

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

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ontruzant 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje trastuzumabum 150 mg, humanizované IgG1 monoklonální protilátky produkované suspenzí kulturou savčích buněk (z ovarí čínského křečička) a purifikované pomocí několika chromatografických stupňů, včetně specifického procesu inaktivace a odstranění virů.

Ontruzant 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje trastuzumabum 420 mg, humanizované IgG1 monoklonální protilátky produkované suspenzí kulturou savčích buněk (z ovarí čínského křečička) a purifikované pomocí několika chromatografických stupňů, včetně specifického procesu inaktivace a odstranění virů.

Rekonstituovaný roztok přípravku Ontruzant obsahuje trastuzumabum 21 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až světle žlutý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prsu

Metastazující karcinom prsu

Přípravek Ontruzant je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu (*metastatic breast cancer – MBC*):

- v monoterapii k léčbě pacientů, kteří byli kvůli metastazujícímu nádorovému onemocnění již léčeni nejméně 2 chemoterapeutickými režimy. Předchozí chemoterapie přitom musela zahrnovat antracyklin a taxan, s výjimkou pacientů, pro které jsou tyto látky nevhodné. U pacientů s pozitivním testem na hormonální receptory musela též selhat předchozí hormonální léčba, s výjimkou pacientů, pro které je hormonální léčba nevhodná.

- 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 MBC s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem.

Časný karcinom prsu

Přípravek Ontruzant je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním časným karcinomem prsu (*early breast cancer* – EBC):

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

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

Metastazující karcinom žaludku

Přípravek Ontruzant v kombinaci s kapecitabinem nebo fluoruracilem a cisplatinou je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastroesofageálního spojení, kterým doposud nebyly podávány protinádorové přípravky k léčbě metastazujícího onemocnění.

Přípravek Ontruzant má být podáván pouze pacientům s metastazujícím karcinomem žaludku (*metastatic gastric cancer* – MGC), jejichž nádory mají zvýšenou expresi HER2 definovanou imunohistochemií jako IHC 2+ a potvrzenou pozitivním výsledkem hybridizace *in situ* s impregnací stříbrem (SISH) nebo fluorescenční hybridizací *in situ* (FISH) nebo výsledkem IHC 3+. Je třeba použít přesné a validované analytické metody (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Přípravek Ontruzant pro intravenózní podání není určený k subkutánnímu podání a smí být podán pouze intravenózní infuzí.

Aby nedošlo k záměně, je důležité zkontrolovat štítky injekčních lahviček a ujistit se, že připravovaný a podávaný léčivý přípravek je přípravek Ontruzant (trastuzumab) a nikoliv trastuzumab emtansin.

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 Ontruzant je 4 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka přípravku Ontruzant je 2 mg/kg tělesné hmotnosti 1x za týden, 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 (dávkování viz souhrn údajů o přípravku (SmPC) pro paklitaxel nebo docetaxel) a okamžitě po každé následné dávce trastuzumabu, pokud byla předchozí dávka trastuzumabu dobře tolerována.

Podávání v kombinaci s inhibítorem aromatázy

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

Časný karcinom prsu

Třítýdenní a týdenní režim

V třítýdenním režimu je doporučena úvodní nasycovací dávka přípravku Ontruzant 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka přípravku Ontruzant 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 obsahující doxorubicin a cyklofosamid.

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 MBC nebo s MGC mají být léčeni přípravkem Ontruzant do progresse onemocnění. Pacienti s EBC mají být léčeni přípravkem Ontruzant po dobu 1 roku nebo do rekurence onemocnění, pokud k rekurenci dojde dříve. U EBC není doporučeno prodloužení léčby po dobu delší než 1 rok (viz bod 5.1).

Snížení dávky

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

Pokud procento ejekční frakce levé komory (*left ventricular ejection fraction* – LVEF) poklesne o ≥ 10 procentních bodů od vstupního vyšetření A pod hodnotu 50 %, léčba má být pozastavena a vyšetření LVEF má být opakováno v průběhu přibližně 3 týdnů. Pokud nedojde ke zlepšení LVEF nebo pokud hodnoty dále klesají nebo pokud se objeví příznaky kongestivního srdečního selhávání (*congestive heart failure* – CHF), je nutné důrazně zvážit ukončení léčby přípravkem Ontruzant, pokud u konkrétního pacienta přínos léčby nepřevažuje rizika. Všichni takoví pacienti mají být odesláni ke kardiologovi a dále sledováni.

Vynechání dávky

Jestliže pacient vynechal dávku přípravku Ontruzant 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 Ontruzant a od vynechané dávky uplyne více než jeden týden, má být podána co nejdříve znovu nasycovací dávka přípravku Ontruzant (4 mg/kg v týdenním režimu, 8 mg/kg v třítýdenním režimu) přibližně po dobu 90 minut. Následující udržovací dávky přípravku Ontruzant (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 prováděny. Populační farmakokinetické analýzy neprokázaly vliv věku a poruchy funkce ledvin na zpracování trastuzumabu v těle.

Pediatrická populace

Použití přípravku Ontruzant u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Ontruzant je určen k intravenóznímu podání. Nasycovací dávka se má podávat formou intravenózní infuze trvající 90 minut. Je zakázáno podávat jako intravenózní injekci nebo bolus. Intravenózní infuze přípravku Ontruzant musí být podávána zdravotníky, kteří mají prostředky k řešení anafylaxe a musí být dostupné záchranné vybavení. Pacienti musí být sledováni alespoň šest hodin po zahájení první infuze a dvě hodiny po zahájení následných infuzí s ohledem na možnost vzniku horečky, zimnice nebo dalších příznaků spojených s podáváním infuze (viz body 4.4 a 4.8). Přerušování nebo zpomalení 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 Ontruzant pro intravenózní podání před jeho podáním je uveden v bode 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. Stanovení HER2 musí být provedeno ve specializované laboratoři při zajištění dostatečné validace testovacích postupů (viz bod 5.1).

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

Kardiální dysfunkce

Obecné faktory

Pacienti léčení trastuzumabem mají vyšší riziko vzniku 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 obsahující antracykliny (doxorubicin nebo epirubicin). Jednalo se o srdeční selhávání středního až těžkého stupně, 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. hypertenzí, dokumentovaným onemocněním věnčitých tepen, kongestivním srdečním selháváním, LVEF < 55 %, vyšším věkem.

U pacientů, u kterých je léčba trastuzumabem 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 (*multigated acquisition*) záznam nebo magnetickou rezonanci. Monitorování může napomoci identifikovat pacienty, u kterých dojde ke vzniku kardiální dysfunkce. Kardiologické vyšetření stejné jako před zahájením léčby má být opakováno každé 3 měsíce v průběhu léčby a každých 6 měsíců po ukončení léčby po dobu 24 měsíců od posledního podání trastuzumabu. Před zahájením léčby trastuzumabem je třeba pečlivě zhodnotit poměr rizika ku přínosu léčby.

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

U pacientů, u kterých jsou po vstupním skriningovém vyšetření zjištěny kardiovaskulární problémy, má být zváženo 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 využít 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 přínos trastuzumabu.

Bezpečnost pokračujícího nebo obnoveného podávání trastuzumabu u pacientů se vzniklou kardiální dysfunkcí nebyla prospektivně hodnocena. Pokud procento LVEF poklesne o ≥ 10 procentních bodů od vstupního vyšetření A 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 dojde ke vzniku příznaků CHF, je nutné důrazně zvážit ukončení léčby trastuzumabem, pokud u konkrétního pacienta přínos léčby nepřevažuje rizika. Všichni takoví pacienti mají být odesláni ke kardiologovi a dále sledováni.

Pokud během léčby trastuzumabem dojde k symptomatickému srdečnímu selhávání, má být léčeno standardní léčbou CHF. U většiny pacientů u kterých v pivotních klinických studiích došlo k CHF nebo asymptomatické kardiální dysfunkci, došlo ke zlepšení při standardní léčbě CHF zahrnující

inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (*angiotensin-converting enzyme* – ACE) nebo blokátor receptoru angiotensinu (*angiotensin receptor blocker* – ARB) a beta-blokátor. Většina pacientů s kardiálními příznaky a známkami klinické prospěšnosti léčby trastuzumabem pokračovala v léčbě bez dalších klinických kardiálních příhod.

Metastazující karcinom prsu

Při léčbě MBC nemají být souběžně podávány trastuzumab a antracykliny.

