

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ontruzant 150 mg prášok na infúzny koncentrát

Ontruzant 420 mg prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ontruzant 150 mg prášok na infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka obsahuje 150 mg trastuzumabu, čo je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 produkovaná cicavčou (vaječník čínskeho škrečka) kultúrou bunkovej suspenzie a čistená niekoľkými krokmi chromatografie vrátane špecifických postupov na inaktiváciu a odstránenie vírusov.

Ontruzant 420 mg prášok na infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka obsahuje 420 mg trastuzumabu, čo je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 produkovaná cicavčou (vaječník čínskeho škrečka) kultúrou bunkovej suspenzie a čistená niekoľkými krokmi chromatografie vrátane špecifických postupov na inaktiváciu a odstránenie vírusov.

Rekonštituovaný roztok Ontruzantu obsahuje 21 mg/ml trastuzumabu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát.

Biely až svetložltý lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

Metastatický karcinóm prsníka

Ontruzant je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s HER2-pozitívnym metastatickým karcinómom prsníka (*metastatic breast cancer – MBC*):

- ako monoterapia na liečbu tých pacientov, ktorí dostali aspoň dva režimy chemoterapie na ich metastatické ochorenie. Predchádzajúca chemoterapia musela zahŕňať aspoň antracyklín a taxán, okrem pacientov nevhodných pre túto liečbu. U pacientov s pozitívnou hormonálnych receptorov musela tiež zlyhať hormonálna liečba, okrem pacientov nevhodných pre túto liečbu.
- v kombinácii s paklitaxelom na liečbu tých pacientov, ktorí nedostávali chemoterapiu na ich metastatické ochorenie a pre ktorých nie je vhodný antracyklín.

- v kombinácii s docetaxelom na liečbu tých pacientov, ktorí nedostávali chemoterapiu na ich metastatické ochorenie.
- v kombinácii s inhibítorom aromatázy na liečbu postmenopauzálnych pacientok s MBC s pozitívitou hormonálnych receptorov, ktoré neboli predtým liečené trastuzumabom.

Včasný karcinóm prsníka

Ontruzant je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s HER2-pozitívnym včasným karcinómom prsníka (*early breast cancer – EBC*).

- po chirurgickom zákroku, chemoterapii (neoadjuvantnej alebo adjuvantnej) a rádioterapii (ak je aplikovateľná) (pozri časť 5.1).
- po adjuvantnej chemoterapii doxorubicínom a cyklofosfamidom, v kombinácii s paklitaxelom alebo docetaxelom.
- v kombinácii s adjuvantnou chemoterapiou pozostávajúcou z docetaxelu a karboplatiny.
- v kombinácii s neoadjuvantnou chemoterapiou nasledovanou adjuvantnou terapiou Ontruzantom pri lokálne pokročilom (vrátane zápalového) ochorení alebo tumoroch s priemerom > 2 cm (pozri časti 4.4 a 5.1).

Ontruzant sa môže používať iba u pacientov s metastatickým alebo včasným karcinómom prsníka, u ktorých vykazujú tumory nadmernú expresiu receptora HER2 alebo amplifikáciu génu HER2, ako je stanovené presnou a validovanou skúškou (pozri časti 4.4 a 5.1).

Metastatický karcinóm žalúdka

Ontruzant v kombinácii s kapecitabínom alebo 5-fluóruracilom a cisplatinou je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s HER2-pozitívnym metastatickým adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofágovej junkcie, ktorí nedostávali predchádzajúcu protinádorovú liečbu na ich metastatické ochorenie.

Ontruzant sa môže používať iba u pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka (*metastatic gastric cancer – MGC*), u ktorých vykazujú tumory nadmernú expresiu receptora HER2 definovanú prostredníctvom IHC2+ a potvrdzujúcimi výsledkami SISH alebo FISH, alebo výsledkom IHC3+. Musia sa používať presné a validované skúšky (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Testovanie HER2 je povinné pred začiatkom liečby (pozri časti 4.4 a 5.1). Liečbu Ontruzantom môže začať iba lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním cytotoxickéj chemoterapie (pozri časť 4.4), a smie ju podať iba zdravotnícky pracovník.

Intravenózna forma Ontruzantu nie je určená na subkutánne podanie a smie byť podaná iba prostredníctvom intravenózneho infúzie.

Aby sa predišlo chybám v medikácii, je dôležité skontrolovať označenie na injekčných liekvočkách, aby sa zabezpečilo, že liek, ktorý sa pripravuje a podáva, je Ontruzant (trastuzumab) a nie trastuzumab emtansín.

Dávkovanie

Metastatický karcinóm prsníka

Trojtyždňová schéma

Odporúčaná úvodná nasycovacia dávka je 8 mg/kg telesnej hmotnosti. Odporúčaná udržiavacia dávka podávaná v trojtyždňových intervaloch je 6 mg/kg telesnej hmotnosti, so začiatkom podávania tri týždne po nasycovacej dávke.

Týždňová schéma

Odporúčaná úvodná nasycovacia dávka Ontruzantu je 4 mg/kg telesnej hmotnosti. Odporúčaná týždenná udržiavacia dávka Ontruzantu je 2 mg/kg telesnej hmotnosti, so začiatkom podávania jeden týždeň po nasycovacej dávke.

Podávanie v kombinácii s paklitaxelom alebo docetaxelom

V pivotných klinických štúdiách (H0648g, M77001) sa paklitaxel alebo docetaxel podával deň po prvej dávke trastuzumabu (pre dávkovanie pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku (*Summary of Product Characteristics* – SmPC) pre paklitaxel alebo docetaxel) a ihneď po nasledujúcich dávkach trastuzumabu, pokiaľ bola predchádzajúca dávka trastuzumabu dobre tolerovaná.

Podávanie v kombinácii s inhibítorom aromatázy

V pivotnej klinickej štúdi (BO16216) sa trastuzumab a anastrozol podávali od dňa 1. Neexistovali žiadne obmedzenia týkajúce sa vzájomného načasovania podávania trastuzumabu a anastrozolu (pre dávkovanie pozri SmPC pre anastrozol alebo iné inhibítory aromatázy).

Včasný karcinóm prsníka

Trojtyždňová a týždňová schéma

Pri trojtyždňovom režime je odporúčaná úvodná nasycovacia dávka Ontruzantu 8 mg/kg telesnej hmotnosti. Odporúčaná udržiavacia dávka Ontruzantu pri trojtyždňových intervaloch je 6 mg/kg telesnej hmotnosti, so začiatkom podávania tri týždne po nasycovacej dávke.

Pri týždňovom režime (úvodná nasycovacia dávka 4 mg/kg nasledovaná dávkou 2 mg/kg každý týždeň) súbežne s paklitaxelom následne po chemoterapii s doxorubicínom a cyklofosfamidom.

Pre dávkovanie kombinovanej chemoterapie pozri časť 5.1.

Metastatický karcinóm žalúdka

Trojtyždňová schéma

Odporúčaná úvodná nasycovacia dávka je 8 mg/kg telesnej hmotnosti. Odporúčaná udržiavacia dávka pri trojtyždňových intervaloch je 6 mg/kg telesnej hmotnosti, so začiatkom podávania tri týždne po nasycovacej dávke.

Karcinóm prsníka a karcinóm žalúdka

Dĺžka liečby

Pacienti s MBC alebo MGC sa majú liečiť Ontruzantom až do progresie ochorenia. Pacienti s EBC sa majú liečiť Ontruzantom po dobu 1 roka alebo do recidívy ochorenia, podľa toho, čo nastane skôr; predĺženie liečby pri EBC dlhšie ako jeden rok sa neodporúča (pozri časť 5.1).

Zníženie dávky

Počas klinických štúdií nedošlo k žiadnym zníženiam dávky trastuzumabu. Pacienti môžu pokračovať v liečbe počas obdobia reverzibilnej myelosupresie indukovanej chemoterapiou, ale počas tohto obdobia sa majú starostlivo sledovať pre komplikácie vyplývajúce z neutropénie. Informácie o znížení dávky alebo jej odložení sú uvedené v SmPC pre paklitaxel, docetaxel alebo inhibitor aromatázy.

Ak ejekčná frakcia ľavej komory (*left ventricular ejection fraction* – LVEF) poklesne percentuálne o ≥ 10 bodov v porovnaní s východiskovou hodnotou A pod 50 %, liečba sa má pozastaviť a v priebehu približne 3 týždňov sa má sa zopakovať zhodnotenie LVEF. Ak sa LVEF nezlepší alebo dôjde k ďalšiemu poklesu, alebo ak dôjde k rozvoju symptomatického kongestívneho srdcového zlyhávania (*congestive heart failure* – CHF), má sa dôkladne zvážiť ukončenie liečby Ontruzantom, ak prínos z liečby pre konkrétneho pacienta neprevýšia jej riziká. Všetci takíto pacienti musia byť odoslaní na vyšetrenie kardiológom a ďalej sledovaní.

Vynechanie dávky

Ak pacient vynechal dávku Ontruzantu jeden týždeň alebo kratšie, potom sa má zvyčajná udržiavacia dávka (týždňový režim: 2 mg/kg; trojtýždňový režim: 6 mg/kg) podať čo najskôr. Nečakajte až do nasledujúceho plánovaného cyklu. Nasledovné udržiavacie dávky sa majú podať po 7 dňoch alebo 21 dňoch podľa týždňovej alebo trojtýždňovej schémy, v uvedenom poradí.

Ak pacient vynechal dávku Ontruzantu dlhšie ako jeden týždeň, musí sa znovu podať nasycovacia dávka Ontruzantu počas približne 90 minút (týždňový režim: 4 mg/kg; trojtýždňový režim: 8 mg/kg) čo najskôr. Nasledovné udržiavacie dávky Ontruzantu (týždňový režim: 2 mg/kg; trojtýždňový režim: 6 mg/kg, v uvedenom poradí) sa majú podať po 7 dňoch alebo 21 dňoch podľa týždňovej alebo trojtýždňovej schémy, v uvedenom poradí.

Osobitné skupiny pacientov

U starších osôb a u osôb s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa neuskutočnili osobitné farmakokinetické štúdie. Vek a porucha funkcie obličiek nepreukázali v populačnej farmakokinetickej analýze vplyv na dispozíciu trastuzumabu.

Pediatrická populácia

Použitie Ontruzantu sa netýka pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Ontruzant je na intravenózne použitie. Nasycovacia dávka sa musí podávať ako 90-minútová intravenózna infúzia. Podávanie formou intravenózneho injekcie alebo bolusu je zakázané. Intravenóznou infúziou Ontruzantu smie podávať iba zdravotnícky pracovník pripravený na zvládnutie anafylaxie a k dispozícii musí byť pohotovostná súprava. Pacienti musia byť sledovaní aspoň šesť hodín po začatí prvej infúzie a dve hodiny po začatí nasledujúcich infúzií na príznaky ako sú horúčka a zimnica alebo iné príznaky súvisiace s infúziou (pozri časti 4.4 a 4.8). Prerušenie alebo spomalenie rýchlosti infúzie môže pomôcť pri kontrole takýchto príznakov. Infúzia sa môže znovu obnoviť po ústupe príznakov.

Ak je úvodná nasycovacia dávka dobre tolerovaná, nasledujúce dávky sa môžu podať formou 30-minútovej infúzie.

Pre pokyny na rekonštitúciu intravenózneho Ontruzantu pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na trastuzumab, myšie bielkoviny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Závažné dyspnoe v pokoji v dôsledku komplikácií pokročilej malignity alebo stav vyžadujúci doplnkovú oxygenoterapiu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Vyšetrenie receptora HER2 sa musí vykonať v špecializovanom laboratóriu, ktoré môže zaručiť adekvátnu validáciu testovacích postupov (pozri časť 5.1).

V súčasnosti nie sú dostupné žiadne údaje z klinických štúdií o opakovanej liečbe pacientov s predchádzajúcou expozíciou trastuzumabu v adjuvantnom režime.

