue podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tuznue uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tuznue a k čemu se používá

Přípravek Tuznue 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 Tuznue na HER2 se růst těchto buněk zastavuje a buňky zanikají.

Lékař Vám může předepsat přípravek Tuznue 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. Přípravek Tuznue 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 Tuznue podán

Nepoužívejte přípravek Tuznue, jestliže

- jste alergický(á) na trastuzumab, myší bílkoviny nebo na kteroukoli další složku tohoto

- přípravku (uvedenou v bodě 6).
- máte z důvodu onkologického 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 Tuznue 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. Činnost srdce bude proto kontrolována před zahájením léčby přípravkem Tuznue, v jejím průběhu (každé tři měsíce) a po ukončení léčby (do dvou až pěti let). V případě, že by u Vás došlo k jakýmkoli příznakům srdečního selhání (nedostatečné přečerpávání krve srdcem), může být činnost srdce kontrolována častěji (každých šest až osm týdnů), může být zahájena léčba srdečního selhání nebo může být ukončena léčba přípravkem Tuznue.

Předtím, než Vám bude podán přípravek Tuznue, 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 Tuznue.
- se zadýcháváte, zejména pokud v současné době užíváte taxan. Přípravek Tuznue 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 započatím léčby měli těžké dýchací obtíže, po podání přípravku Tuznue k úmrtí.
- jste kdykoli byl(a) léčen(a) jakoukoli jinou léčbou z důvodu nádorového onemocnění.

V případě, že používáte přípravek Tuznue společně s jiným léčivým přípravkem k léčbě nádorového onemocnění, jako jsou paklitaxel, docetaxel, inhibitor aromatázy, kapecitabin, fluoruracil nebo cisplatina, měl(a) byste si také přečíst příbalové informace těchto přípravků.

Děti a dospívající

Léčba přípravkem Tuznue se u osob do 18 let nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Tuznue

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

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

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 Tuznue a ještě nejméně 7 měsíců po ukončení léčby používejte účinnou antikoncepci.

- Lékař Vám objasní přínos léčby i možná rizika spojená s léčbou přípravkem Tuznue v průběhu těhotenství. Ve vzácných případech došlo u těhotných žen léčených trastuzumabem ke snížení množství (amniotické) tekutiny, která obklopuje dítě v děloze. Tento stav může být škodlivý pro Vaše 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 Tuznue nekojte své dítě, protože přípravek Tuznue se může prostřednictvím mléka dostat k Vašemu dítěti.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

3. Jak se přípravek Tuznue podává

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

Tuznue je podáván infuzí do žíly (intravenózní infuze, “kapačka”). Tato forma přípravku pro intravenózní podání není určena pro podkožní podání a smí být podána pouze jako intravenózní infuze.

První dávka se podává 90 minut a během infuze Vás bude zdravotnický pracovník pečlivě sledovat pro případ, že by se u Vás vyskytly jakékoli nežádoucí účinky (viz bod 2 „Upozornění a opatření”). Pokud budete první dávku dobře snášet, mohou být další dávky podávány po dobu 30 minut. Počet infuzí, které dostanete, závisí na Vaší reakci na léčbu. Lékař Vás s těmito záležitostmi seznámí.

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

Přípravek Tuznue se podává jedenkrát za tři týdny u časného karcinomu prsu, metastazujícího karcinomu prsu a metastazujícího karcinomu žaludku. U metastazujícího karcinomu prsu se přípravek tento přípravek může též podávat jednou týdně.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Tuznue

Nepřestávejte užívat 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 účinkování přípravku.

Může trvat až 7 měsíců, než je tento přípravek úplně vyloučen z těla. Lékař Vám proto může nadále kontrolovat činnost 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 tento přípravek 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 Tuznue 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 vznikajícími v souvislosti s podáním infuze jsou: nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, bolest, zvýšené svalové napětí a třes, bolest hlavy, závrať, potíže s dýcháním, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, poruchy srdečního rytmu (bušení srdce, rychlé stahy srdce nebo nepravidelný tep), otok tváře 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“ léku 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 Vás bude zdravotnický pracovník sledovat. 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 tímto přípravkem, 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 (obal srdce) a poruchy srdečního rytmu. To může vést k příznakům, jako jsou dýchací obtíže (včetně obtíží objevujících se v noci), kašel, zadržování tekutin (otoky) 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 svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených příznaků.

- Syndrom nádorového rozpadu (skupina metabolických komplikací vyskytujících se 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 Tuznue pozorovat jakýkoli z výše uvedených příznaků, navštivte lékaře a informujte ho, že jste byl(a) léčen(a) přípravkem Tuznue.