U pacientů s MBC kteří byli dříve léčeni antracykliny, existuje při léčbě trastuzumabem rovněž riziko kardiální dysfunkce, toto riziko je však nižší než při souběžném podávání trastuzumabu a antracyklinů.

Časný karcinom prsu

U pacientů s EBC má být kardiologické vyšetření, stejné jako před zahájením léčby, opakováno během léčby každé 3 měsíce a po jejím ukončení každých 6 měsíců po dobu 24 měsíců od posledního podání trastuzumabu. U pacientů léčených režimem chemoterapie s obsahem antracyklinů je doporučeno další monitorování, a to ročně až po dobu 5 let od posledního podání trastuzumabu nebo déle, pokud je pozorován trvalý pokles LVEF.

Pacienti s anamnézou infarktu myokardu (*myocardial infarction* – MI), s anginou pectoris vyžadující léčbu, dřívějším nebo stávajícím CHF (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 účast ve studii možná) nebo s perikardiálním výpotkem ovlivňujícím hemodynamiku, byli vyloučeni z pivotních studií s trastuzumabem v adjuvantním nebo neoadjuvantním podání pacientům s EBC. Léčba trastuzumabem proto nemůže být u takových pacientů doporučena.

Adjuvantní léčba

Při adjuvantní léčbě nemají být souběžně podávány trastuzumab a antracykliny.

U pacientů s EBC byl pozorován nárůst incidence symptomatických a asymptomatických kardiálních příhod, pokud byl trastuzumab podáván po chemoterapeutickém režimu s obsahem antracyklinu ve srovnání s režimem bez antracyklinu zahrnující docetaxel a karboplatinu, a byl výraznější, pokud byl trastuzumab podáván souběžně s taxany než při sekvenčním podání po taxanech. Většina symptomatických kardiálních příhod se objevila během prvních 18 měsíců, a to bez ohledu na použitý režim. V jedné ze 3 provedených pivotních studií, v níž byla k dispozici data při mediánu sledování 5,5 roku (BCIRG006), byl pozorován kontinuální vzestup kumulativního výskytu symptomatických kardiálních příhod nebo poklesu LVEF 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 skupinách (antracyklin s cyklofosfamidem následované taxanem a taxan, karboplatina a trastuzumab).

Rizikové faktory kardiálních příhod identifikované ve čtyřech velkých adjuvantních studiích zahrnovaly vyšší věk (>50 let), nízkou vstupní hodnotu LVEF (<55 %) před zahájením nebo po zahájení léčby paklitaxelem, klesající hodnotu LVEF o 10–15 bodů, a předchozí nebo souběžně 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 (*body mass index* – BMI) > 25 kg/m².

Neoadjuvantní a adjuvantní léčba

U pacientů s EBC vhodným pro neoadjuvantní a adjuvantní léčbu má být trastuzumab podáván souběžně s antracykliny jen u pacientů bez předchozí léčby chemoterapií a jen s režimy

s nízkou dávkou antracyklinu, tj. maximální kumulativní dávkou doxorubicinu 180 mg/m² nebo epirubicinu 360 mg/m².

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

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

V pivotní 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 ve skupině léčené trastuzumabem byla 1,7 %.

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

Reakce spojené s infuzí a hypersenzitivní reakce

Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky spojené s infuzí trastuzumabu, které zahrnovaly dyspnoe, hypotenzi, sípot, hypertenzi, bronchospazmus, supraventrikulární tachyarytmii, sníženou saturaci kyslíkem, anafylaxi, respirační tíseň, kopřivku a angioedém (viz bod 4.8). Ke snížení rizika vzniku těchto příhod může být použita 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 pozorované 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 byly těmto pacientům následně podány další infuze trastuzumabu. Závažné reakce byly úspěšně potlačeny podpůrnou léčbou zahrnující kyslík, beta-agonisty a kortikosteroidy. Ve vzácných případech byly tyto reakce spojeny s klinickým průběhem končícím úmrtím pacienta. U pacientů trpících klidovou dyspnoe v důsledku komplikací pokročilého nádorového onemocnění a doprovodných onemocnění může být zvýšené riziko úmrtí v souvislosti s reakcemi spojenými s infuzí. Z tohoto důvodu nesmějí být tito pacienti trastuzumabem léčeni (viz bod 4.3).

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

Plicní příhody

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

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „ bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné oficiální studie lékových interakcí. Nebyly pozorovány klinicky významné interakce mezi trastuzumabem a léky souběžně podávanými v klinických studiích.

Vliv trastuzumabu na farmakokinetiku jiných cytostatik

Farmakokinetické údaje ze studií BO15935 a M77004 u žen s HER2-pozitivním MBC naznačily, že expozice paklitaxelu a doxorubicinu (a jejich hlavních metabolitům 6- α hydroxyl-paklitaxelu (POH) a doxorubicinolu (DOL)) nebyly ovlivněny přítomností trastuzumabu (8 mg/kg nebo 4 mg/kg intravenózní infuze v nasycovací dávce, následně infuze 6 mg/kg každé 3 týdny nebo 2 mg/kg jednou týdně).

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

Údaje z jednoskupinové studie JP16003 s trastuzumabem (nasycovací dávka 4 mg/kg intravenózní infuzí a dále infuze 2 mg/kg jednou týdně) a docetaxelem (60 mg/m² intravenózní infuzí) u japonských žen s HER2-pozitivním MBC naznačily, že souběžné podávání trastuzumabu nemělo žádný vliv na farmakokinetiku docetaxelu při jednorázovém podání. Studie JP19959 byla podstudii studie BO18255 (ToGA) provedené u japonských mužů a žen s pokročilým karcinomem žaludku za účelem zhodnocení farmakokinetiky kapecitabinu a cisplatinu při použití s trastuzumabem nebo bez trastuzumabu. Výsledky této podstudie naznačily, že expozice biologicky aktivním metabolitům kapecitabinu (např. 5-FU) nebyla ovlivněna souběžně podávanou cisplatinou nebo souběžně podávanou cisplatinou a 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 ani souběžně podávaným kapecitabinem a 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 jednou týdně intravenózní infuzí) a pozorovaných koncentrací v séru japonských žen s HER2-pozitivním MBC (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 pacienti léčeni souběžně trastuzumabem a paklitaxelem, a ze dvou studií fáze II, v nichž byl trastuzumab podáván v monoterapii (WO16229 a MO16982) provedených u žen s HER2-MBC, 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 MBC léčeny souběžně trastuzumabem, paklitaxelem a doxorubicinem, s farmakokinetickými údaji trastuzumabu ze studií, ve kterých byl trastuzumab podáván samostatně (H0649g) nebo v kombinaci s antracyklinem a cyklofosfamidem nebo paklitaxelem (H0648g), naznačila, že doxorubicin a paklitaxel nemají žádný vliv na farmakokinetiku trastuzumabu.

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby během léčby trastuzumabem a 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 25× vyšší než týdenní udržovací dávka trastuzumabu pro intravenózní podání 2 mg/kg u lidí, 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 lidí, měl by být trastuzumab podáván v době těhotenství, pouze pokud potenciální prospěšnost léčby pro matku převáží potenciální riziko pro plod.

Po uvedení přípravku na trh byly u těhotných žen používajících trastuzumab zaznamenány případy výskytu poruchy fetálního růstu a/nebo funkcí ledvin ve spojení s oligohydramniem, v některých případech provázené s hypoplasíí plic plodu neslučitelnou se životem. Ženy, které otěhotní, mají být informovány o možném poškození plodu. Pokud je trastuzumabem léčena těhotná žena nebo pokud pacientka otěhotní v průběhu léčby trastuzumabem nebo v následujících 7 měsících po poslední dávce trastuzumabu, měla by být pečlivě sledována multidisciplinárním týmem.