Kardiálna dysfunkcia

Všeobecné faktory

U pacientov liečených trastuzumabom je zvýšené riziko rozvoja CHF (trieda II – IV podľa New York Heart Association [NYHA]) alebo asymptomatickej kardiálnej dysfunkcie. Tieto udalosti sa pozorovali u pacientov, ktorí boli liečení trastuzumabom samotným alebo v kombinácii s paklitaxelom alebo docetaxelom, obzvlášť po chemoterapii obsahujúcej antracyklín (doxorubicín alebo epirubicín). Môžu byť stredne závažné až závažné a môžu byť spojené s úmrtím (pozri časť 4.8). Navyše je potrebná opatrnosť pri liečbe pacientov so zvýšeným kardiálnym rizikom, napr. hypertenziou, dokumentovanou chorobou koronárnych artérií, CHF, LVEF < 55 %, vyšším vekom.

Všetci kandidáti na liečbu trastuzumabom, ale najmä tí s predchádzajúcou expozíciou antracyklínom a cyklofosfamidom (AC), majú podstúpiť vstupné kardiálne vyšetrenie vrátane anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia, elektrokardiogramu (EKG), echokardiogramu a/alebo rovnovážnej rádionuklidovej ventrikulografie (*multigated acquisition* – MUGA), alebo magnetickej rezonancie. Monitorovanie môže pomôcť identifikovať pacientov, u ktorých sa rozvíja kardiálna dysfunkcia. Kardiálne vyšetrenie, ktoré bolo vykonané na začiatku liečby, sa má opakovať každé 3 mesiace počas liečby a každých 6 mesiacov po ukončení liečby až do uplynutia 24 mesiacov po poslednom podaní trastuzumabu. Pred rozhodnutím o liečbe trastuzumabom sa má starostlivo zvážiť pomer rizika a prínosu liečby.

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy všetkých dostupných údajov môže trastuzumab pretrvávajúť v cirkulácii až 7 mesiacov po ukončení liečby trastuzumabom (pozri časť 5.2).

U pacientov, ktorí sú liečení antracyklínmi po ukončení liečby trastuzumabom, môže byť zvýšené riziko kardiálnej dysfunkcie. Ak je to možné, lekári sa majú vyhnúť liečbe na báze antracyklínov až 7 mesiacov po ukončení liečby trastuzumabom. Ak sa používajú antracyklíny, je potrebné starostlivo sledovať funkciu srdca pacienta.

U pacientov, u ktorých po vstupnom skríningu existujú obavy z kardiovaskulárneho ochorenia, sa má zvážiť štandardizované kardiologické vyšetrenie. Počas liečby sa má u všetkých pacientov sledovať funkcia srdca (napr. každých 12 týždňov). Monitorovanie môže pomôcť identifikovať pacientov, u ktorých sa rozvíja kardiálna dysfunkcia. Pacienti, u ktorých sa rozvíja asymptomatická kardiálna dysfunkcia, môžu profitovať z častejšieho monitorovania (napr. každých 6-8 týždňov). Ak u pacientov pokračuje zhoršovanie funkcie ľavej komory, ale zostávajú asymptomatickí, má lekár zvážiť ukončenie liečby v prípade, že nebol pozorovaný žiadny klinický prínos liečby trastuzumabom.

Bezpečnosť pokračovania alebo obnovenia liečby trastuzumabom u pacientov, ktorí majú kardiálnu dysfunkciu, nebola prospektívne študovaná. Ak LVEF poklesne percentuálne o ≥ 10 bodov v porovnaní s východiskovou hodnotou A pod 50 %, liečba sa má pozastaviť a v priebehu približne 3 týždňov sa má sa zopakovať zhodnotenie LVEF. Ak sa LVEF nezlepšila alebo ďalej poklesla, alebo ak došlo k rozvoju symptomatického CHF, má sa dôkladne zvážiť ukončenie liečby trastuzumabom, ak prínos z liečby pre konkrétneho pacienta neprevýšia jej riziká. Všetci takíto pacienti musia byť odoslaní na vyšetrenie kardiológom a ďalej sledovaní.

Ak počas liečby trastuzumabom dôjde k rozvoju symptomatického kardiálneho zlyhávania, má sa liečiť štandardnými liekmi na CHF. Väčšina pacientov, u ktorých došlo k rozvoju CHF alebo asymptomatickej kardiálnej dysfunkcie v pivotných štúdiách, dosiahla zlepšenie pomocou štandardnej liečby CHF pozostávajúcej z inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (*angiotensin-converting enzyme* – ACE) alebo blokátora angiotenzínových receptorov (*angiotensin receptor blocker* – ARB) a betablokátora. Väčšina pacientov s kardiálnymi príznakmi a dôkazom klinického prínosu liečby trastuzumabom pokračovala v liečbe bez ďalších klinických kardiálnych udalostí.

Metastatický karcinóm prsníka

Trastuzumab a antracyklín sa pri liečbe MBC nesmú podávať súbežne v kombinácii.

U pacientov s MBC, ktorí predtým dostávali antracyklíny, existuje pri liečbe trastuzumabom tiež riziko kardiálnej dysfunkcie, hoci toto riziko je nižšie ako pri súbežnom použití trastuzumabu a antracyklínov.

Včasný karcinóm prsníka

U pacientov s EBC sa má kardiálne vyšetrenie, ktoré bolo vykonané na začiatku liečby, opakovať každé 3 mesiace počas liečby a každých 6 mesiacov po ukončení liečby až do uplynutia 24 mesiacov po poslednom podaní trastuzumabu. U pacientov, ktorí dostávajú chemoterapiu obsahujúcu antracyklín, sa odporúča ďalšie sledovanie každoročne až do 5 rokov po poslednom podaní trastuzumabu alebo dlhšie, ak sa pozoruje kontinuálny pokles LVEF.

Pacienti s infarktomyokardu (IM) v anamnéze, angínou pectoris vyžadujúcou liečbu, s CHF v anamnéze alebo existujúcim (trieda II-IV NYHA), LVEF < 55 %, s inou kardiomyopatiou, srdcovou arytmiou vyžadujúcou liečbu, klinicky významným ochorením srdcových chlopní, slabo kontrolovanou hypertenziou (okrem pacientov s hypertenziou kontrolovanou vhodnou štandardnou liečbou) a s hemodynamicky významným perikardiálnym výpotkom boli vylúčení z adjuvantných a neoadjuvantných pivotných klinických štúdií EBC s trastuzumabom, a preto nemôže byť liečba u týchto pacientov odporúčaná.

Adjuvantná liečba

Trastuzumab a antracyklíny sa nemajú podávať súbežne v kombinácii v prípade adjuvantnej liečby.

U pacientov s EBC bol pozorovaný zvýšený výskyt symptomatických a asymptomatických kardiálnych udalostí, keď sa trastuzumab podával po chemoterapii obsahujúcej antracyklíny v porovnaní s podaním v režime bez antracyklínov s docetaxelom a karboplatinou, a tieto udalosti boli výraznejšie, keď sa trastuzumab podával súbežne s taxánmi než pri sekvenčnom podávaní vo vzťahu k taxánom. Bez ohľadu na použitý režim sa väčšina symptomatických kardiálnych udalostí objavila v priebehu prvých 18 mesiacov. V jednej z 3 pivotných štúdií s mediánom sledovania 5,5 roka (BCIRG006) bol pozorovaný kontinuálny nárast kumulatívnej miery symptomatických kardiálnych alebo LVEF udalostí u pacientov, ktorým bol trastuzumab podávaný súbežne s taxánom po liečbe antracyklínmi, až 2,37 % v porovnaní s približne 1 % vo dvoch porovnávacích skupinách (antracyklín plus cyklofosfamid nasledovaný taxánom a taxán, karboplatina a trastuzumab).

Rizikové faktory pre kardiálne udalosti identifikované v štyroch veľkých adjuvantných štúdiách zahŕňali pokročilý vek (> 50 rokov), nízku východiskovú LVEF (< 55 %) pred začiatkom liečby paklitaxelom alebo po jej začatí, pokles LVEF o 10-15 bodov a predchádzajúce alebo súbežné užívanie antihypertenzív. U pacientov liečených trastuzumabom po ukončení adjuvantnej chemoterapie bolo riziko kardiálnej dysfunkcie spojené s vyššou kumulatívnou dávkou antracyklínu podanou pred začatím liečby trastuzumabom a indexom telesnej hmotnosti (*body mass index* – BMI) > 25 kg/m².

Neoadjuvantná-adjuvantná liečba

U pacientov s EBC vhodných pre neoadjuvantnú-adjuvantnú liečbu sa trastuzumab môže používať súběžne s antracyklínmi iba v prípadoch bez predchádzajúcej chemoterapie a iba s režimami s nízkymi dávkami antracyklínov t.j. maximálnou kumulatívnou dávkou doxorubicínu 180 mg/m² alebo epirubicínu 360 mg/m².

Ak boli pacienti súběžne liečení kompletným cyklom s nízkymi dávkami antracyklínov a trastuzumabom v neoadjuvantnej liečbe, po chirurgickom zákroku sa nemá podať žiadna ďalšia cytotoxická chemoterapia. V iných situáciách je rozhodnutie o potrebe ďalšej cytotoxickej chemoterapie stanovené na základe individuálnych faktorov.

Skúsenosti so súběžným podávaním trastuzumabu s režimami s nízkymi dávkami antracyklínov sú v súčasnosti obmedzené len na klinickú štúdiu MO16432.

V pivotnej klinickej štúdi MO16432 bol trastuzumab podávaný súběžne s neoadjuvantnou chemoterapiou obsahujúcou tri cykly doxorubicínu (kumulatívna dávka 180 mg/m²).

Výskyt symptomatickej kardiálnej dysfunkcie bol v skupine s trastuzumabom 1,7 %.

U pacientov vo veku nad 65 rokov sú klinické skúsenosti obmedzené.

Reakcie súvisiace s infúziou (*infusion-related reactions – IRR*) a precitlivosť

Boli hlásené závažné IRR na infúziu trastuzumabu vrátane dyspnoe, hypotenzie, sipotu, hypertenzie, bronchospazmu, supraventrikulárnej tachyarytmie, zníženej saturácie kyslíkom, anafylaxie, respiračnej tiesne, urtikárie a angioedému (pozri časť 4.8). Na zníženie rizika týchto udalostí sa môže použiť premedikácia. Väčšina týchto udalostí sa objaví počas prvej infúzie alebo do 2,5 hodiny po začatí prvej infúzie. Ak sa objaví reakcia na infúziu, infúzia sa má ukončiť alebo sa má spomaliť rýchlosť infúzie a pacient musí byť sledovaný až do ústupu všetkých pozorovaných príznakov (pozri časť 4.2). Tieto príznaky sa môžu liečiť analgetikami/antipyretikami, ako sú meperidín alebo paracetamol, alebo antihistaminikami, ako je difenhydramín. U väčšiny pacientov došlo k ústupu príznakov a títo pacienti následne dostávali ďalšie infúzie trastuzumabu. Závažné reakcie boli úspešne liečené podpornou liečbou, napr. kyslíkom, betaagonistami a kortikosteroidmi.

V zriedkavých prípadoch sú tieto reakcie spojené s klinickým priebehom s fatálnymi následkami. Pacienti s dyspnoe v pokoji v dôsledku komplikácií pokročilej malignity a komorbidít môžu mať zvýšené riziko fatálnej infúznej reakcie. Preto nesmú byť títo pacienti liečení trastuzumabom (pozri časť 4.3).

Tiež bolo hlásené úvodné zlepšenie nasledované zhoršením klinického stavu a oneskorené reakcie s rýchlym zhoršovaním klinického stavu. K úmrtiam došlo v priebehu niekoľkých hodín až do jedného týždňa po podaní infúzie. Vo veľmi zriedkavých prípadoch došlo u pacientov k nástupu príznakov reakcie na podanie infúzie a pľúcnych príznakov viac ako šesť hodín po začatí podávania infúzie trastuzumabu. Pacienti musia byť upozornení na možnosť takéhoto neskorého nástupu a musia byť poučení, aby kontaktovali svojho lekára, ak sa tieto príznaky objavia.