Velmi časté nežádoucí účinky (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
- závrať
- poruchy nehtů
- snížení tělesné hmotnosti
- nechutenství
- nespavost (insomnie)
- změněné vnímání chuti
- snížení počtu krevních destiček
- tvorba modřin
- necitlivost nebo brnění prstů na rukou a nohou, což se výjimečně může rozšířit do zbytku končetiny
- zčervenání, otok nebo bolest v ústech a/nebo krku
- bolest, otok, zčervenání nebo brnění rukou a/nebo nohou
- dušnost
- bolest hlavy
- kašel
- zvracení
- pocit na zvracení

Časté nežádoucí účinky (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 (šije)
- bolest kostí
- akné
- křeče v dolních končetinách

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

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

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 1000):

- žloutenka
- anafylaktické reakce

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny (frekvence z dostupných údajů nelze určit):

- abnormální srážlivost krve nebo porucha srážlivosti 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 Tuznue 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 v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tuznue uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a na štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Infuzní roztoky je třeba použít ihned po jejich naředění. Nepoužívejte tento přípravek, pokud si před podáním všimnete, že roztok obsahuje jakékoli pevné částice nebo že 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 Tuznue obsahuje

- Léčivou látkou je trastuzumab. Jedna injekční lahvička obsahuje buď:
 - 150 mg trastuzumabu, který je nutno rozředit v 7,2 ml sterilní vody pro injekci, nebo
 - 420 mg trastuzumabu, který je nutno rozředit ve 20,0 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.

Jak přípravek Tuznue vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tuznue je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok, který je dodáván ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou, která obsahuje buď 150 mg, nebo 420 mg trastuzumabu. Prášek je bílý až světle žlutý koláč.

Krabice obsahuje 1 injekční lahvičku s práškem.

Držitel rozhodnutí o registraci

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpansesteenweg 449
3090 Overijse, Belgie

Výrobce

Kymos Pharma Services, S.L.
Parc Tecnològic del Vallès, Ronda Can Fatjó,
7B, Cerdanyola del Vallès,
08290 Barcelona, Španělsko

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

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:

Přípravek Tuznue pro intravenózní podání se dodává ve sterilních, nepyrogeenních injekčních lahvičkách bez konzervačních látek určených k jednorázovému použití.

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

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

Obsah injekční lahvičky přípravku Tuznue rozpuštěný ve vodě pro injekci (není součástí balení) je po rekonstituci stabilní na dobu 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, a nesmí zmraznout.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok a infuzní roztok Tuznue použit okamžitě. Po rekonstituci a ředění nesmí být přípravek uchováván, pokud rekonstituce/ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Pokud není přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Je třeba používat vhodnou aseptickou techniku pro rekonstituci a ředění. Musí se pečlivě zajistit sterilita připravovaných roztoků. Protože léčivý 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. Příprava musí být:

- provedena vyškolenými pracovníky podle pravidel správné praxe, a to zejména v případě aseptické přípravy parenterálních přípravků.
- provedena v laminárním boxu nebo biologicky bezpečném boxu za běžných opatřeních k bezpečnému zacházení s intravenózními přípravky.
- následována odpovídajícím uchováváním připraveného roztoku pro intravenózní infuzi, aby se zajistilo udržení aseptických podmínek.

Během rekonstituce má být s přípravkem Tuznue manipulováno velmi opatrně. Výrazné napětí během rekonstituce nebo třepání s rekonstituovaným roztokem může vést k obtížím se získáním odpovídajícího množství přípravku Tuznue, které lze natáhnout z injekční lahvičky.

Tuznue 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Je třeba používat vhodnou aseptickou techniku. Obsah každé 150mg injekční lahvičky přípravku Tuznue se rekonstituuje se 7,2 ml sterilní vody pro injekci (není součástí balení). Jiné roztoky se k rekonstituci nemají používat. Takto je připraveno 7,4 ml roztoku pro jednotlivou dávku obsahující přibližně 21 mg/ml trastuzumabu s pH přibližně 6,0. Přbytek objemu o 4% zajišťuje, že z každé lahvičky může být natažena deklarovaná dávka 150 mg.

Tuznue 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Je třeba používat vhodnou aseptickou techniku. Obsah každé 420mg injekční lahvičky přípravku Tuznue se rekonstituuje s 20 ml sterilní vody pro injekci (není součástí balení). Jiné roztoky se k rekonstituci nemají používat. Takto je připraveno 21 ml roztoku pro jednotlivou dávku obsahující přibližně 21 mg/ml trastuzumabu s pH přibližně 6,0. Přbytek objemu o 4,8% zajišťuje, že z každé injekční lahvičky může být natažena deklarovaná dávka 420 mg.

Tuznue injekční lahvička		Objem sterilní vody pro injekci		Konečná koncentrace
150mg injekční lahvička	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420mg injekční lahvička	+	20 ml	=	21 mg/ml

Návod k rekonstituci:

- 1) Sterilní stříkačkou injikujte pomalu příslušný objem (uvedený výše) sterilní vody pro injekci (není součástí balení) do injekční lahvičky obsahující lyofilizovaný přípravek Tuznue; proud roztoku směřujte přímo do lyofilizovaného koláče.
- 2) Jemným kroužením s lahvičkou napomáhejte rekonstituci. NETŘEPAT!

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

Návod k aseptickému ředění rekonstituovaného roztoku:

Stanovení objemu roztoku:

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

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

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

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

Z injekční lahvičky se sterilní jehlou a injekční stříkačkou natáhne příslušné množství roztoku a přidá se do infuzního vaku z polypropylenu s obsahem 250 ml 0,9% roztoku chloridu sodného.

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. Jakmile je infuze připravena, má být ihned podána. Pokud je infuze asepticky zředěna, lze ji uchovat po dobu 24 hodin při teplotě nepřesahující 30 °C.