Kojení

Studie prováděné u kojících samic makaka jávského, kterým byly podávány dávky až 25× vyšší než týdenní udržovací dávka trastuzumabu pro intravenózní podání 2 mg/kg u lidí, prokázaly, že trastuzumab je vylučován do mléka. Přítomnost trastuzumabu v séru opičích mláďat nebyla spojena s žádnými nežádoucími účinky na jejich růst nebo vývoj od narození do 1 měsíce věku. Není známo, zda se trastuzumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že lidský IgG1 je vylučován do mateřského mléka a potenciál pro poškození kojence není znám, nemají ženy v průběhu léčby trastuzumabem a ještě 7 měsíců po poslední dávce kojít.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ontruzant má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8). Během léčby přípravkem Ontruzant se může vyskytnout závrať a spavost (viz bod 4.8). Pacientům s příznaky spojenými s podáváním infuzí (viz bod 4.4) má 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 přípravku Ontruzant patří kardiální dysfunkce, reakce související s infuzí, hematologická toxicita (zejména neutropenie), infekce a plicní nežádoucí účinky.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

V tabulce 1 níže jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly hlášeny při použití trastuzumabu pro intravenózní podání samotného nebo v kombinaci s chemoterapií v pivotních klinických studiích a v rámci sledování po uvedení na trh.

Všechny uvedené termíny jsou zařazeny dle nejvyššího 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 trastuzumabem pro intravenózní podání v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií v pivotních klinických studiích (n = 8 368) a v rámci sledování po uvedení na trh

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
	Rinitida	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
	Anemie	Velmi časté
	Neutropenie	Velmi časté
	Pokles počtu leukocytů/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 Třes	Velmi časté
	Závrať	Velmi časté
	Bolest hlavy	Velmi časté
	Parestézie	Velmi časté
	Dysgeuzie	Velmi časté
	Periferní neuropatie	Časté

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
	Hypertonie	Časté
	Somnolence	Časté
Poruchy oka	Konjunktivitida	Velmi časté
	Zvýšené slzení	Velmi časté
	Suché oko	Časté
	Edém papily	Není známo
	Retinální krvácení	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Hluchota	Méně časté
Srdeční poruchy	¹ Pokles krevního tlaku	Velmi časté
	¹ Vzestup krevního tlaku	Velmi časté
	¹ Nepravidelný srdeční rytmus	Velmi časté
	¹ Srdeční flutter	Velmi časté
	Pokles ejekční frakce*	Velmi časté
	⁺ Srdeční selhávání (kongestivní)	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	⁺ Dyspnoe	Velmi časté
	Kašel	Velmi časté
	Epistaxe	Velmi časté
	Rinorea	Velmi časté
	⁺ Pneumonie	Časté
	Astma	Časté
	Plicní porucha	Časté
	⁺ Pleurální výpotek	Časté
	⁺ ¹ Sípání	Méně časté
	Pneumonitida	Méně časté
	⁺ Plicní fibróza	Není známo
	⁺ Respirační tíseň	Není známo
	⁺ Respirační selhávání	Není známo
	⁺ Infiltrace plic	Není známo
	⁺ Akutní plicní edém	Není známo
	⁺ Syndrom akutní respirační tísně	Není známo
	⁺ Bronchospasmus	Není známo
	⁺ Hypoxie	Není známo
	⁺ Pokles saturace kyslíku	Není známo
	Laryngeální edém	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 rtu	Velmi časté
	Bolest břicha	Velmi časté
	Dyspepsie	Velmi časté
	Zácpa	Velmi časté
	Stomatitida	Velmi časté

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
	Hemoroidy	Časté
	Sucho v ústech	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatoceulární poškození	Časté
	Hepatitis	Časté
	Palpační citlivost jater	Časté
	Ikterus	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 erythrodysestezie	Velmi časté
	Akné	Časté
	Suchá kůže	Časté
	Ekchymóza	Časté
	Hyperhydróza	Časté
	Makulopapulózní vyrážka	Časté
	Pruritus	Časté
	Lámání nehtů	Časté
	Dermatitida	Časté
	Kopřivka	Méně časté
	Angioedém	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	Velmi časté
	¹ Ttuhost svalů	Velmi časté
	Myalgie	Velmi časté
	Artritida	Časté
	Bolest zad	Časté
	Bolest kostí	Časté
	Svalové spasmy	Časté
	Bolest krku	Časté
	Bolest v končetině	Časté
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha ledvin	Časté
	Membranózní glomerulonefritida	Není známo
	Glomerulonefropatie	Není známo
	Selhávání ledvin	Není známo
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím	Oligohydramnion	Není známo
	Hypoplazie ledviny	Není známo
	Hypoplazie plic	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Zánět prsu/mastitida	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Velmi časté
	Bolest na hrudi	Velmi časté
	Zimnice	Velmi časté
	Únava	Velmi časté
	Příznaky podobné chřipce	Velmi časté
	Reakce související s chřipkou	Velmi časté
	Bolest	Velmi časté
	Horečka	Velmi časté
	Zánět sliznic	Velmi časté
	Periferní edém	Velmi časté
	Malátnost	Časté
	Edém	Časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Kontuze	Časté

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

¹ Označení nežádoucích účinků, které jsou hlášeny zpravidla v souvislosti s reakcí na infuzi. Specifická incidence vyjádřená v procentech těchto příhod není známa.

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kardiální dysfunkce

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

Ve 3 pivotních klinických studiích s adjuvantní léčbou trastuzumabem podávaným v kombinaci s chemoterapií byla incidence kardiální dysfunkce stupně 3/4 (konkrétně symptomatického kongestivního srdečního selhávání) 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 %). Četnost byla 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 srdeční selhávání stupně III–IV dle klasifikace NYHA pozorováno u 0,6 % pacientů ve skupině s léčbou trvající 1 rok při mediánu sledování 12 měsíců. Ve studii BO16348, po mediánu sledování 8 let, byla incidence závažného CHF stupně III – IV dle klasifikace NYHA) ve skupině s léčbou trastuzumabem trvající jeden rok 0,8 % a četnost mírné symptomatické a asymptomatické dysfunkce levé komory byla 4,6 %.

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

V pivotních studiích s trastuzumabem pro intravenózní podání 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 byla četnost výskytu 6 % až 9 %. Nejvyšší četnost kardiálních dysfunkcí byla pozorována při souběžné léčbě trastuzumabem podávaným s antracyklinem/cyklofosfamidem (27 %) a byla významně vyšší než při léčbě samotným antracyklinem/cyklofosfamidem (7 % až 10 %). V následné studii s prospektivním sledováním kardiálních funkcí byla incidence symptomatického CHF 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 CHF.

Reakce na infuzi, reakce podobné alergii a hypersenzitivita

Odhaduje se, že asi 40 % pacientů léčených trastuzumabem bude mít nějakou formu reakce na infuzi. Tyto reakce však mají většinou mírnou až střední 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, dyspnoe, hypotenzi, sípot, bronchospasmus, tachykardii, sníženou saturaci kyslíkem, respirační insuficienci, vyrážku, nauzeu, zvracení a bolest hlavy (viz bod 4.4). Četnost těchto reakcí byla ve všech stupních mezi studii různá v závislosti na indikaci, způsobu sběru dat a na tom, zda byl trastuzumab podáván souběžně s chemoterapií nebo samostatně.

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

V ojedinělých případech byly pozorovány anafylaktoidní reakce.

Hematotoxicita

Febrilní neutropenie, leukopenie, anemie, 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

V souvislosti s použitím trastuzumabu se vyskytují těžké plicní nežádoucí reakce a byly spojeny s případy úmrtí pacienta. Patří k nim, mimo jiné, plicní infiltráty, syndrom akutní respirační tísně, pneumonie, pneumonitida, pleurální výpotek, respirační tíseň, akutní edém plic a respirační insuficience (viz bod 4.4).

Podrobnosti o opatřeních k minimalizaci rizik, která odpovídají Plánu řízení rizik EU, jsou uvedeny v bodu Zvláštní upozornění a opatření 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 trastuzumabem pro intravenózní podání. Po zahájení léčby trastuzumabem pro intravenózní podání byly neutralizující protilátky proti trastuzumabu zjištěny ve vzorcích u 2 ze 30 pacientů v rameni s trastuzumabem pro intravenózní podání.

Klinický význam těchto protilátek není znám. Přítomnost protilátek proti trastuzumabu neměla žádný vliv na farmakokinetiku, účinnost (hodnoceno dle úplné patologické odpovědi [pCR]) a dobu přežití bez události [EFS]) a bezpečnost stanovenou výskytem nežádoucích účinků spojených s podáním trastuzumabu pro intravenózní podání.