Pľúcne udalosti

Po uvedení lieku na trh boli v súvislosti s použitím trastuzumabu hlásené závažné pľúcne udalosti (pozri časť 4.8). Tieto udalosti boli príležitostne fatálne. Navyše boli hlásené prípady intersticiálneho ochorenia pľúc vrátane pľúcnych infiltrátov, akútneho syndrómu respiračnej tiesne, pneumónie, pneumonitídy, pleurálneho výpotku, respiračnej tiesne, akútneho pľúcneho edému a respiračnej insuficiencie. Rizikové faktory spojené s intersticiálnym pľúcny ochorením zahŕňajú predchádzajúcu alebo súběžnú liečbu inými protinádorovými liečbami, u ktorých je známa súvislosť, ako sú taxány, gemcitabín, vinorelbín a radiačná terapia. Tieto udalosti sa môžu objaviť ako súčasť reakcie súvisiacej s infúziou alebo s oneskoreným nástupom. Pacienti s dyspnoe v pokoji v dôsledku

komplikácií pokročilej malignity a komorbidít môžu mať zvýšené riziko pľúcnych udalostí. Preto nemajú byť títo pacienti liečení trastuzumabom (pozri časť 4.3). Opatrnosť je potrebná pri pneumonitíde, najmä u pacientov liečených súbežne taxánmi.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne oficiálne interakčné štúdie. V klinických štúdiách neboli pozorované klinicky významné interakcie medzi trastuzumabom a súbežne použitými liekmi.

Vplyv trastuzumabu na farmakokinetiku iných antineoplastických látok

Farmakokinetické údaje zo štúdií BO15935 a M77004 u žien s HER2-pozitívnym MBC naznačili, že expozícia paklitaxelu a doxorubicínu (a ich hlavným metabolitom 6- α hydroxyl-paklitaxelu, POH, a doxorubicinolu, DOL) nebola zmenená za prítomnosti trastuzumabu (pri nasycovacej dávke 8 mg/kg alebo 4 mg/kg intravenóznou infúziou nasledovanej udržiavacou dávkou v infúzii 6 mg/kg každé 3 týždne (q3w) alebo 2 mg/kg i.v. raz týždenne (q1w), v uvedenom poradí).

Trastuzumab však môže zvýšiť celkovú expozíciu jedného metabolitu doxorubicínu (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinónu, D7D). Biologická aktivita D7D a klinický vplyv zvýšenia tohto metabolitu neboli známe.

Údaje zo štúdie JP16003, štúdie trastuzumabu s jednou skupinou (nasycovacia dávka 4 mg/kg v intravenóznej infúzii a 2 mg/kg v infúzii raz týždenne) a docetaxelu (60 mg/m² v intravenóznej infúzii) u japonských žien s HER2-pozitívnym MBC, naznačili, že súbežné podávanie trastuzumabu nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku docetaxelu po jednorazovej dávke. Štúdia JP19959 bola podštúdiá štúdie BO18255 (ToGA) u japonských pacientov mužského a ženského pohlavia s pokročilým karcinómom žalúdka, v ktorej sa sledovala farmakokinetika kapecitabínu a cisplatiny používaných s trastuzumabom alebo bez trastuzumabu. Výsledky tejto podštúdie naznačili, že expozícia biologicky aktívnym metabolitom (napr. 5-FU) kapecitabínu nebola ovplyvnená súbežným používaním cisplatiny ani súbežným používaním cisplatiny s trastuzumabom. Samotný kapecitabín však preukázal vyššie koncentrácie a dlhší polčas pri kombinovaní s trastuzumabom. Údaje tiež naznačili, že farmakokinetika cisplatiny nebola ovplyvnená súbežným používaním kapecitabínu ani súbežným používaním kapecitabínu s trastuzumabom.

Farmakokinetické údaje zo štúdie H4613g/GO01305 u pacientov s metastatickým alebo lokálne pokročilým inoperabilným HER2-pozitívnym karcinómom naznačili, že trastuzumab nemal žiadny vplyv na farmakokinetiku karboplatiny.

Vplyv antineoplastických látok na farmakokinetiku trastuzumabu

Porovnaním simulovaných sérových koncentrácií trastuzumabu po monoterapii trastuzumabom (4 mg/kg nasycovacia dávka/2 mg/kg raz týždenne intravenóznou infúziou.) a pozorovaných sérových koncentrácií u japonských žien s HER2-pozitívnym MBC (štúdia JP16003) sa nezistil žiadny dôkaz o farmakokinetickom vplyve súbežného podávania docetaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu.

Porovnanie farmakokinetických výsledkov z dvoch štúdií fázy II (BO15935 a M77004) a jednej štúdie fázy III (H0648g), v ktorých boli pacienti liečení súčasne trastuzumabom a paklitaxelom, a z dvoch štúdií fázy II, v ktorých bol trastuzumab podávaný v monoterapii (W016229 a MO16982), u žien s HER2-pozitívnym MBC naznačuje, že individuálne a priemerné minimálne sérové koncentrácie trastuzumabu sa odlišujú v rámci štúdií a medzi jednotlivými štúdiami, ale nezistil sa jednoznačný vplyv súbežného podávania paklitaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu. Porovnanie farmakokinetických údajov o trastuzumabe zo štúdie M77004, v ktorej boli ženy s HER2-pozitívnym MBC liečené súbežne s trastuzumabom, paklitaxelom a doxorubicínom, s farmakokinetickými údajmi trastuzumabu v štúdiách, kde bol trastuzumab podávaný ako monoterapia (štúdia H0649g) alebo v kombinácii s antracyklínom a cyklofosfamidom, alebo paklitaxelom (štúdia H0648g), naznačili, že doxorubicín a paklitaxel nemali na farmakokinetiku trastuzumabu žiadny vplyv.

Farmakokinetické údaje zo štúdie H4613g/GO01305 naznačili, že karboplatina nemala žiadny vplyv na farmakokinetiku trastuzumabu.

Nezdá sa, že súbežné podávanie anastrozolu ovplyvňuje farmakokinetiku trastuzumabu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku sa musí odporučiť použitie účinnej antikoncepcie počas liečby trastuzumabom a až do 7 mesiacov po liečbe (pozri časť 5.2).

Gravidita

Reprodukčné štúdie sa vykonali na opiciach rodu *Cynomolgus* pri dávkach až 25-násobne vyšších ako je týždenná udržiavacia dávka trastuzumabu 2 mg/kg v intravenózne forme u ľudí a neodhalili žiadny dôkaz poruchy fertility alebo škodlivého vplyvu na plod. Počas obdobia včasného (20 – 50. deň gestácie) a neskorého (120. – 150. deň gestácie) vývinu plodu bol pozorovaný placentárny prenos trastuzumabu. Nie je známe, či trastuzumab môže ovplyvniť schopnosť reprodukcie. Keďže na základe reprodukčných štúdií uskutočnených na zvieratách nie je vždy možné predvídať odpoveď u ľudí, je potrebné vyhnúť sa použitiu trastuzumabu počas gravidity, ak potenciálny prínos pre matku nepreváži potenciálne riziko pre plod.

Po uvedení lieku na trh boli u tehotných žien užívajúcich trastuzumab hlásené prípady poruchy renálneho rastu plodu a/alebo poruchy funkcie obličiek v súvislosti s oligohydramniómom, niektoré spojené s fatálnou pľúcnou hypopláziou plodu. Ženy, ktoré otehotnejú majú byť upozornené na možné poškodenie plodu. Ak je tehotná žena liečená trastuzumabom alebo ak pacientka otehotnie počas užívania trastuzumabu, alebo v priebehu 7 mesiacov po poslednej dávke trastuzumabu, je potrebné starostlivé sledovanie multidisciplinárnym tímom.

Dojčenie

Štúdia, ktorá bola vykonaná na laktujúcich opiciach rodu *Cynomolgus* pri dávkach 25-násobne vyšších ako je týždenná udržiavacia dávka trastuzumabu 2 mg/kg v intravenózne forme u ľudí, preukázala, že trastuzumab sa vylučuje do materského mlieka. Prítomnosť trastuzumabu v sére opičích mláďat nebola spojená so žiadnymi nežiaducimi účinkami na ich rast alebo vývin od narodenia až do 1 mesiaca života. Nie je známe, či sa trastuzumab vylučuje do ľudského mlieka. Keďže ľudský IgG1 sa vylučuje do materského mlieka a potenciál poškodenia dojčiat nie je známy, ženy nesmú dojčiť počas liečby trastuzumabom a ešte 7 mesiacov po poslednej dávke.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o fertilitate.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ontruzant môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8), pacientom, u ktorých sa objavili príznaky súvisiace s podávaním infúzie (pozri časť 4.4) sa neodporúča viesť vozidlá a obsluhovať stroje až do ústupupríznakov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi najzávažnejšie a/alebo najčastejšie nežiaduce reakcie doteraz hlásené v súvislosti s používaním Ontruzantu patria kardiálna dysfunkcia, reakcie súvisiace s infúziou, hematotoxicita (najmä neutropénia), infekcie a pľúčne nežiaduce reakcie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tejto časti boli použité nasledujúce kategórie frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

V tabuľke 1 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené v súvislosti s použitím intravenózneho trastuzumabu samostatne alebo v kombinácii s chemoterapiou v pivotných klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh.

Všetky názvy sú uvedené podľa najvyššieho percenta výskytu pozorovanom v pivotných klinických štúdiách. Okrem toho sú v tabuľke 1 zahrnuté reakcie hlásené po uvedení lieku na trh.

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky hlásené v súvislosti s použitím intravenózneho trastuzumabu v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou v pivotných klinických štúdiách (N = 8 386) a po uvedení lieku na trh.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia	Veľmi časté
	Nazofaryngitída	Veľmi časté
	Neutropenická sepsa	Časté
	Cystitída	Časté
	<i>Herpes zoster</i>	Časté
	Chrípka	Časté
	Sinusitída	Časté
	Infekcia kože	Časté
	Rinitída	Časté
	Infekcia horných dýchacích ciest	Časté
	Infekcia močových ciest	Časté
	Eryzipel	Časté
	Celulitída	Časté
	Faryngitída	Časté
Sepsa	Menej časté	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Progresia malígneho nádoru	Neznáme
	Progresia nádorového ochorenia	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Febrilná neutropénia	Veľmi časté
	Anémia	Veľmi časté
	Neutropénia	Veľmi časté
	Znížený počet bielych krviniek/leukopénia	Veľmi časté
	Trombocytopenia	Veľmi časté
	Hypoprotrombinémia	Neznáme
	Imunitná trombocytopenia	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť	Časté
	+Anafylaktická reakcia	Neznáme
	+Anafylaktický šok	Neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	Zníženie hmotnosti / úbytok hmotnosti	Veľmi časté
	Anorexia	Veľmi časté
	Syndróm rozpadu tumoru	Neznáme
	Hyperkaliémia	Neznáme
Psychické poruchy	Insomnia	Veľmi časté
	Úzkosť	Časté
	Depresia	Časté
	Porucha myslenia	Časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Poruchy nervového systému	¹ Tremor	Veľmi časté
	Závrat	Veľmi časté
	Bolesť hlavy	Veľmi časté
	Parestézie	Veľmi časté
	Dysgeúzia	Veľmi časté
	Periférna neuropatia	Časté
	Hypertónia	Časté
	Somnolencia	Časté
	Ataxia	Časté
	Paréza	Zriedkavé
	Edém mozgu	Neznáme
Poruchy oka	Konjunktivitída	Veľmi časté
	Zvýšené slzenie	Veľmi časté
	Suché oko	Časté
	Edém papily zrakového nervu	Neznáme
	Krvácanie do sietnice	Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	Hluchota	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	¹ Znížený krvný tlak	Veľmi časté
	¹ Zvýšený krvný tlak	Veľmi časté
	¹ Nepravidelný srdcový tep	Veľmi časté
	¹ Palpitácie	Veľmi časté
	¹ Srdcový flutter	Veľmi časté
	Znížená ejekčná frakcia*	Veľmi časté
	⁺ Srdcové zlyhávanie (kongestívne)	Časté
	⁺ ¹ Supraventrikulárna tachyarytmia	Časté
	Kardiomyopatia	Časté
	Perikardiálny výpotok	Menej časté
	Kardiogénny šok	Neznáme
	Perikarditída	Neznáme
	Bradykardia	Neznáme
	Prítomnosť gallopového rytmu	Neznáme
Poruchy ciev	Návaly tepla	Veľmi časté
	⁺ ¹ Hypotenzia	Časté
	Vazodilatácia	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	⁺ ¹ Sipot	Veľmi časté
	⁺ Dyspnoe	Veľmi časté
	Kašeľ	Veľmi časté
	Epistaxa	Veľmi časté
	Rinorea	Veľmi časté
	⁺ Pneumónia	Časté
	Astma	Časté
	Ochorenie pľúc	Časté
	⁺ Pleurálny výpotok	Časté
	Pneumonitída	Zriedkavé
	⁺ Pľúcna fibróza	Neznáme
	⁺ Respiračná tieseň	Neznáme
	⁺ Respiračné zlyhávanie	Neznáme
	⁺ Infiltrácia pľúc	Neznáme
	⁺ Akútny pľúcny edém	Neznáme
	⁺ Akútny syndróm respiračnej tiesne	Neznáme
	⁺ Bronchospazmus	Neznáme
	⁺ Hypoxia	Neznáme
	⁺ Znížená saturácia kyslíkom	Neznáme

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
	Laryngeálny edém	Neznáme
	Ortopnoe	Neznáme
	Pľúcny edém	Neznáme
	Intersticiálna choroba pľúc	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté
	Vracanie	Veľmi časté
	Nauzea	Veľmi časté
	¹ Opuch pier	Veľmi časté
	Bolesť brucha	Veľmi časté
	Dyspepsia	Veľmi časté
	Zápcha	Veľmi časté
	Stomatitída	Veľmi časté
	Hemoroidy	Časté
Sucho v ústach	Časté	
Poruchy pečene a žlčových ciest	Hepatoceľulárne poškodenie	Časté
	Hepatitída	Časté
	Citlivosť pečene	Časté
	Žltacka	Zriedkavé
	Zlyhávanie pečene	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Erytém	Veľmi časté
	Vyrážka	Veľmi časté
	¹ Opuch tváre	Veľmi časté
	Alopécia	Veľmi časté
	Poškodenie nechtov	Veľmi časté
	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodysestézie	Veľmi časté
	Akné	Časté
	Suchá koža	Časté
	Ekchymóza	Časté
	Hyperhidróza	Časté
	Makulopapulárna vyrážka	Časté
	Pruritus	Časté
	Lámavosť nechtov	Časté
	Dermatitída	Časté
	Urtikária	Menej časté
Angioedém	Neznáme	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Veľmi časté
	¹ Svalová stuhnutosť	Veľmi časté
	Myalgia	Veľmi časté
	Artritída	Časté
	Bolesť chrbta	Časté
	Bolesť kostí	Časté
	Svalové kŕče	Časté
	Bolesť šije	Časté
	Bolesť v končatinách	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Ochorenie obličiek	Časté
	Membranózna glomerulonefritída	Neznáme
	Glomerulonefropatia	Neznáme
	Zlyhávanie obličiek	Neznáme
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období	Oligohydramnión	Neznáme
	Renálna hypoplázia	Neznáme
	Pľúcna hypoplázia	Neznáme

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zápal prsníka/mastitída	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Veľmi časté
	Bolesť na hrudníku	Veľmi časté
	Zimnica	Veľmi časté
	Únava	Veľmi časté
	Príznaky podobné chrípke	Veľmi časté
	Reakcia súvisiaca s infúziou	Veľmi časté
	Bolesť	Veľmi časté
	Pyrexia	Veľmi časté
	Zápal slizníc	Veľmi časté
	Periférny edém	Veľmi časté
	Celkový pocit choroby	Časté
Edém	Časté	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Pomliaždenina	Časté

⁺ Označuje nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené v súvislosti s úmrtím.

¹ Označuje nežiaduce reakcie, ktoré boli prevažne hlásené v súvislosti s reakciami na infúziu. Presné percento nie je k dispozícii.

^{*} Pozorované pri kombinovanej liečbe po terapii antracyklínmi a v kombinácii s taxánmi.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Kardiálna dysfunkcia

Kongestívne srdcové zlyhávanie (trieda II-IV NYHA) je častou nežiaducou reakciou súvisiacou s použitím trastuzumabu a spojenou s fatálnymi následkami (pozri časť 4.4). U pacientov liečených trastuzumabom sa pozorovali prejavy a príznaky kardiálnej dysfunkcie, ako sú dyspnoe, ortopnoe, zhoršený kašeľ, pľúcny edém, S3 galop alebo znížená ejekčná frakcia ľavej komory (pozri časť 4.4).

V 3 pivotných klinických štúdiách s adjuvantným trastuzumabom podávaným v kombinácii s chemoterapiou bol výskyt kardiálnej dysfunkcie stupňa 3/4 (hlavne symptomatického kongestívneho srdcového zlyhávania) podobný u pacientov, ktorým bola podávaná samotná chemoterapia (t.j. nedostávali trastuzumab) a u pacientov, ktorým bol trastuzumab podávaný sekvenčne po taxáne (0,3 – 0,4 %). Miera bola najvyššia u pacientov, ktorým bol trastuzumab podávaný súbežne s taxánom (2,0 %). Skúsenosti so súbežným podávaním trastuzumabu a režimom s nízkymi dávkami antracyklínov pri neoadjuvantnej liečbe sú obmedzené (pozri časť 4.4).

Keď sa trastuzumab podával po ukončení adjuvantnej chemoterapie bolo pozorované srdcové zlyhávanie triedy III - IV NYHA u 0,6 % pacientov v skupine s podávaním jeden rok pri mediáne následného sledovania 12 mesiacov. V štúdiu BO16348 pri mediáne následného sledovania 8 rokov bol výskyt závažného CHF (trieda III a IV NYHA) v skupine s 1-ročnou liečbou trastuzumabom 0,8 % a miera symptomatickej a asymptomatickej dysfunkcie ľavej komory miernej intenzity bola 4,6 %.

Reverzibilita závažného CHF (definovaná ako sekvencia aspoň dvoch po sebe idúcich hodnôt LVEF \geq 50 % po udalosti) bola zjavná u 71,4 % pacientov liečených trastuzumabom. Reverzibilita symptomatickej a asymptomatickej dysfunkcie ľavej komory miernej intenzity bola preukázaná u 79,5 % pacientov. Približne 17 % udalostí súvisiacich s kardiálnou dysfunkciou sa objavilo po ukončení liečby trastuzumabom.

V pivotných štúdiách s intravenóznym trastuzumabom týkajúcich sa metastatického ochorenia sa výskyt kardiálnej dysfunkcie pohyboval medzi 9 % a 12 % pri kombinácii s paklitaxelom v porovnaní s 1 % – 4 % s paklitaxelom samotným. Pre monoterapiu bola miera 6 % – 9 %. Najvyššia miera kardiálnej dysfunkcie bola pozorovaná u pacientov liečených trastuzumabom súbežne

s antracyklínom/cyklofosfamidom (27 %) a bola významne vyššia ako pri liečbe antracyklínom/cyklofosfamidom samotným (7 % – 10 %). V následnej klinickej štúdií s prospektívnym sledovaním kardiálnej funkcie bol výskyt symptomatického CHF 2,2 % u pacientov liečených trastuzumabom a docetaxelom v porovnaní s 0 % u pacientov liečených samotným docetaxelom. U väčšiny pacientov (79 %), u ktorých došlo v týchto štúdiách k rozvoju kardiálnej dysfunkcie, došlo k zlepšeniu po podaní štandardnej liečby CHF.

Infúzne reakcie, reakcie podobné alergickým reakciám a precitlivenosť

Predpokladá sa, že približne u 40 % pacientov liečených trastuzumabom sa vyskytne určitá forma reakcie súvisiacej s infúziou. Väčšina reakcií súvisiacich s infúziou je však miernej až stredne závažnej intenzity (systém odstupňovania NCI-CTC) a zvyčajne sa vyskytujú v skorších fázach liečby, t.j. počas podávania prvej, druhej a tretej infúzie, a pri ďalších infúziách ich frekvencia klesá. Tieto reakcie zahŕňajú zimnicu, horúčku, dyspnoe, hypotenziu, sipot, bronchospazmus, tachykardiu, zníženú saturáciu kyslíkom, respiračnú tieseň, vyrážku, nauzeu, vracanie a bolesť hlavy (pozri časť 4.4). Výskyt reakcií súvisiacich s infúziou všetkých stupňov sa líšil medzi štúdiami v závislosti od indikácie, metódy zberu údajov a podľa toho, či bol trastuzumab podávaný súbežne s chemoterapiou alebo ako monoterapia.

Závažné anafylaktické reakcie vyžadujúce okamžitú dodatočnú intervenciu sa môžu objaviť zvyčajne počas prvej alebo druhej infúzie trastuzumabu (pozri časť 4.4) a boli spojené s fatálnymi následkami.

V izolovaných prípadoch sa pozorovali anafylaktoidné reakcie.

Hematotoxicita

Febrilná neutropénia, leukopénia, anémia, trombocytopenia a neutropénia sa vyskytujú veľmi často. Frekvencia výskytu hypoprotrombinémie nie je známa. Riziko neutropénie môže byť mierne zvýšené, keď sa trastuzumab podáva s docetaxelom po liečbe antracyklínom.

Pľúcne udalosti

V súvislosti s použitím trastuzumabu sa vyskytujú závažné pľúcne nežiaduce reakcie a boli spojené s fatálnymi následkami. Tieto zahŕňajú, ale nie sú obmedzené iba na: pľúcne infiltráty, akútny syndróm respiračnej tiesne, pneumóniu, pneumonitídu, pleurálne výpotky, respiračnú tieseň, akútny pľúcny edém a respiračnú insuficienciu (pozri časť 4.4).

Podrobné opatrenia na minimalizáciu rizika, ktoré sú v súlade s plánom riadenia rizík Európskej únie sú uvedené v Osobitných upozorneniach a opatreniach pri používaní (časť 4.4).

Imunogenicita

V štúdií s neoadjuvantnou a adjuvantnou liečbou VKP (BO22227) sa pri mediáne následného sledovania viac ako 70 mesiacov vyvinuli u 10,1 % (30/296) pacientov, ktorí boli liečení intravenóznym trastuzumabom protilátky voči trastuzumabu. U 2 z 30 pacientov v skupine s intravenózne podaným trastuzumabom bola vo vzorkách po začatí liečby zistená prítomnosť neutralizujúcich protilátok proti trastuzumabu.

Klinický význam týchto protilátok nie je známy. Prítomnosť protilátok proti trastuzumabu nemala vplyv na farmakokinetiku, účinnosť (stanovenú patologickou kompletnou odpoveďou [pCR]), na prežívanie bez udalosti [Event Free Survival, EFS]) a bezpečnosť stanovenú výskytom reakcií súvisiacich s intravenóznym podaním (*administration related reactions*, ARR) trastuzumabu.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o imunogenicite týkajúce sa trastuzumabu podávaného pri karcinóme žalúdka.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách u ľudí sa nezískali žiadne skúsenosti s predávkovaním. V klinických štúdiách neprekročili jednotlivé dávky samotného trastuzumabu hodnotu 10 mg/kg; udržiavacia dávka 10 mg/kg podaná každé 3 týždne po nasycovacej dávke 8 mg/kg bola pozorovaná v klinických štúdiách u pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka. Dávky v uvedených hodnotách boli dobre tolerované.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01XC03

Ontruzant je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka typu IgG1 proti receptoru 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2). Nadmerná expresia HER2 sa pozoruje u 20 % – 30 % primárnych karcinómov prsníka. Štúdie určujúce HER-2 pozitivitu pri karcinóme žalúdka (*gastric cancer* – GC) s použitím imunohistochemickej metódy (*immunohistochemistry* – IHC) a fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH) alebo chromogénnej *in situ* hybridizácie (CISH) preukázali, že existuje široká variabilita HER2-pozitivity v rozsahu od 6,8 % do 34,0 % pri IHC a 7,1 % až 42,6 % pri FISH. V štúdiách sa zistilo, že u pacientov s karcinómom prsníka s nadmernou expresiou receptora HER2 je v porovnaní s pacientmi s tumormi bez nadmernej expisie receptora HER2 skrátená doba prežívania bez prejavov ochorenia. Extracelulárna doména receptora (*extracellular domain* – ECD, p105) sa môže dostať do krvi a môže byť stanovená vo vzorkách séra.

Mechanizmus účinku

Trastuzumab sa viaže s vysokou afinitou a špecifickosťou na subdoménu IV, juxtamembránovú oblasť extracelulárnej domény receptora HER2. Väzba trastuzumabu na receptor HER2 inhibuje signálnu dráhu receptora HER2 nezávislú od ligandu a bráni proteolytickému odštiepeniu jeho extracelulárnej domény, čo je mechanizmus aktivácie receptora HER2. V dôsledku toho sa v pokusoch *in vitro* aj v štúdiách na zvieratách zistilo, že trastuzumab inhibuje proliferáciu ľudských nádorových buniek s nadmernou expresiou receptora HER2. Okrem toho je trastuzumab silným mediátorom bunkami sprostredkovanej cytotoxicity závislej od protilátok (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* – ADCC). V pokusoch *in vitro* sa zistilo, že ADCC sprostredkovaná trastuzumabom je zameraná viac na nádorové bunky s nadmernou expresiou receptora HER2 ako na nádorové bunky bez nadmernej expisie receptora HER2.