Data o imunogenitě trastuzumabu u adenokarcinomu 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 nebyly získány žádné zkušenosti s předávkováním. V klinických studiích s trastuzumabem v monoterapii nebyla podávána vyšší jednotlivá dávka než 10 mg/kg; udržovací dávka 10 mg/kg každé tři týdny následně po 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: L01XC03

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

Trastuzumab je rekombinantní humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka proti receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor (*human epidermal growth factor receptor 2* – HER2). Zvýšená exprese (overexpres) HER2 je pozorována u 20 – 30 % primárních karcinomů prsu. Studie hodnotící četnost pozitivitu HER2 u karcinomu žaludku za použití imunohistochemie (IHC) a fluorescenční hybridizace *in situ* (FISH) nebo chromogenní hybridizace *in situ* (CISH) ukázaly na širokou variabilitu pozitivitu HER2 s rozmezím 6,8 % až 34,0 % pro IHC a 7,1 % až 42,6 % pro FISH. Studie naznačují, že pacienti s nádory prsu se zvýšenou expresí HER2 mají kratší dobu přežívání bez známk choroby 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 signalizace HER2 nezávislé na ligandu 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 buňkami zprostředkované cytotoxicity závislé na protilátce (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). *In vitro* byla ADCC zprostředkovaná trastuzumabem 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 určena imunohistochemickým vyšetřením (IHC) fixovaných nádorových bloků (viz bod 4.4). Amplifikace genu HER2 může být zjištěna za pomoci fluorescenční hybridizace *in situ* (FISH) nebo luminiscenční hybridizací *in situ* (CISH) při použití fixovaných bloků 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 nález
3+	Silné barvení na celé membráně u >10 % nádorových buněk.	Pozitivní

Stanovení metodou FISH je obecně považováno za pozitivní, pokud poměr počtu kopií genu HER2 v jedné nádorové buňce k počtu kopií chromozomu 17 je větší nebo roven 2 nebo pokud jsou nalezeny více než 4 kopie genu HER2 v jedné transformované 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 positivity HER2 a interpretaci jejich výsledků najdete v příbalových informacích validovaných FISH a CISH metod. Uplatnit se mohou rovněž oficiální doporučení k testování HER2.

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

Detekce zvýšené exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 u karcinomu žaludku

K detekci zvýšené exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 má být použita pouze přesná a validovaná metoda. Jako primární modalita se doporučuje IHC a v případech, kdy je požadován rovněž stav amplifikace genu HER2, je nutné použít metodu hybridizace *in situ* 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. Pro provádění testu a interpretaci výsledků mají být použity úplné instrukce poskytované s použitým testem HER2.

Ve studii ToGA (BO18255) byli jako HER2-pozitivní definováni pacienti s IHC3+ nebo FISH-pozitivitou nádoru. Tito pacienti byli zařazeni do studie. Dle výsledků studie byl přínos léčby většinou omezen na pacienty s nejvyšší úrovní zvýšené exprese proteinu HER2, která je definována jako skóre 3+ při vyšetření metodou IHC nebo jako skóre 2+ při vyšetření metodou IHC při pozitivním výsledku FISH vyšetření.

Ve srovnávací studii (studie D008548) byl pozorován u metod SISH a FISH, používaných 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). Amplifikace genu HER2 má být zjištěna hybridizací *in situ* 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	Biopsický 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 ≥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 ≥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 ≥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 pacientů s MBC, kteří měli 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 pacientů, kterým dosud nebyla podávána chemoterapie k léčbě metastazujícího onemocnění. Pacienti, kteří byli dříve léčeni režimem chemoterapie s obsahem antracyklinu v adjuvantním podání, byli léčeni 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 % pacientů dříve podstoupilo adjuvantní chemoterapii s antracyklinem. Pacienti byli léčeni trastuzumabem do progresse onemocnění.

Účinnost trastuzumabu v kombinaci s paklitaxelem u pacientů kteří dříve nepodstoupili adjuvantní léčbu s obsahem antracyklinu, 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 pacientů do pivotních studií s trastuzumabem v monoterapii nebo s trastuzumabem a paklitaxelem byla zvýšená exprese HER2, která byla zjištěna pomocí imunohistochemického barvení k detekci HER2 ve fixovaném materiálu z karcinomové tkáně prsu za použití myších monoklonálních protilátek CB11 a 4D5. Tkáň byla fixována formalinem nebo Boinovým fixativem. Tyto testy pro klinickou studii byly provedeny v centrální laboratoři a k jejich hodnocení byla použita stupnice 0 až 3+. Pacienti s barvením klasifikovaným jako 2+ nebo 3+ byli zařazení do studie, při barvení 0 nebo 1+ byly vyřazení. Více než 70 % zařazených pacientů vykazovalo zvýšenou expresi 3+. Data naznačují, že léčebný benefit byl větší u pacientů s vyšší úrovní zvýšené exprese HER2 (3+).

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

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 a paklitaxel ² n=68	Paklitaxel ² n=77	Trastuzumab a docetaxel ³ n=92	Docetaxel ³ n=94
Četnost odpovědi (95% interval spolehlivosti)	18 % (13–25)	49 % (36–61)	17 % (9–27)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
Medián doby trvání odpovědi (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	9,1 (5,6–10,3)	8,3 (7,3–8,8)	4,6 (3,7–7,4)	11,7 (9,3–15,0)	5,7 (4,6–7,6)
Medián doby do progrese (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" = všichni léčeni pacienti), výsledky po 24 měsících

Léčba kombinací trastuzumabu a anastrozolu

Trastuzumab v kombinaci s anastrozolem byly studovány pro použití v první linii léčby postmenopauzálních patientek s MBC prsu se zvýšenou expresí HER2 a pozitivitou hormonálních receptorů (t. j. estrogenního receptoru [ER] a/nebo progesteronového receptoru [PR]). Doba přežití bez progrese byla ve skupině s trastuzumabem a anastrozolem zdvojnásobena ve srovnání s anastrozolem (4,8 měsíce versus 2,4 měsíce). Z ostatních parametrů bylo zlepšení ve skupině kombinované léčby dosaženo u četnosti odpovědi (16,5 % versus 6,7 %), četnosti klinické prospěšnosti (42,7 % versus 27,9 %), doby do progrese (4,8 měsíce versus 2,4 měsíce). Nebyl zaznamenán rozdíl mezi oběma skupinami pro dobu do dosažení odpovědi a dobu trvání odpovědi. Medián celkového přežití byl u patientek ve skupině kombinované léčby o 4,6 měsíce delší. Tento rozdíl nebyl statisticky významný, ve skupině se samotným anastrozolem však více než polovina patientek po progresi onemocnění přešla na léčbu režimem obsahujícím trastuzumab.

Trítýdenní dávkování při metastazujícím karcinomu prsu

V tabulce 5 jsou shrnuty výsledky účinnosti získané z nesrovnávacích 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 a paklitaxel ³ n=32	Trastuzumab a docetaxel ⁴ n=110
Četnost odpovědí (95% interval spolehlivost)	24 % (15–35)	27 % (14–43)	59 % (41–76)	73 % (63–81)
Medián doby trvání odpovědi (měsíce) (rozmezí)	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 progrese (měsíce) (95% interval spolehlivost)	3,4 (2,8–4,1)	7,7 (4,2–8,3)	12,2 (6,2–ne)	13,6 (11–16)
Medián přežití (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	ne	ne	ne	47,3 (32–ne)

"ne" označuje, že tento časový údaj nemohl být vyhodnocen nebo dosud nebyl dosažen.

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

Místa progrese onemocnění

U pacientů léčených kombinací trastuzumabu a paklitaxelu byla významně snížena frekvence progresí v játrech ve srovnání se samotným paklitaxelem (21,8 % versus 45,7 %; $p=0,004$). Více pacientů 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 EBC po chirurgickém zákroku, obvyklé chemoterapii a radioterapii (pokud byla relevantní). Bylo rovněž provedeno srovnání jednoleté léčby trastuzumabem a dvouleté 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 významu kombinace trastuzumabu a paklitaxelu po AC chemoterapii (obsahující doxorubicin a cyklofosfamid). Ve studii NCCTG N9831 bylo kromě toho hodnoceno sekvenční podání trastuzumabu po AC chemoterapii, následně paklitaxel (AC→P) u pacientů s časným HER2-pozitivním EBC po chirurgickém zákroku.
- Cílem studie BCIRG 006 bylo zhodnocení trastuzumabu buď v kombinaci s docetaxelem po předchozí AC chemoterapii nebo v kombinaci s docetaxelem a karboplatinou u pacientů s HER2-pozitivním EBC po chirurgickém zákroku.

Studie HERA (*HERceptin Adjuvant*) byla omezena na operabilní, primární, invazivní adenokarcinom prsu s pozitivními nebo negativními axilárními uzlinami při velikosti nádoru nejméně 1 cm v průměru.

Ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 byly zařazeny pacientky s EBC definovaným jako operabilní karcinom prsu s vysokým rizikem, to je 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 HER2-pozitivní EBC definován buď pozitivitou uzlin, nebo negativitou uzlin, s vysokým rizikem u pacientek bez postižení uzlin (pN0) a nejméně jedním z následujících faktorů: nádor větší než 2 cm, negativní estrogenní a progesteronový receptor, histologický a/nebo jaderný stupeň 2–3 nebo věk < 35 let.

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

Tabulka 6: Výsledky účinnosti ve studii BO16348

Parametr	Medián sledování 12 měsíců*		Medián sledování 8 let*	
	Sledování n=1 693	Trastuzumab 1 rok n=1 693	Sledování n=1 697***	Trastuzumab 1 rok n=1 702***
Přežití bez nemoci				
- Počet pacientů s příhodou	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Počet pacientů bez příhody	1 474 (87,1 %)	1 566 (92,5 %)	1 127 (66,4 %)	1 231 (72,3 %)
p-hodnota versus sledování	< 0,0001		< 0,0001	
Poměr rizik versus sledování	0,54		0,76	
Přežití bez rekurence				
- Počet pacientů s příhodou	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Počet pacientů bez příhody	1 485 (87,7 %)	1 580 (93,3 %)	1 191 (70,2 %)	1 303 (76,6 %)
p-hodnota versus sledování	< 0,0001		< 0,0001	
Poměr rizik versus sledování	0,51		0,73	
Přežití bez výskytu metastáz				
- Počet pacientů s příhodou	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Počet pacientů bez příhody	1 508 (89,1 %)	1 594 (94,6 %)	1 209 (71,2 %)	1 303 (76,6 %)
p-hodnota versus sledování	< 0,0001		< 0,0001	
Poměr rizik versus sledování	0,50		0,76	
Celkové přežití (úmrtí)				
- Počet pacientů s příhodou	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Počet pacientů bez příhody	1 653 (97,6 %)	1 662 (98,2 %)	1 347 (79,4 %)	1 424 (83,7 %)
p-hodnota versus sledování	0,24		0,0005	
Poměr rizik versus sledování	0,75		0,76	

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

**Konečná analýza (zahrnující přechod na trastuzumab u 52 % pacientů ve skupině sledování)

***Neshoda v celkovém počtu zařazených pacientů vzhledem k malému počtu pacientů zařazených až po uzavření údajů do analýzy při mediánu sledování 12 měsíců

Při průběžné analýze porovnávající 1 rok léčby trastuzumabem oproti sledování překročily výsledky účinnosti předem stanovenou hranici statistické významnosti. Po mediánu sledování 12 měsíců byl poměr rizik (*hazard ratio* – HR) pro přežití bez nemoci (*disease free survival* – DFS) 0,54 (95% interval spolehlivosti 0,44–0,67), což vyjadřuje absolutní prospěšnost léčby ve smyslu dvouletého přežití bez příznaků choroby, přičemž zjištěný rozdíl 7,6 procentuálních 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% redukci rizika ve srovnání se samotným sledováním (poměr rizik 0,76, 95% interval spolehlivosti 0,67–0,86). To se promítá do absolutní prospěšnosti ve smyslu osmiletého přežití bez nemoci, přičemž rozdíl 6,4 procentních bodů svědčí ve prospěch roční léčby trastuzumabem.

Tato konečná analýza neprokázala, že by prodloužení léčby trastuzumabem na dva roky dále zlepšilo výsledky ve srovnání s roční léčbou [poměr rizik pro přežití bez nemoci při hodnocení všech zařazených pacientů (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 při léčbě trvající 2 roky (8,1 % versus 4,6 % ve skupině s roční léčbou). Ve skupině s dvouletou léčbou byla u vyššího počtu pacientů zaznamenána alespoň jedna nežádoucí příhoda stupně 3 nebo 4 (20,4 %) než při jednoleté léčbě (16,3 %).

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

Doxorubicin a cyklofosfamid byly podávány souběžně následovně:

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

Paklitaxel v kombinaci s trastuzumabem byl podáván následovně:

- intravenózní paklitaxel – 80 mg/m² v intravenózní kontinuální infuzi podávaný každý týden po 12 týdnů.
- nebo
- intravenózní paclitaxel – 175 mg/m² v intravenózní kontinuální infuzi podávaný 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 ve skupině AC→P a 2,0 roky u pacientů ve skupině AC→PH.

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

Parametr	AC→P (n=1 679)	AC→PH (n=1 672)	Poměr rizik vs. skupina 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 ve skupině AC→P a 2,0 roky u pacientů ve skupině 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 tříletého přežití bez nemoci o 11,8 procentního bodu (87,2 % versus 75,4 %) ve prospěch skupiny AC→PH (trastuzumab).

Analýza DFS 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 kontrolní skupině 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]; logrank p-hodnoty < 0,0001). Po 8 letech byla četnost přežití stanovena na 86,9 % ve skupině AC→PH a 79,4 % ve skupině AC→P, celková prospěšnost 7,4 % (95% interval spolehlivosti 4,9 %; 10,0 %).

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

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

Parametr	AC→P (n=2 032)	AC→PH (n=2 031)	p-hodnota versus AC→P	Poměr rizik versus AC→P (95% interval spolehlivosti)
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití): 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]) uvádějí podobný benefit přežití bez nemoci jako v konečné primární analýze přežití bez nemoci, přestože 24,8 % pacientů ve skupině AC→P přešlo na léčbu s podáním trastuzumabu. Po 8 letech byla četnost přežití bez nemoci stanovena na 77,2 % (95% interval spolehlivosti: 75,4 %; 79,1 %) ve skupině AC→PH, celková prospěšnost 11,8 % v porovnání se skupinou 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 AUC = 6 mg/ml/min podávaná v intravenózní infuzi trvající 30–60 minut, opakované každé 3 týdny v celkem 6 cyklech

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

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

Tabulka 9: Přehled analýz účinnosti ve studii BCIRG 006, skupina AC→D versus AC→DH

Parametr	AC→D (n=1 073)	AC→DH (n=1 074)	Poměr rizik vs. skupina 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
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 a cyklofosfamid, následně docetaxel; AC→DH = doxorubicin a cyklofosfamid, následně docetaxel a trastuzumab

Tabulka 10: Přehled analýz účinnosti ve studii BCIRG 006, skupina AC→D versus DCarbH

Parametr	AC→D (n=1 073)	DCarbH (n=1 074)	Poměr rizik vs. skupina 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 a cyklofosfamid, následně docetaxel; DCarbH = docetaxel, karboplatina, trastuzumab

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

Ve studii BCIRG 006 mělo 213 z 1 075 pacientů ve skupině DCarbH (TCH), 221 z 1 074 pacientů ve skupině AC→DH (AC→TH) a 217 z 1 073 pacientů ve skupině 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 tato data jsou shrnuta 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

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 a NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primární analýza účinnosti Poměry rizik pro přežití bez Nemoci (95% interval spolehlivosti) p-hodnota	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Analýza účinnosti po dlouhodobém sledování** Poměry rizik pro přežití bez Nemoci (95% interval spolehlivosti) p-hodnota	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
<i>Post-hoc</i> 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; Karb: karboplatina; H: trastuzumab

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

** Medián trvání dlouhodobého sledování pro společnou analýzu klinických studií byl 8,3 roku (rozmezí: 0,1 až 12,1) ve skupině AC→PH a 7,9 roku (rozmezí: 0,0 až 12,2) ve skupině AC→P; Medián trvání dlouhodobého sledování pro BCIRG 006 studii byl 10,3 roku jak ve skupině AC→D (rozmezí: 0,0 až 12,6) tak ve skupině DCarbH (rozmezí: 0,0 až 13,1) a 10,4 roku (rozmezí: 0,0 až 12,7) ve skupině 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 EBC. 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 (nasyčovací dávka 8 mg/kg následovaná udržovacími dávkami 6 mg/kg každé 3 týdny) podáván souběžně s 10 cykly neoadjuvantní chemoterapie

následovně:

- Doxorubicin 60 mg/m² a paklitaxel 150 mg/m², každé 3 týdny, 3 cykly, následně
- Paklitaxel 175 mg/m² každé 3 týdny, 4 cykly,

následně

- CMF v den 1 a 8, každé 4 týdny, 3 cykly

a po operaci následovaly

- další cykly trastuzumabu v adjuvanci (do dokončení 1 roku léčby)

Výsledky účinnosti ve studii MO16432 shrnuje tabulka 12. Medián sledování ve skupině 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 četnosti přežití 3 roky bez příhody se odhaduje absolutní prospěšnost 13 procentních bodů ve prospěch skupiny 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 – 1 000 mg/m² perorálně dvakrát denně po dobu 14 dní každé 3 týdny, 6 cyklů (od večera v den 1 do rána v den 15 každého cyklu)

nebo

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

Každý z nich byl podáván společně s:

- cisplatinou – 80 mg/m² každé 3 týdny, 6 cyklů, v den 1 každého cyklu.