Stanovenie nadmernej expisie receptora HER2 alebo amplifikácie génu HER2

Stanovenie nadmernej expisie receptora HER2 alebo amplifikácie génu HER2 pri karcinóme prsníka

Trastuzumab sa má používať iba u pacientov, ktorých tumory vykazujú nadmernú expresiu receptora HER2 alebo amplifikáciu génu HER2, ako je stanovené presnou a validovanou metódou. Nadmerná expresia receptora HER2 sa má stanoviť na základe imunohistochemického hodnotenia fixovaných blokov tumoru (pozri časť 4.4). Amplifikácia génu HER2 sa má stanoviť použitím FISH alebo CISH fixovaných blokov tumoru. Pacienti sú vhodní na liečbu trastuzumabom, ak vykazujú silne nadmernú expresiu receptora HER2, vyjadrenú ako skóre 3+ pomocou IHC alebo majú pozitívne výsledky FISH alebo CISH.

Kvôli zaručeniu presných a opakovateľných výsledkov sa musí vyšetrenie vykonať v špecializovanom laboratóriu, ktoré dokáže zabezpečiť validitu vyšetrovacích postupov.

V tabuľke 2 je uvedený odporúčaný skórovací systém vyhodnocovania IHC zafarbenia vzoriek:

Tabuľka 2: Odporúčaný skórovací systém vyhodnocovania IHC zafarbenia vzoriek pri karcinóme prsníka

Skóre	Charakter zafarbenia	Hodnotenie nadmernej expresie receptora HER2
0	Sfarbenie je neprítomné alebo sfarbenie membrány je prítomné u < 10 % nádorových buniek	Negatívny výsledok
1+	Slabé/sotva pozorovateľné sfarbenie membrány je prítomné u > 10 % nádorových buniek. Farbí sa iba časť membrány nádorových buniek.	Negatívny výsledok
2+	Slabé až mierne sfarbenie celej membrány je prítomné u > 10 % nádorových buniek.	Neurčitý výsledok
3+	Silné sfarbenie celej membrány je prítomné u > 10 % nádorových buniek.	Pozitívny výsledok

Všeobecne sa FISH považuje za pozitívne, ak pomer počtu kópií génu HER2 na nádorovú bunku k počtu kópií chromozómu 17 je väčší alebo rovný 2, alebo ak sú viac než 4 kópie génu HER2 na nádorovú bunku, ak sa nepoužije kontrola chromozómu 17.

Všeobecne sa CISH považuje za pozitívne, ak je viac než 5 kópií génu HER2 na jadro vo viac než 50 % nádorových buniek.

Podrobné pokyny na vykonanie testov a ich interpretáciu si pozrite v písomných informáciách pre validované metódy FISH a CISH. Môžu sa tiež použiť oficiálne odporúčania na testovanie HER2.

Pre akékoľvek iné metódy, ktoré môžu byť použité pre hodnotenie proteínu HER2 alebo génovej expresie, smú byť použité analýzy vykonávané iba v laboratóriách, ktoré umožňujú adekvátne najmodernejšie vykonávanie validovaných metód. Takéto metódy musia byť presné a dostatočne podrobné, aby preukázali nadmernú expresiu receptora HER2, a musia byť schopné rozoznávať medzi miernou (zodpovedá 2+) a silnou (zodpovedá 3+) nadmernou expresiou receptora HER2.

Stanovenie nadmernej expresie receptora HER2 alebo amplifikácie génu HER2 pri karcinóme žalúdka

Na stanovenie nadmernej expresie receptora HER2 alebo amplifikácie génu HER2 sa musí použiť len presná a validovaná metóda. Ako prvá testovacia metóda sa odporúča IHC a v prípadoch, kde sa vyžaduje aj stav amplifikácie génu HER2, sa musí použiť buď metóda striebrom značenej *in situ* hybridizácie (*silver-enhanced in situ hybridization* – SISH) alebo FISH. SISH technológia sa však odporúča preto, lebo umožňuje paralelne hodnotiť histológiu a morfológiu nádoru. Kvôli zaručeniu validity testovacích postupov a získaniu presných a opakovateľných výsledkov musí byť HER2 testovanie vykonané v laboratóriu so zaškoleným personálom. Podrobné pokyny na vykonanie testov a interpretáciu výsledkov sa majú prevziať z písomnej informácie pre používateľa poskytovanej s použitými metódami na testovanie HER2.

V klinickej štúdii ToGA (BO18255) boli pacienti, ktorých tumory boli buď IHC3+ alebo FISH pozitívni, definovaní ako HER2-pozitívni, a teda boli zaradení do štúdie. Na základe výsledkov klinickej štúdie boli priaznivé účinky obmedzené na pacientov s najvyššou úrovňou nadmernej expresie proteínu HER2, vyjadrenú ako skóre 3+ pomocou IHC alebo skóre 2+ pomocou IHC a pozitívnym výsledkom FISH.

V štúdii porovnávajúcej metódy (štúdia D008548) bol pozorovaný vysoký stupeň zhody (>95 %) medzi SISH a FISH technikami používanými na detekciu amplifikácie génu HER2 u pacientov s karcinómom žalúdka.

Nadmerná expresia receptora HER2 sa musí stanoviť na základe IHC hodnotenia fixovaných blokov tumoru; amplifikácia génu HER2 sa má stanoviť použitím hybridizácie *in situ*, použitím buď SISH alebo FISH fixovaných blokov tumoru.

V tabuľke 3 je uvedený odporúčaný skórovací systém vyhodnocovania IHC zafarbenia vzoriek:

Tabuľka 3: Odporúčaný skórovací systém vyhodnocovania IHC zafarbenia vzoriek pri karcinóme žalúdka

Skóre	Chirurgické vzorky – charakter zafarbenia	Vzorky biopsie – charakter zafarbenia	Hodnotenie nadmernej expresie receptora
0	Žiadna reaktivita alebo reaktivita membrány u < 10 % nádorových buniek	Žiadna reaktivita alebo reaktivita membrány ani v jednej nádorovej bunke	Negatívny výsledok
1+	Slabá/tážko pozorovateľná reaktivita membrány u ≥ 10 % nádorových buniek; bunky sú reaktívne iba v časti bunkovej membrány	Zhluk nádorových buniek so slabou/tážko pozorovateľnou reaktivitou membrány bez ohľadu na percento zafarbených nádorových buniek	Negatívny výsledok
2+	Slabá až mierna reaktivita celej, bazolaterálnej alebo laterálnej membrány u ≥ 10 % nádorových buniek	Zhluk nádorových buniek so slabou až miernou reaktivitou celej, bazolaterálnej alebo laterálnej membrány bez ohľadu na percento zafarbených nádorových buniek	Neurčitý výsledok
3+	Silná reaktivita celej, bazolaterálnej alebo laterálnej membrány u ≥ 10 % nádorových buniek	Zhluk nádorových buniek so silnou reaktivitou celej, bazolaterálnej alebo laterálnej membrány bez ohľadu na percento zafarbených nádorových buniek	Positívny výsledok

Všeobecne sa SISH alebo FISH považuje za pozitívnu, ak pomer počtu kópií génu HER2 na nádorovú bunku k počtu kópií chromozómu 17 je väčší alebo rovný 2.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Metastatický karcinóm prsníka

V klinických štúdiách sa trastuzumab používal ako monoterapia u pacientov s MBC, ktorých tumory vykazovali nadmernú expresiu receptora HER2 a u ktorých nebol úspešný jeden alebo viac režimov chemoterapie metastatického ochorenia (samotný trastuzumab).

Trastuzumab sa tiež používal v kombinácii s paklitaxelom alebo docetaxelom na liečbu pacientov, ktorí nedostali chemoterapiu na ich metastatické ochorenie. Pacienti, ktorí predtým dostávali adjuvantnú chemoterapiu na báze antracyklínu, boli liečení paklitaxelom (175 mg/m² podaným infúziou počas 3 hodín) v kombinácii s trastuzumabom alebo bez trastuzumabu. V pivotnej klinickej štúdii s docetaxelom (100 mg/m² podaným infúziou počas 1 hodiny) v kombinácii s trastuzumabom alebo bez trastuzumabu dostávalo 60 % pacientov predchádzajúcu adjuvantnú chemoterapiu na báze antracyklínu. Pacienti boli liečení trastuzumabom až do progresie ochorenia.

Účinnosť trastuzumabu v kombinácii s paklitaxelom u pacientov, ktorí predtým nedostávali antracyklíny v adjuvantnej liečbe, nebola študovaná. Avšak trastuzumab s docetaxelom bol účinný u pacientov bez ohľadu na to, či predtým dostávali alebo nedostávali adjuvantné antracyklíny.

Na stanovenie vhodnosti pacientov pre účasť v pivotných klinických štúdiách s trastuzumabom v monoterapii a trastuzumabom v kombinácii s paklitaxelom, zameraných na nadmernú expresiu HER2, sa použila metóda imunohistochemického farbenia receptora HER2 vo fixovanej vzorke nádoru prsníka pomocou myších monoklonálnych protilátok CB11 a 4D5. Tieto tkanivá sa fixovali vo formalíne alebo v Bouinovom fixačnom roztoku. Pri hodnotení výsledkov klinickej štúdie, vykonávanom v centrálnom laboratóriu, sa používala stupnica od 0 do 3+. Pacienti s intenzitou sfarbenia 2+ alebo 3+ boli zaradení do štúdie, kým pacienti s hodnotením 0 alebo 1+ boli vylúčení. Viac ako 70 % pacientov zaradených do štúdie vykazovalo nadmernú expresiu 3+. Údaje naznačujú, že priaznivejšie účinky liečby sa pozorovali u pacientov s vyšším stupňom nadmernej expresie receptora HER2 (3+).

Hlavná testovacia metóda použitá na stanovenie HER2 pozitivity v pivotnej štúdií s docetaxelom, s trastuzumabom alebo bez trastuzumabu, bola IHC. Menšina pacientov bola testovaná použitím FISH. V tejto štúdií 87 % pacientov, ktorí vstúpili do štúdie, malo ochorenie, ktoré bolo IHC3+ a 95 % pacientov, ktorí vstúpili do štúdie, malo ochorenie, ktoré bolo IHC3+ a/alebo FISH- pozitívne.

Týždenné dávkovanie pri metastatickom karcinóme prsníka

V tabuľke 4 sú zhrnuté výsledky účinnosti zo štúdií v monoterapii a v kombinovanej terapii:

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti zo štúdií v monoterapii a v kombinovanej terapii

Parameter	Monoterapia	Kombinovaná terapia			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab plus paklitaxel ² N = 68	Paklitaxel ² N = 77	Trastuzumab plus docetaxel ³ N = 92	Docetaxel ³ N = 94
Miera odpovede (95% IS)	18 % (13–25)	49 % (36–61)	17 % (9–27)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
Medián trvania odpovede (mesiace) (95% IS)	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 TTP (mesiace) (95% IS)	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 prežívania (mesiace) (95% IS)	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)

TTP = čas do progresie; "ne" znamená, že ho nebolo možné určiť alebo ešte nebol dosiahnutý.

CI = interval spoľahlivosti.

1. Štúdia H0649g: IHC3+ podsúbor pacientov
2. Štúdia H0648g: IHC3+ podsúbor pacientov
3. Štúdia M77001: Plne analyzovaný súbor (so zámerom liečiť), výsledky po 24 mesiacoch

Kombinovaná liečba s trastuzumabom a anastrozolom

Trastuzumab sa študoval v kombinácii s anastrozolom v prvej línii liečby MBC s nadmernou expresiou receptora HER2 a s pozitívitou hormonálneho receptora (t.j. estrogénového receptora (ER) a/alebo progesterónového receptora (PR)) u postmenopauzálnych pacientok. Prežívanie bez progresie bolo dvojnásobné v skupine trastuzumab plus anastrozol v porovnaní s anastrozolom samotným (4,8 mesiacov oproti 2,4 mesiacom). Iné parametre ukazujúce zlepšenie pri kombinácii boli celková odpoveď (16,5 % oproti 6,7 %); miera klinického prínosu (42,7 % oproti 27,9 %); čas do progresie (4,8 mesiacov oproti 2,4 mesiacom). Nebol zaznamenaný žiadny rozdiel medzi skupinami, čo sa týka času do odpovede a trvania odpovede. Medián celkového prežívania (*overall survival* – OS) bol predĺžený na 4,6 mesiacov u pacientov v skupine s kombinovanou liečbou. Rozdiel nebol štatisticky významný, avšak viac ako polovica pacientov v skupine so samotným anastrozolom po progresii ochorenia prešla na režim obsahujúci trastuzumab.

Trojtyždňové dávkovanie pri metastatickom karcinóme prsníka

V tabuľke 5 sú zhrnuté výsledky účinnosti z nekomparatívnych štúdií v monoterapii a v kombinovanej terapii:

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti z nekomparatívnych štúdií v monoterapii a v kombinovanej terapii

Parameter	Monoterapia		Kombinovaná terapia	
	Trastuzumab ¹ N = 105	Trastuzumab ² N = 72	Trastuzumab plus paklitaxel ³ N = 32	Trastuzumab plus docetaxel ⁴ N = 110
Miera odpovede (95% IS)	24 % (15–35)	27 % (14–43)	59 % (41–76)	73 % (63–81)
Medián trvania odpovede (mesiace) (rozsah)	10,1 (2,8–35,6)	7,9 (2,1–18,8)	10,5 (1,8–21)	13,4 (2,1–55,1)
Medián TTP (mesiace) (95% IS)	3,4 (2,8–4,1)	7,7 (4,2–8,3)	12,2 (6,2–ne)	13,6 (11–16)
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	ne	ne	ne	47,3 (32–ne)

TTP = čas do progresie; "ne" indikuje, že ho nebolo možné odhadnúť alebo ešte nebol dosiahnutý.

CI = interval spoľahlivosti.

1. Štúdia WO16229: nasycovacia dávka 8 mg/kg, nasledovaná dávkou 6 mg/kg v 3-týždňovej schéme
2. Štúdia MO16982: nasycovacia dávka 6 mg/kg týždenne x 3, nasledovaná dávkou 6 mg/kg v 3-týždňovej schéme
3. Štúdia BO15935
4. Štúdia MO16419

Miesta progresie ochorenia

Frekvencia progresie ochorenia do pečene sa významne znížila u pacientov liečených kombináciou trastuzumabu a paklitaxelu v porovnaní s paklitaxelom samotným (21,8 % oproti 45,7 %; $p = 0,004$). Progresia ochorenia do centrálného nervového systému bola častejšia u pacientov liečených trastuzumabom a paklitaxelom ako u pacientov liečených paklitaxelom samotným (12,6 % oproti 6,5 %; $p = 0,377$).

Včasný karcinóm prsníka (adjuvantná liečba)

Včasný karcinóm prsníka je definovaný ako nemetastatický primárny invazívny karcinóm prsníka. Trastuzumab použitý v adjuvantnej terapii sa skúmal v 4 veľkých multicentrických randomizovaných štúdiách.

- Štúdia BO16348 bola zameraná na porovnanie jednoročnej a dvojročnej liečby trastuzumabom podávaným každé tri týždne oproti pozorovaniu u pacientov s HER2-pozitívnym EBC po chirurgickom zákroku, s nastolenou chemoterapiou a rádioterapiou (ak je to aplikovateľné). Navyše sa uskutočnilo porovnanie dvoch rokov liečby trastuzumabom oproti jednému roku liečby trastuzumabom. Pacientom určeným na liečbu trastuzumabom bola podaná úvodná nasycovacia dávka 8 mg/kg, nasledovaná dávkou 6 mg/kg každé tri týždne počas jedného alebo dvoch rokov.
- Štúdie NSABP B-31 a NCCTG N9831, ktoré obsahovali spojenú analýzu, boli zamerané na zhodnotenie klinického významu kombinovanej liečby trastuzumabom s paklitaxelom po AC chemoterapii, navyše sa v štúdiu NCCTG N9831 hodnotilo aj sekvenčné podanie trastuzumabu po chemoterapii AC→P u pacientov s HER2-pozitívnym EBC po chirurgickom zákroku.
- Štúdia BCIRG 006 bola zameraná na preskúmanie kombinovanej liečby trastuzumabom s docetaxelom buď následne po AC chemoterapii alebo v kombinácii s docetaxelom a karbopatinou u pacientov s HER2-pozitívnym EBC po chirurgickom zákroku.

V štúdiu HERA bola definícia EBC obmedzená na operabilný primárny invazívny adenokarcinóm prsníka s pozitívnymi axilárnymi uzlinami alebo negatívnymi axilárnymi uzlinami, ak bol priemer tumoru minimálne 1 cm.

V spojenej analýze štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831 bola definícia EBC obmedzená na pacienty s operabilným karcinómom prsníka s vysokým rizikom, definovaným ako pozitívita

receptora HER2 a pozitívna axilárna lymfatická uzlina alebo pozitívita receptora HER2 a negatívna lymfatická uzlina so známami vysokého rizika (veľkosť tumoru > 1 cm a negatívita ER alebo veľkosť tumoru > 2 cm bez ohľadu na hormonálny status).

V štúdií BCIRG 006 s HER2 pozitivitou bol EBC definovaný buď ako pozitívna lymfatická uzlina alebo negatívna lymfatická uzlina s vysokým rizikom u pacientov bez postihnutia lymfatických uzlín (pN0) a aspoň s 1 z nasledujúcich faktorov: veľkosť tumoru viac ako 2 cm, negatívita estrogénového a progesterónového receptora, histologický a/alebo jadrový stupeň 2-3, alebo vek < 35 rokov.

V tabuľke 6 sú zhrnuté výsledky účinnosti z štúdie BO16348 pri mediáne následného sledovania 12 mesiacov* a 8 rokov**:

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti zo štúdie BO16348

Parameter	Medián následného sledovania 12 mesiacov*		Medián následného sledovania 8 rokov**	
	Pozorovanie N = 1 693	Trastuzumab 1 rok N = 1 693	Pozorovanie N = 1 697***	Trastuzumab 1 rok N = 1 702***
Prežívanie bez prejavov ochorenia				
- Počet pacientov s udalosťou	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Počet pacientov bez udalosti	1 474 (87,1 %)	1 566 (92,5 %)	1 127 (66,4 %)	1 231 (72,3 %)
P-hodnota oproti pozorovaniu	<0,0001		<0,0001	
Pomer rizika oproti pozorovaniu	0,54		0,76	
Prežívanie bez recidívy				
- Počet pacientov s udalosťou	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Počet pacientov bez udalosti	1 485 (87,7 %)	1 580 (93,3 %)	1 191 (70,2 %)	1 303 (76,6 %)
P-hodnota oproti pozorovaniu	<0,0001		<0,0001	
Pomer rizika oproti pozorovaniu	0,51		0,73	
Prežívanie bez metastáz				
- Počet pacientov s udalosťou	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Počet pacientov bez udalosti	1 508 (89,1 %)	1 594 (94,6 %)	1 209 (71,2 %)	1 303 (76,6 %)
P-hodnota oproti pozorovaniu	<0,0001		<0,0001	
Pomer rizika oproti pozorovaniu	0,50		0,76	
Celkové prežívanie (úmrtie)				
- Počet pacientov s udalosťou	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Počet pacientov bez udalosti	1 653 (97,6 %)	1 662 (98,2 %)	1 347 (79,4 %)	1 424 (83,7 %)
P-hodnota oproti pozorovaniu	0,24		0,0005	
Pomer rizika oproti pozorovaniu	0,75		0,76	

*Spoločný primárny koncový ukazovateľ prežívania bez prejavov ochorenia pri liečbe 1 rok oproti pozorovaniu dosiahol preddefinovanú štatistickú hranicu

**Záverečná analýza (vrátane prechodu 52 % pacientov z pozorovacej skupiny do skupiny liečenej trastuzumabom)

***Existuje nesúlad v celkovej veľkosti hodnotenej vzorky kvôli nízkemu počtu pacientov, ktorí boli randomizovaní po dátume uzávierky pre analýzu pri mediáne následného sledovania 12 mesiacov

Výsledky účinnosti z predbežnej analýzy účinnosti prekročili protokolom predšpecifikovanú štatistickú hranicu pre porovnanie 1-ročnej liečby trastuzumabom oproti pozorovaniu. Pri mediáne následného sledovania 12 mesiacov bol pomer rizika (*hazard ratio* – HR) pre prežívanie bez prejavov ochorenia (*disease free survival* – DFS) 0,54 (95% IS 0,44; 0,67), to sa premieta z hľadiska 2-ročného DFS do absolútneho prínosu 7,6 percentuálnych bodov (85,8 % oproti 78,2 %) v prospech skupiny s trastuzumabom.

Závěrečná analýza bola vykonaná pri mediáne sledovania 8 rokov a ukázala, že 1-ročná liečba trastuzumabom je spojená s 24% znížením rizika v porovnaní so samotným pozorovaním (HR = 0,76; 95% CI 0,67; 0,86). To sa premieta z hľadiska 8-ročného DFS do absolútneho prínosu 6,4 percentuálnych bodov v prospech 1-ročnej liečby trastuzumabom.

V tejto záverečnej analýze predĺženie liečby trastuzumabom na dva roky nepreukázalo ďalší prínos oproti 1-ročnej liečbe [DFS HR v populácii „so zámerom liečiť“ (*intent to treat* – ITT) 2 roky oproti 1 roku = 0,99 (95% IS: 0,87; 1,13), p-hodnota = 0,90 a OS HR = 0,98 (0,83; 1,15); p-hodnota = 0,78]. Miera asymptomatickej kardiálnej dysfunkcie sa zvýšila v skupine s 2-ročnou liečbou (8,1 % oproti 4,6 % v skupine s 1-ročnou liečbou). V skupine s 2-ročnou liečbou malo viac pacientov aspoň jednu nežiaducu udalosť stupňa 3 alebo 4 (20,4 %) v porovnaní so skupinou s 1-ročnou liečbou (16,3 %).

V štúdiách NSABP B-31 a NCCTG N9831 bol trastuzumab podávaný v kombinácii s paklitaxelom po AC chemoterapii.

Doxorubicín a cyklofosfamid boli podávané súbežne nasledovne:

- intravenózna injekcia doxorubicínu v dávke 60 mg/m², podávaná každé 3 týždne v 4 cykloch.
- intravenózne cyklofosfamid v dávke 600 mg/m² počas 30 minút, podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch.

Paklitaxel v kombinácii s trastuzumabom bol podávaný nasledovne:

- intravenózne paklitaxel – 80 mg/m² ako kontinuálna intravenózna infúzia, podávaná každý týždeň počas 12 týždňov.
- alebo
- intravenózne paklitaxel – 175 mg/m² ako kontinuálna intravenózna infúzia, podávaná každé 3 týždne v 4 cykloch (deň 1 každého cyklu).

V tabuľke 7 sú zhrnuté výsledky účinnosti zo spojenej analýzy klinických štúdií NSABP B-31 a NCCTG 9831 v čase definitívnej analýzy DFS*. Medián trvania následného sledovania bol 1,8 roka u pacientov v skupine AC→P a 2,0 rokov u pacientov v skupine AC→PH.

Tabuľka 7: Súhrn výsledkov účinnosti zo spojenej analýzy klinických štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831 v čase definitívnej analýzy DFS*

Parameter	AC→P (n = 1 679)	AC→PH (n = 1672)	Pomer rizík vs. AC→P (95% IS) p-hodnota
Prežívanie bez prejavov ochorenia Počet pacientov s udalosťou (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001
Vzdialená recidíva Počet pacientov s udalosťou	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p < 0,0001
Úmrtie (udalosť OS): Počet pacientov s udalosťou	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p = 0,014**

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

* pri mediáne trvania následného sledovania 1,8 roka u pacientov v skupine AC→P a 2,0 rokov u pacientov v skupine AC→PH

** p-hodnota pre OS neprekročila predšpecifikovanú štatistickú hranicu na porovnanie AC→PH vs. AC→P

Pre primárny koncový ukazovateľ, DFS, pridanie trastuzumabu ku chemoterapii paklitaxelom znížilo riziko recidívy ochorenia o 52 %. Pomer rizika sa premieta do absolútneho prínosu,

z hľadiska 3-ročného DFS s hodnotou 11,8 percentuálnych bodov (87,2 % oproti 75,4 %) v prospech skupiny AC→PH (trastuzumab).