Výsledky účinnosti ve studii BO18225 jsou shrnuty v tabulce 13.

Tabulka 13: Výsledky účinnosti ve studii BO18225

Parametr	FP n=290	FP +H n=294	Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	p-hodnota
Celkové přežití, medián měsíců	11,1	13,8	0,74 (0,60–0,91)	0,0046
Přežití bez progresse, median měsíců	5,5	6,7	0,71 (0,59–0,85)	0,0002
Doba do progresse 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: fluoropyrimidin/cisplatina + trastuzumab

FP: fluoropyrimidin/cisplatina

^a poměr šancí

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří dosud nebyli léčeni kvůli HER2-pozitivnímu inoperabilnímu lokálně pokročilému nebo rekurentnímu a/nebo metastazujícím adenokarcinomu žaludku nebo gastroesofageálního spojení, u kterých nebyla indikována kurativní léčba. Primárním cílem 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 kontrolní skupině a 167 (56,8 %) pacientů v léčené skupině. Většina úmrtí byla důsledkem příhody související se základním nádorovým onemocněním.

Post-hoc analýzy podskupin ukazují, že pozitivní účinky léčby jsou většinou omezeny na cílené nádory s vyššími hladinami proteinu HER2 (IHC2+/FISH+ a IHC3+). Medián celkového přežití ve skupině s vysokou expresí HER2 byl 11,8 měsíců versus 16 měsíců, poměr rizik (HR) byl 0,65 (95% interval spolehlivosti 0,51–0,83) a medián přežití bez progresse 5,5 versus 7,6 měsíce, poměr rizik 0,64 (95% interval spolehlivosti 0,51–0,79) ve skupině FP, respektive ve skupině FP+H. Poměr rizik (HR) pro celkové přežití byl ve skupině s IHC2+/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 (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* - 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 [HR 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 zhoubná nádorová onemocnění prsu a žaludku (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika trastuzumabu byla hodnocena analýzou populačního farmakokinetického modelu, ve kterém byla použita souhrnná data 1 582 subjektů, včetně pacientů s HER2-pozitivním MBC, EBC, AGC (*advanced gastric cancer* – AGC) nebo jiným typem nádoru a zdravých dobrovolníků, kteří dostávali trastuzumab intravenózní infuzí 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 konstantní hodnotu poločasu rozpadu trastuzumabu odvodit. $T_{1/2}$ klesá s klesající koncentrací v průběhu dávkovacího intervalu (viz tabulka 16). Pacienti s MBC a EBC měli 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 MBC, 0,112 l/den u pacientek s EBC

a 0,176 u pacientů s AGC. Hodnoty parametrů nelineární eliminace u pacientů s MBC nebo EBC a AGC byly 8,81 mg/den pro maximální eliminační poměr (V_{max}) a 8,92 $\mu\text{g/ml}$ pro Michaelis-Mentenovu konstantu (K_m). Objem centrálního kompartmentu byl 2,62 l u pacientů s MBC a časným karcinomem prsu a 3,63 l u pacientů s AGC. V konečném farmakokinetickém modelu byly jako statisticky významné proměnné ovlivňující expozici trastuzumabu identifikovány, kromě typu primárního nádoru, též tělesná hmotnost, aspartátaminotransferáza a albumin v séru. Výše vlivu těchto proměnných na expozici trastuzumabu však pravděpodobně nemá 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 MBC EBC a AGC léčených schválenými týdenními nebo třítýdenními režimy 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 intravenózní infuzí trastuzumabu u pacientů s MBC, EBC a AGC

Režim	Typ primárního nádoru	n	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{0-21 \text{ dní}}$ ($\mu\text{g.den/ml}$)
8 mg/kg + 6 mg/kg každé 3 týdny	MBC	805	28,7 (2,9–46,3)	182 (134–280)	1 376 (728–1 998)
	EBC	390	30,9 (18,7–45,5)	176 (127–227)	1 390 (1 039–1 895)
	AGC	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1 109 (588–1 938)
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	MBC	805	37,4 (8,7–58,9)	76,5 (49,4–114)	1 073 (597–1 584)
	EBC	390	38,9 (25,3–58,8)	76,0 (54,7–104)	1 074 (783–1 502)

Tabulka 15: Populační predikované farmakokinetické hodnoty expozice v ustáleném stavu (medián a 5. až 95. percentil) pro režimy s intravenózní infuzí trastuzumabu u pacientů s MBC, EBC a AGC

Režim	Typ primárního nádoru	n	$C_{min,ss}^*$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{max,ss}^{**}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{ss, 0-21 \text{ dní}}$ ($\mu\text{g.den/ml}$)	Doba do ustáleného stavu*** (týdny)
8 mg/kg + 6 mg/kg každé 3 týdny	MBC	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1 736 (618–2 756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7–85,8)	184 (134–247)	1 927 (1 332–2 771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1 338 (557–2 875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	MBC	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1 710 (581–2 715)	12
	EBC	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1 893 (1 309–2 734)	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 u pacientů s MBC, EBC a pokročilým karcinomem žaludku (AGC)

Režim	Typ primárního nádoru	n	Celkové rozmezí CL od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (l/den)	Rozmezí $t_{1/2}$ od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (dny)
8 mg/kg + 6 mg/kg každé 3 týdny	MBC	805	0,183–0,302	15,1–23,3
	EBC	390	0,158–0,253	17,5–26,6
	AGC	274	0,189–0,337	12,6–20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	MBC	805	0,213–0,259	17,2–20,4
	EBC	390	0,184–0,221	19,7–23,2

Koncová eliminace trastuzumabu

Za použití populačního farmakokinetického modelu byla stanovena doba koncové eliminace trastuzumabu po nitrožilním 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 přibližně 97 % eliminace) do 7 měsíců.

Cirkulující uvolněná ECD receptoru HER2

Explorativní analýza proměnných, u kterých byla k dispozici data jen od části pacientů, naznačuje, že pacienti s vyšší hladinou uvolněné extracelulární domény HER2 mají rychlejší nelineární clearance (nižší K_m) ($p < 0,001$). Byla zjištěna korelace mezi hladinami uvolněné extracelulární domény HER2 a SGOT/AST. Vliv hladiny uvolněné extracelulární domény HER2 na clearance by mohl být vysvětlen hladinami SGOT/AST.

Výchozí hladiny uvolněné ECD receptoru HER2 zaznamenané u pacientů s MGC byly srovnatelné s hladinami pozorovanými u pacientů s MBC a EBC 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 v teratologických studiích, ve studiích samičí fertility ani ve studiích pozdní gestační toxicity/placentárního přestupu. Trastuzumab není genotoxický. Studie s trehalózou, hlavní pomocnou látkou, neodhalily žádnou toxicitu.

Nebyly prováděny žádné dlouhodobé studie na zvířatech ke stanovení karcinogenního potenciálu trastuzumabu 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 jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bode 6.6.

Neředit roztoky glukózy vzhledem k možnosti agregace proteinů.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky: 4 roky.

Aseptická rekonstituce a ředění:

Po aseptické rekonstituci vodou pro injekci byla prokázána chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku na dobu 7 dnů při 2 °C – 8 °C.