V čase aktualizácie údajov o bezpečnosti pri mediáne následného sledovania 3,5 – 3,8 rokov, analýza DFS opätovne potvrdila jeho prínos preukázaný v definitívnej analýze DFS. Napriek prechodu na trastuzumab v kontrolnej skupine, pridanie trastuzumabu k chemoterapii paklitaxelom viedlo k 52% zníženiu rizika recidívy ochorenia. Pridanie trastuzumabu k chemoterapii paklitaxelom tiež viedlo k 37% zníženiu rizika úmrtia.

Vopred plánovaná záverečná analýza celkového prežívania zo spojenej analýzy štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831 bola vykonaná po 707 úmrtiach (medián následného sledovania 8,3 rokov v skupine AC→PH). Liečba s AC→PH viedla k štatisticky významnému zlepšeniu OS v porovnaní s AC→P (stratifikovaný HR = 0,64; 95% IS [0,55; 0,74]; log-rank p-hodnota < 0,0001). V 8 rokoch bola miera prežívania vypočítaná na 86,9 % v skupine AC→PH a 79,4 % v skupine AC→P, s absolútnym prínosom 7,4 % (95% IS 4,9 %, 10,0 %).

Finálne výsledky OS zo spojenej analýzy štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831 sú zhrnuté v tabuľke 8 nižšie:

Tabuľka 8: Záverečná analýza celkového prežívania zo spojenej analýzy klinických štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831

Parameter	AC→P (N = 2 032)	AC→PH (N = 2 031)	p-hodnota oproti AC→P	Pomer rizika oproti AC→P (95% IS)
Úmrtie (udalosť OS): Počet pacientov s udalosťou (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	<0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

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

Analýza DFS bola tiež vykonaná v záverečnej analýze OS zo spojenej analýzy štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831. Aktualizované výsledky analýzy (stratifikovaný HR = 0,61; 95% IS [0,54; 0,69]) preukázali podobný prínos DFS v porovnaní s definitívnou primárnou analýzou DFS, napriek 24,8 % pacientov v skupine AC→P, ktorí prešli na liečbu trastuzumabom. V 8 rokoch bolo prežívanie bez prejavov ochorenia odhadované na 77,2 % (95% IS: 75,4; 79,1) v skupine AC→PH, s absolútnym prínosom 11,8 % v porovnaní so skupinou AC→P.

V štúdií BCIRG 006 sa trastuzumab podával buď v kombinácii s docetaxelom po AC chemoterapii (AC→DH) alebo v kombinácii s docetaxelom a karboplatinou (DCarbH).

Docetaxel bol podávaný nasledovne:

- intravenózne docetaxel – 100 mg/m² ako intravenózna infúzia počas 1 hodiny, podávaná každé 3 týždne v 4 cykloch (deň 2 prvého cyklu s docetaxelom, potom deň 1 každého nasledujúceho cyklu)

alebo

- intravenózne docetaxel – 75 mg/m² ako intravenózna infúzia počas 1 hodiny, podávaná každé 3 týždne v 6 cykloch (deň 2 1. cyklu, potom deň 1 každého nasledujúceho cyklu)

po ktorom nasledovala:

- karboplatina – v cieľovej hodnote AUC = 6 mg/ml/min podávaná intravenóznou infúziou počas 30 – 60 minút, opakované každé 3 týždne celkovo v 6 cykloch.

Trastuzumab sa podával týždenne s chemoterapiou a následne každé 3 týždne celkovo počas 52 týždňov.

V tabuľkách 9 a 10 sú zhrnuté výsledky účinnosti zo štúdie BCIRG 006. Medián trvania následného sledovania bol 2,9 rokov v skupine AC→D a 3,0 rokov v skupinách AC→DH a DCarbH.

Tabuľka 9: Prehľad analýz účinnosti v štúdií BCIRG 006 AC→D oproti AC→DH

Parameter	AC→D (n = 1 073)	AC→DH (n = 1 074)	Pomer rizika vs. AC→D (95% IS) p-hodnota
Prežívanie bez prejavov ochorenia Počet pacientov s udalosťou	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Vzdialená recidíva Počet pacientov s udalosťou	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Úmrtie (udalosť OS): Počet pacientov s udalosťou	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

AC→D = doxorubicín plus cyklofosfamid, po ktorých nasleduje docetaxel; AC→DH = doxorubicín plus cyklofosfamid, po ktorých nasleduje docetaxel plus trastuzumab; IS = interval spoľahlivosti

Tabuľka 10: Prehľad analýz účinnosti v štúdií BCIRG 006 AC→D oproti DCarbH

Parameter	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Pomer rizika vs. AC→D (95% IS)
Prežívanie bez prejavov ochorenia Počet pacientov s udalosťou	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Vzdialená recidíva Počet pacientov s udalosťou	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Úmrtie (udalosť OS): Počet pacientov s udalosťou	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

AC→D = doxorubicín plus cyklofosfamid, po ktorých nasleduje docetaxel; DCarbH = docetaxel, karboplatina a trastuzumab; IS = interval spoľahlivosti

V štúdií BCIRG 006 pre primárny koncový ukazovateľ, DFS, sa pomer rizika premieta do absolútneho prínosu z hľadiska 3-ročného DFS s hodnotou 5,8 percentuálnych bodov (86,7 % oproti 80,9 %) v prospech skupiny AC→DH (trastuzumab) a 4,6 percentuálnych bodov (85,5 % oproti 80,9 %) v prospech skupiny DCarbH (trastuzumab) v porovnaní s AC→D.

V štúdií BCIRG 006, 213/1075 pacientov v skupine DCarbH (TCH), 221/1074 pacientov v skupine AC→DH (AC→TH) a 217/1 073 pacientov v skupine AC→D (AC→T) malo stav výkonnosti podľa Karnofského ≤90 (buď 80 alebo 90). V tejto podskupine pacientov nebol zaznamenaný žiaden prínos DFS (HR = 1,16; 95% IS [0,73; 1,83] pre DCarbH (TCH) oproti AC→D (AC→T); HR 0,97; 95% IS [0,60; 1,55] pre AC→DH (AC→TH) oproti AC→D).

Navyše bola vykonaná post-hoc exploračná analýza súborov údajov zo spojenej analýzy klinických štúdií NSABP B-31/NCCTG N9831* a BCIRG006 kombinujúcich udalosti DFS a symptomatických kardiálnych udalostí, ktoré sú zhrnuté v tabuľke 11:

Tabuľka 11: Výsledky post-hoc exploračnej analýzy zo spojenej analýzy klinických štúdií NSABP B-31/NCCTG N9831* a BCIRG006 kombinujúce udalosti DFS a symptomatické kardiálne udalosti

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 a NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primárna analýza účinnosti DFS pomer rizika (95% IS) 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 dlhodobého následného sledovania** DFS pomer rizika (95% IS) p-hodnota	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
Post-hoc exploračná analýza s DFS a symptomatickými kardiálnymi udalosťami Dlhodobé následné sledovanie** Pomer rizika (95% IS)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doxorubicín; C: cyklofosamid; P: paklitaxel; D: docetaxel; Carb: karboplatina; H: trastuzumab
IS = interval spoľahlivosti

* V čase definitívnej analýzy DFS. Medián následného sledovania bol 1,8 roka u pacientov v skupine AC→P a 2,0 rokov v skupine AC→PH

** Medián trvania dlhodobého následného sledovania v spojenej analýze klinických štúdií bol 8,3 roka (rozsah: 0,1 až 12,1) pre skupinu AC→PH a 7,9 rokov (rozsah: 0,0 až 12,2) pre skupinu AC→P; Medián trvania dlhodobého následného sledovania pre štúdiu BCIRG 006 bol 10,3 rokov v oboch skupinách AC→D (rozsah: 0,0 až 12,6) aj DCarbH (rozsah: 0,0 až 13,1), a 10,4 rokov (rozsah: 0,0 až 12,7) v skupine AC→DH

Včasný karcinóm prsníka (neoadjuvantná-adjuvantná liečba)

Zatiaľ nie sú dostupné výsledky porovnávajúce účinnosť trastuzumabu podávaného s chemoterapiou v adjuvantnej liečbe s výsledkami získanými v neoadjuvantnej/adjuvantnej liečbe.

V neoadjuvantnej-adjuvantnej liečbe bola štúdia MO16432, multicentrická randomizovaná štúdia, navrhnutá na skúmanie klinickej účinnosti súbežného podávania trastuzumabu s neoadjuvantnou chemoterapiou vrátane antracyklínu aj taxánu, nasledovaná adjuvantnou liečbou trastuzumabom až do celkového trvania liečby 1 rok. Do štúdie boli zaradení pacienti s novodiagnostikovaným lokálne pokročilým (štádium III) alebo zápalovým EBC. Pacienti s HER2+ tumormi boli randomizovaní tak, aby dostávali buď neoadjuvantnú chemoterapiu súčasne s neoadjuvantnou-adjuvantnou liečbou trastuzumabom alebo samotnú neoadjuvantnú chemoterapiu.

V štúdiu MO16432 sa trastuzumab (nasycovacia dávka 8 mg/kg nasledovaná udržiavacou dávkou 6 mg/kg každé 3 týždne) podával súbežne s 10 cyklami neoadjuvantej chemoterapie

nasledovne:

- Doxorubicín 60 mg/m² a paklitaxel 150 mg/m², podávané každé 3 týždne v 3 cykloch, po ktorých nasledoval
 - Paklitaxel 175 mg/m² podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch,

po ktorých nasledovalo

- CMF v deň 1 a 8 každé 4 týždne v 3 cykloch

po ktorých po chirurgickom zákroku nasledovalo

- podávanie ďalších cyklov adjuvantného trastuzumabu (na dokončenie 1 roka liečby)

V tabuľke 12 sú zhrnuté výsledky účinnosti zo štúdie MO16432. Medián trvania následného sledovania v skupine s trastuzumabom bol 3,8 rokov.

Tabuľka 12: Výsledky účinnosti zo štúdie MO16432

Parameter	Chemo + trastuzumab (n = 115)	Iba chemo (n = 116)	
Prežívanie bez udalosti			Pomer rizika (95% IS)
Počet pacientov s udalosťou	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p = 0,0275
Celková patologická kompletná odpoveď* (95% IS)	40 % (31,0; 49,6)	20,7 % (13,7; 29,2)	p = 0,0014
Celkové prežívanie			Pomer rizika (95% IS)
Počet pacientov s udalosťou	22	33	0,59 (0,35; 1,02) p = 0,0555

* definovaná ako žiadny invazívny karcinóm v prsníku a axilárnych uzlinách

Absolútny prínos 13 percentuálnych bodov v prospech skupiny s trastuzumabom bol vypočítaný z hľadiska 3-ročného prežívania bez udalosti (65 % oproti 52 %).

Metastatický karcinóm žalúdka

Trastuzumab sa skúmal v jednej randomizovanej otvorenej klinickej štúdii fázy III ToGA (BO18255) v kombinácii s chemoterapiou oproti chemoterapii samotnej.

Chemoterapia sa podávala nasledovne:

- kapecitabín – 1 000 mg/m² perorálne dvakrát denne počas 14 dní každé 3 týždne v 6 cykloch (od večera dňa 1 do rána dňa 15 každého cyklu)

alebo

- intravenózne 5-fluóruracil – 800 mg/m²/deň ako kontinuálna intravenózna infúzia počas 5 dní, podávaná každé 3 týždne v 6 cykloch (deň 1 až 5 každého cyklu).

Ktorýkoľvek z nich sa podáva s:

- cisplatinou – 80 mg/m² každé 3 týždne v 6 cykloch, deň 1 každého cyklu.