Po aseptickém naředění ve vacích z polyvinylchloridu, polyetylenu nebo polypropylenu s obsahem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) byla prokázána chemická a fyzikální stabilita přípravku Ontruzant až na dobu 30 dnů při 2 °C – 8 °C a na dobu 24 hodin při teplotě nepřesahující 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok a Ontruzant infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 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 nezmrazujte.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodech 6.3 a 6.6.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ontruzant 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička o objemu 15 ml z čirého skla třídy I se zátkou z butylové pryže potažená vrstvou fluoro-pryskyřice obsahující 150 mg trastuzumabu.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

Ontruzant 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička o objemu 40 ml z čirého skla třídy I se zátkou z butylové pryže potažená vrstvou fluoro-pryskyřice obsahující 420 mg trastuzumabu.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ontruzant pro intravenózní podání se dodává ve sterilních, nepyrogenních 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 dodržena aseptická technika.

Aseptická příprava, zacházení a uchovávání:

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

- provedena za aseptických podmínek 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 Ontruzant manipulováno velmi opatrně. Výrazné napětí během rekonstituce nebo třepání s rekonstituovaným roztokem může vést k obtížím se získáním odpovídajícího množství přípravku Ontruzant, které lze natáhnout z injekční lahvičky.

Rekonstituovaný roztok se nesmí zmrazit.

Ontruzant 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Obsah 150mg injekční lahvičky přípravku Ontruzant se rekonstruuje se 7,2 ml sterilní vody pro injekci (není součástí balení). Jiné rekonstituční roztoky nesmí být používány.

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 lahvičky může být natažena deklarovaná dávka 150 mg.

Ontruzant 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Obsah 420mg injekční lahvičky přípravku Ontruzant se rekonstruuje se 20 ml sterilní vody pro injekci (není součástí balení). Jiné rekonstituční roztoky nesmí být používány.

Takto je připraveno 21 ml roztoku pro jednotlivou dávku obsahující přibližně 21 mg/ml trastuzumabu s pH přibližně 6,0. Přebytek objemu o 5 % zajišťuje, že z každé lahvičky může být natažena deklarovaná dávka 420 mg.

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

Návod k aseptické rekonstituci

1) Sterilní injekční stříkačkou injikujte pomalu příslušný objem (jak je uvedeno výše) sterilní vody pro injekci do injekční lahvičky obsahující lyofilizovaný přípravek Ontruzant; proud roztoku směřujte přímo do lyofilizátu.

2) Jemným kroužením lahvičkou napomáhejte rozředění. NETŘEPAT!

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

Návod k aseptickému ředění rekonstituovaného roztoku

Stanovte požadovaný objem roztoku:

- na základě nasycovací dávky 4 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo udržovací týdenní dávky 2 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

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

- na základě nasycovací dávky 8 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo udržovací třítýdenní dávky 6 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

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

Z injekční lahvičky se 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 se musí před aplikací vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují viditelné částice nebo zda nedošlo ke změně barvy.

Nebyly zaznamenány žádné inkompatibility mezi přípravkem Ontruzant a vaky z polyvinylchloridu, polyetylenu nebo polypropylenu.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. listopadu 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://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

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

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží léčivého přípravku musí být uvedeny ve vytištěné příbalové informaci.

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 význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ontuzant 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
trastuzumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Injekční lahvička obsahuje trastuzumabum 150 mg. Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrátu
trastuzumabum 21 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:
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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1241/001

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 INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Ontruzant 150 mg prášek pro koncentrát
trastuzumabum
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

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ontuzant 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
trastuzumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Injekční lahvička obsahuje trastuzumabum 420 mg. Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrátu
trastuzumabum 21 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:
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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1241/002

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 INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Ontruzant 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
trastuzumabum
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

Ontruzant 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok Ontruzant 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok trastuzumabum

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

1. Co je přípravek Ontruzant a k čemu se používá

Přípravek Ontruzant obsahuje léčivou látku trastuzumabum, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky se vážou na specifické bílkoviny nebo antigeny. Trastuzumab je navržen 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 podporuje jejich růst. Vazbou přípravku Ontruzant na HER2 se růst těchto buněk zastavuje a buňky zanikají.

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

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

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

Nepoužívejte přípravek Ontruzant, 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

Váš lékař bude na Vaši léčbu pečlivě dohlížet.

Vyšetření srdce

Léčba přípravkem Ontruzant 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 další skupiny léků používané k léčbě nádorových onemocnění).

Tyto účinky mohou být středně závažné až závažné a mohou zapříčinit úmrtí. Činnost Vašeho srdce proto bude kontrolována před zahájením léčby přípravkem Ontruzant, 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 selhávání (nedostatečné přečerpávání krve srdcem), může být činnost Vašeho srdce kontrolována častěji (každých šest až osm týdnů), může být zahájena léčba srdečního selhávání nebo může být ukončena léčba přípravkem Ontruzant.

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

- jste prodělal(a) srdeční selhávání, onemocnění věnčitých tepen srdce, onemocnění srdečních chlopní (šelesty na srdci) nebo vysoký krevní tlak, nebo pokud jste užíval(a) nebo v současné době užíváte léky na vysoký krevní tlak.
- 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 Ontruzant.
- se zadýcháváte, zejména pokud v současné době používáte taxan. Přípravek Ontruzant může způsobovat dechové obtíže, zejména pokud je podáván poprvé. Tyto potíže mohou být závažnější, pokud se zadýcháváte již před jeho podáním. Velmi vzácně došlo u pacientů, kteří již před započítím léčby měli velké dýchací obtíže, po podání přípravku Ontruzant k úmrtí.
- jste kdykoli byl(a) léčen(a) jakoukoli jinou léčbou z důvodu nádorového onemocnění.

V případě, že je Vám podáván přípravek Ontruzant společně s jiným léčivým přípravkem k léčbě nádorových onemocnění, jako jsou paklitaxel, docetaxel, inhibitor aromatázy, kapecitabin, fluoruracil nebo cisplatina, měl(a) byste si také přečíst příbalové informace pro tyto přípravky.

Děti a dospívající

Léčba přípravkem Ontruzant se u osob mladších než 18 let nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Ontruzant

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

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 Ontruzant a nejméně 7 měsíců po ukončení léčby musíte používat účinnou antikoncepci.

- Váš lékař Vám objasní přínos léčby i možná rizika spojená s léčbou přípravkem Ontruzant v průběhu těhotenství. Ve vzácných případech došlo u těhotných žen léčených přípravkem Ontruzant k úbytku (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 Ontruzant nesmíte kojit, protože Ontruzant se prostřednictvím mléka může dostat k Vašemu dítěti.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Ontruzant může ovlivnit Vaši schopnost řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje. Pokud se u Vás během léčby přípravkem Ontruzant objeví příznaky jako závrať, ospalost, třesavka nebo horečka, neměl(a) byste řídit motorová vozidla ani obsluhovat stroje, dokud příznaky nevymizí.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Ontruzant podává

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

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

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

Aby nedošlo k záměně léku, je důležité zkontrolovat štítek injekční lahvičky a ujistit se, že připravovaný a podávaný lék je přípravek Ontruzant (trastuzumab) a nikoliv trastuzumab emtansin.

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Ontruzant

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

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Během infuze přípravku Ontruzant 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 chvění, 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 několik pacientů zemřelo (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 budete sledován(a) lékařem nebo zdravotní sestrou. V případě vzniku reakce infuzi zpomalí nebo zastaví a mohou Vám podat léky, které působí proti nežádoucím účinkům. Když se příznaky zlepší, může infuze pokračovat.

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

Závažné nežádoucí účinky

Další nežádoucí účinky se mohou objevit kdykoliv v průběhu léčby přípravkem Ontruzant, nikoli pouze v přímé souvislosti s infuzí. **Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud si všimnete jakéhokoli z následujících nežádoucích účinků:**

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

Ošetřující lékař Vám bude v průběhu léčby a po léčbě pravidelně monitorovat srdeční činnost, ihned však informujte svého ošetřujícího lékaře, pokud zaznamenáte některý z výše uvedených příznaků.

- Syndrom nádorového rozpadu (skupina metabolických komplikací vyskytujících se po léčbě rakoviny a 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 Ontruzant pozorovat jakýkoli z výše uvedených příznaků, měl(a) byste navštívit svého lékaře a informovat ho, že jste byl(a) léčen(a) přípravkem Ontruzant.

Nežádoucí účinky z následujícího seznamu se mohou objevit kdykoliv v průběhu léčby přípravkem Ontruzant, nikoli pouze v přímé souvislosti s infuzí.

Velmi časté nežádoucí účinky přípravku Ontruzant (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- infekce
- průjem
- zácpa
- trávicí obtíže (pálení žáhy)
- 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
- změněné vnímání chuti
- snížení počtu krevních destiček
- tvorba podlitin
- necitlivost nebo brnění prstů na rukou a nohou
- 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 přípravku Ontruzant (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- | | |
|--|---|
| • alergické reakce | • sucho v ústech a suchá kůže |
| • infekce v hrdle | • suché oči |
| • infekce močového měchýře a kůže | • pocení |
| • zánět prsu | • pocit slabosti a celkový pocit nemoci |
| • zánět jater | • úzkost |
| • poruchy ledvin | • deprese |
| • hypertonie (zvýšení svalového napětí nebo tenze) | • astma |
| • bolest v pažích a/nebo nohou | • infekce plic |
| • svědivá kožní vyrážka | • poruchy plic |
| • spavost | • bolest zad |
| • hemoroidy | • bolest krku (šíje) |
| • svědění | • bolest kostí |
| • křeče v dolních končetinách | • akné |

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

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

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

- žloutenka (žluté zbarvení kůže a očí)
- anafylaktické reakce

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny v souvislosti s podáním přípravku Ontruzant (frekvence z dostupných údajů nelze určit):

- abnormální nebo narušená srážlivost krve
- vysoké hladiny draslíku
- otok nebo krvácení v zadní části očí
- šok
- abnormální srdeční rytmus
- dechová tíseň
- dechové selhání
- akutní hromadění tekutiny v plicích
- akutní zúžení dechových cest
- abnormálně nízká hladina kyslíku v krvi
- dechové obtíže při poloze vleže
- poškození jater
- otok obličeje, rtů, hrdla
- selhání ledvin

Během těhotenství:

- abnormálně nízké množství tekutiny, která obklopuje dítě v děloze
- selhávání vývoje plic dítěte v děloze
- abnormální vývoj ledvin dítěte v děloze

Některé z nežádoucích účinků, které zaznamenáte, mohou být způsobeny základním nádorovým onemocněním. Pokud používáte přípravek Ontruzant v kombinaci s chemoterapií, některé nežádoucí účinky mohou být vyvolány chemoterapií.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, 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 Ontruzant uchovávat

Přípravek Ontruzant budou uchovávat zdravotníci ve zdravotnickém zařízení.

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a na štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Neotevřená injekční lahvička má být uchovávána v chladničce (2 °C – 8 °C).
- Rekonstituovaný roztok nezmrazujte.
- Infuzní roztoky je třeba použít ihned po jejich naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C.
- Nepoužívejte přípravek Ontruzant, pokud si před podáním všimnete, že roztok obsahuje jakékoli pevné částice nebo došlo ke změně jeho barvy.

- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ontruzant obsahuje

- Léčivou látkou je trastuzumabum. Jedna injekční lahvička obsahuje:
 - trastuzumabum 150 mg, který je nutno rozpustit v 7,2 ml vody pro injekci, nebo
 - trastuzumabum 420 mg, který je nutno rozpustit ve 20 ml vody pro injekci.
- Výsledný roztok obsahuje přibližně 21 mg trastuzumabu v jednom mililitru.
- Dalšími složkami jsou monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, dihydrát trehalózy, polysorbát 20.

Jak přípravek Ontruzant vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Ontruzant je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok k intravenóznímu podání, který je dodáván ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou, která obsahuje 150 mg nebo 420 mg trastuzumabu. Prášek sestává z bílých až světle žlutých pelet. Papírová krabička obsahuje 1 injekční lahvičku s práškem.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: + 370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. -клон България
Тел.: +359 2 806 3030
info.bulgaria@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.

Tel.: +420 233 010 300

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

Organon Denmark ApS

Tlf: + 45 44 84 68 00

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

MSD SHARP & DOHME GMBH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de**Eesti**

Organon Pharma B.V. Estonian RO

Tel: +372 66 61 300

dpoc.estonia@organon.com**Ελλάδα**

BIANEΞ A.E

Τηλ: +30 210 80091 11

Mailbox@vianex.gr**España**

Organon Salud, S.L.

Tel: +34 91 591 12 79

France

Organon France

Tél: + 33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.

Tel: + 385 1 638 4530

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

Organon Pharma (Ireland) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo.ROI@organon.com**Ísland**

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

Organon Italia S.r.l.

Tel: +39 06 3336407

dpoc.Italy@organon.com**Magyarország**

Organon Hungary Kft.

Tel.: +36 1 766 1963

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

Organon Pharma B.V., Cyprus branch

Τηλ.: +356 22778116

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

N.V. Organon

Tel.: 00800 66550123

(+31 23 5153153)

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

Organon Norway AS

Tlf: +47 24 14 56 60

info.norway@organon.com**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com**Polska**

Organon Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 105 50 01

organonpolska@organon.com**Portugal**

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: +351 218705500

geral_pt@organon.com**România**

Organon Biosciences S.R.L.

Tel: + 40 21 527 29 90

info.romania@organon.com**Slovenija**

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana

Tel: + 386 1 300 10 80

info.slovenia@organon.com**Slovenská republika**

Organon Slovakia s. r. o.

Tel: +421 2 44 88 98 88

dpoc.slovakia@organon.com**Suomi/Finland**

Organon Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520

info.finland@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch

Τηλ.: +357 22866730

dpoc.cyprus@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB

Tel: +46 8 502 597 00

dpoc.sweden@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."

pārstāvniecība

Tel: + 371 66968876

dpoc.latvia@organon.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10,

2616 LR Delft

The Netherlands

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://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

Ontruzant pro intravenózní podání se dodává ve sterilních, nepyrogenních injekčních lahvičkách bez konzervačních látek, určených k jednorázovému použití.

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

K rekonstituci a ředění musí být použita odpovídající aseptická technika. Musí se pečlivě zajistit sterilita připravovaných roztoků. Protože léčivý přípravek neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační nebo bakteriostatické látky, musí být použita aseptická technika.

Obsah jedné injekční lahvičky přípravku Ontruzant asepticky rozpuštěný ve sterilní vodě pro injekce (není součástí balení) je chemicky a fyzikálně stabilní po dobu 7 dnů od rekonstituce, pokud je uchováván při teplotě 2 °C – 8 °C, a nesmí zmrznout.

Po aseptickém naředění ve vacích z polyvinylchloridu, polyetylenu nebo polypropylenu s obsahem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) byla prokázána chemická a fyzikální stabilita přípravku Ontruzant až na dobu 30 dnů při 2 °C – 8 °C a na dobu 24 hodin při teplotě nepřesahující 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok a Ontruzant infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce a ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Aseptická příprava, zacházení a uchovávání:

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

- provedena za aseptických podmínek 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.

Ontruzant 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Obsah 150mg injekční lahvičky přípravku Ontruzant se rekonstruuje se 7,2 ml vody pro injekci (není součástí balení). Jiné rekonstituční roztoky nesmí být používány. Takto je připraveno 7,4 ml roztoku pro jednotlivou dávku obsahující přibližně 21 mg trastuzumabu v 1 ml. Přebytek objemu o 4 % zajišťuje, že z každé lahvičky může být natažena deklarovaná dávka 150 mg.

Ontruzant 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Obsah 420mg injekční lahvičky přípravku Ontruzant se rekonstruuje se 20 ml vody pro injekci (není součástí balení). Jiné rekonstituční roztoky nesmí být používány. Takto je připraveno 21 ml roztoku pro jednotlivou dávku obsahující přibližně 21 mg trastuzumabu v 1 ml. Přebytek objemu o 5 % zajišťuje, že z každé lahvičky může být natažena deklarovaná dávka 420 mg.

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

Návod k aseptické rekonstituci:

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

1) Sterilní injekční stříkačkou injikujte pomalu příslušný objem (jak je uvedeno výše) vody pro injekci do injekční lahvičky obsahující lyofilizovaný přípravek Ontruzant; proud roztoku směřujte přímo do lyofilizátu.

2) Jemným kroužením lahvičkou napomáhejte rozředění. NETŘEPAT!

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

Návod k aseptickému ředění rekonstituovaného roztoku:

Stanovte požadovaný objem roztoku:

- na základě nasycovací dávky 4 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo udržovací týdenní dávky 2 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

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

- na základě nasycovací dávky 8 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo udržovací třítýdenní dávky 6 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

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

Z injekční lahvičky se natáhne příslušné množství roztoku a přidá se do infuzního vaku z polyvinylchloridu, polyetylenu nebo 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.