V tabuľke 13 sú zhrnuté výsledky účinnosti zo štúdie BO18225:

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti zo štúdie BO18225

Parameter	FP N = 290	FP + H N = 294	HR (95% IS)	p-hodnota
Celkové prežívanie, medián v mesiacoch	11,1	13,8	0,74 (0,60–0,91)	0,0046
Prežívanie bez progresie ochorenia, medián v mesiacoch	5,5	6,7	0,71 (0,59–0,85)	0,0002
Čas do progresie ochorenia, medián v mesiacoch	5,6	7,1	0,70 (0,58–0,85)	0,0003
Celková miera odpovede, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22; 2,38)	0,0017
Trvanie odpovede, medián v mesiacoch	4,8	6,9	0,54 (0,40–0,73)	<0,0001

FP + H: fluórpyrimidín/cisplatina + trastuzumab

FP: fluórpyrimidín/cisplatina

^a Pomer pravdepodobnosti

Do štúdie boli zaradení pacienti, ktorí neboli predtým liečení pre HER2-pozitívny inoperabilný lokálne pokročilý alebo rekurentný a/alebo metastatický adenokarcinóm žalúdka alebo gastroezofágovej junkcie a neboli vhodní na kuratívnu liečbu. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo celkové prežívanie, ktoré bolo definované ako čas od dátumu randomizácie do dátumu úmrtia z akejkoľvek príčiny. V čase analýzy zomrelo celkovo 349 randomizovaných pacientov: 182 pacientov (62,8 %) v kontrolnej skupine a 167 pacientov (56,8 %) v liečebnej skupine. Väčšina úmrtí bola spôsobená udalosťami spojenými so základným nádorovým ochorením.

Post-hoc analýzy podskupín naznačujú, že pozitívne liečebné účinky sú obmedzené na tumory s vyššou hladinou proteínu HER2 (IHC2+/FISH+ alebo IHC3+). Medián celkového prežívania v skupine s vysokou expresiou receptora HER2 bol 11,8 mesiaca oproti 16 mesiacom, HR 0,65 (95% IS 0,51 – 0,83) a medián prežívania bez známkov progresie bol 5,5 mesiaca oproti 7,6 mesiacom, HR 0,64 (95% IS 0,51 – 0,79) pri FP oproti FP + H v tomto poradí. Pri celkovom prežívaní bol HR 0,75 (95% IS 0,51 – 1,11) v skupine IHC2+/FISH+ a v skupine IHC3+/FISH+ bol HR 0,58 (IS 95 % 0,41 – 0,81).

V exploratívnej analýze podskupín vykonanej v klinickej štúdií ToGA (BO18255) sa nezistil zjavný benefit celkového prežívania pri pridaní trastuzumabu do liečby pacientom s ECOG PS 2 pri zaradení do štúdie [HR 0,96 (95% IS 0,51 – 1,79), s nemerateľným ochorením [HR 1,78 (95% IS 0,87 – 3,66)] a lokálne pokročilým ochorením [HR 1,20 (95% IS 0,29 – 4,97)].

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s trastuzumabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre karcinóm prsníka a žalúdka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika trastuzumabu sa hodnotila analýzou populačného farmakokinetického modelu za použitia skupiny údajov od 1 582 pacientov, vrátane pacientov s HER2-pozitívnym MBC, EBC, pokročilým karcinómom žalúdka (*advanced gastric cancer* – AGC) a iných typov karcinómov, a zdravých dobrovoľníkov v 18 klinických štúdiách fázy I, II a III, ktorí dostávali trastuzumab intravenóznou infúziou. Dvojkompartimentový model s paralelnou lineárnou a nelineárnou elimináciou z centrálneho kompartmentu popísal profil trastuzumabu koncentrácia-čas. Pre nelineárnu elimináciu sa celkový klírens zvýšil pri znížených koncentráciách. Z tohto dôvodu nemôže byť vyvodená hodnota konštanty biologického polčasu trastuzumabu. $T_{1/2}$ sa znižuje so znižujúcimi sa koncentraciami v rámci dávkovacieho intervalu (pozri tabuľku 16). Pacienti s MBC a EBC mali podobné farmakokinetické parametre (napr. klírens (*clearance* – CL), objem centrálneho kompartmentu (V_c) a predpokladané populačné expozície v rovnovážnom stave (C_{min} , C_{max} a AUC)). Lineárny klírens pre MBC bol 0,136 l/deň; 0,112 l/deň pre EBC a 0,176 l/deň pre AGC. Nelineárne hodnoty parametrov eliminácie pre MBC, EBC a AGC pacientov boli 8,81 mg/deň pre maximálnu mieru eliminácie (V_{max}) a 8,92 μ g/ml pre konštantu Michaelis-Menten (K_m). Objem centrálneho kompartmentu bol 2,62 l pre pacientov s MBC a EBC a 3,63 l pre pacientov s AGC. Vo finálnom populačnom farmakokinetickom modeli boli okrem primárneho typu karcinómu navyše identifikované, ako štatisticky významné kovariáty ovplyvňujúce expozíciu trastuzumabu, telesná hmotnosť, sérová aspartátaminotransferáza a albumín. Každopádne magnitúda účinku týchto kovariátov na expozíciu trastuzumabu poukazuje na to, že je nepravdepodobné, aby tieto kovariáty mali klinicky významný účinok na koncentrácie trastuzumabu.

Predpokladané populačné farmakokinetické hodnoty expozície (medián s 5. – 95. percentilami) a farmakokinetické hodnoty parametrov pri klinicky relevantných koncentráciách (C_{max} a C_{min}) pre pacientov s MBC, EBC a AGC liečených schváleným dávkovacím režimom raz týždenne a každé 3 týždne sú zobrazené v tabuľke 14 (cyklus 1), tabuľke 15 (rovnovážny stav), a tabuľke 16 (farmakokinetické parametre) nižšie.

Tabuľka 14: Predpokladané populačné farmakokinetické hodnoty expozície v cykle 1 (medián s 5. - 95. percentilami) pre dávkovací režimy intravenózneho infúzie trastuzumabu u pacientov s MBC, EBC a AGC

Režim	Primárny typ karcinómu	N	C _{min} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-21dní} (µg.deň/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	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 qw	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)

q3w = každé 3 týždne; qw = raz týždenne

Tabuľka 15: Predpokladané populačné farmakokinetické hodnoty expozície v rovnovážnom stave (medián s 5. – 95. percentilami) pre dávkovací režimy intravenózneho infúzie trastuzumabu u pacientov s MBC, EBC a AGC

Režim	Primárny typ karcinómu	N	C _{min,ss} * (µg/ml)	C _{max,ss} ** (µg/ml)	AUC _{ss, 0-21 dní} (µg.deň/ml)	Čas do rovnovážneho stavu*** (týždeň)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	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 qw	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

q3w = každé 3 týždne; qw = raz týždenne

*C_{min,ss} = C_{min} v rovnovážnom stave

**C_{max,ss} = C_{max} v rovnovážnom stave

*** čas do 90 % rovnovážneho stavu

Tabuľka 16: Predpokladané populačné farmakokinetické parametre v rovnovážnom stave pre dávkovací režimy intravenózneho infúzie trastuzumabu u pacientov s MBC, EBC a AGC

Režim	Primárny typ karcinómu	N	Celkový CL rozsah z C _{max,ss} do C _{min,ss} (l/deň)	Rozsah t _{1/2} z C _{max,ss} do C _{min,ss} (deň)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	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 qw	MBC	805	0,213–0,259	17,2–20,4
	EBC	390	0,184–0,221	19,7–23,2

q3w = každé 3 týždne; qw = raz týždenne

Vyplavenie trastuzumabu

Doba vyplavenia trastuzumabu sa hodnotila po jeho intravenóznom podaní raz týždenne alebo každé tri týždne za použitia farmakokinetického populačného modelu. Výsledky týchto simulácií naznačujú, že najmenej 95 % pacientov dosiahne koncentrácie < 1 µg/ml (približne 3 % z predpokladanej populácie C_{min,ss} alebo 97 % vyplavenie) do 7 mesiacov.

HER2-ECD uvoľnená do obehu

Exploratívne analýzy kovariátov s informáciou len z podskupiny pacientov naznačujú, že pacienti s vyššou hladinou uvoľnenej HER2-ECD dosiahli rýchlejší nelineárny klírens (nižší K_m) ($P < 0,001$). Zistila sa súvislosť medzi uvoľneným antigénom a hladinou SGOT/AST; dopad uvoľneného antigénu na klírens môže byť čiastočne vysvetlený hladinami SGOT/AST.

Východiskové hladiny uvoľnenej HER2-ECD pozorované u pacientov s MGC boli porovnateľné s hladinami u pacientov s MBC a EBC, a nebol pozorovaný žiadny zjavný vplyv na klírens trastuzumabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neexistujú žiadne dôkazy o akútnej toxicite alebo toxicite po opakovanom podávaní v štúdiách trvajúcich až 6 mesiacov, alebo reprodukčnej toxicity v teratologických štúdiách, štúdiách fertility u žien alebo v štúdiách zameraných na neskorú gestačnú toxicitu/prestup liečiva cez placentu. Trastuzumab nie je genotoxický. Trehalóza, hlavná pomocná látka lieku, nevykazovala v štúdiu žiadne náznaky toxicity.

Neboli vykonané žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách na stanovenie karcinogénneho potenciálu trastuzumabu alebo na stanovenie jeho vplyvu na fertilitu samcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát L-histidíniumchloridu
L-histidín
dihydrát α, α -trehalózy
polysorbát 20

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať alebo riediť s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Neried'te roztokom glukózy, pretože dochádza k vyzrážaniu bielkoviny.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky: 4 roky.

Rekonštitúcia a zriedenie za aseptických podmienok:

Po rekonštitúcii sterilnou vodou na injekciu za aseptických podmienok bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku počas 7 dní pri teplote 2 °C – 8 °C.

Po zriedení za aseptických podmienok v polyvinylchloridových, polyetylénových alebo polypropylénových vakoch, obsahujúcich 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného bola chemická a fyzikálna stabilita Ontruzantu preukázaná až do 30 dní pri teplote 2 °C – 8 °C a 24 hodín pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok a infúzny roztok Ontruzantu použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, používateľ je zodpovedný za dĺžku a podmienky jeho uchovávaní pred jeho použitím a čas nemá byť normálne dlhší než 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia a riedenie prebehli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Rekonštituovaný roztok nezmrazujte.

Podmienky na uchovávanie lieku po jeho rekonštitúcii, pozri časť 6.3 a 6.6.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ontruzant 150 mg prášok na infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka z číreho skla typu I s obsahom 15 ml s butylovou gumovou zátkou pokrytou fluóro-živicovým filmom obsahujúca 150 mg trastuzumabu.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Ontruzant 420 mg prášok na infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka z číreho skla typu I s obsahom 40 ml s butylovou gumovou zátkou pokrytou fluóro-živicovým filmom obsahujúca 420 mg trastuzumabu.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Infúzny roztok Ontruzantu sa dodáva v sterilných, nepyrogénnych liekovkách bez konzervačných látok v liekovkách na jednorazové použitie.

Rekonštitúcia a riedenie má prebiehať za príslušných aseptických podmienok. Počas riedenia sa má s Ontruzantom manipulovať s opatrnosťou, aby sa zabezpečila sterilita pripravovaných roztokov. Keďže liek neobsahuje žiadne antimikrobiálne ani bakteriostatické látky, musí byť pripravený za aseptických podmienok.

Príprava, rekonštitúcia a skladovanie za aseptických podmienok:

Príprava infúzie musí prebiehať za aseptických podmienok. Príprava má byť :

- vykonaná za aseptických podmienok vyškoleným zdravotníckym personálom v súlade so správnou klinickou praxou pre prípravu, zvlášť s ohľadom na aseptickú prípravu parenterálnych liekov.
- pripravená v laminárnom boxe alebo v biologicky bezpečnom boxe za použitia štandardných opatrení na bezpečnú prípravu liekov podávaných intravenózne.
- následne primerane skladovaná, aby sa zaistilo skladovanie pripraveného roztoku na intravenóznou infúziu za aseptických podmienok.

Počas rekonštitúcie sa má s Ontruzantom manipulovať opatrne. Nadmerné spenenie počas rekonštitúcie alebo trasenie rekonštituovaným roztokom môže spôsobiť ťažkosti s natiahnutím potrebného množstva lieku z injekčnej liekovky.

Rekonštituovaný roztok nezmrazujte.

Ontruzant 150 mg prášok na infúzny koncentrát

Za príslušných aseptických podmienok sa každá injekčná liekovka so 150 mg lieku Ontruzant rekonštituuje pomocou 7,2 ml sterilnej vody na injekcie (nie je súčasťou balenia). Na rekonštitúciu lieku sa nesmú použiť iné rozpúšťadlá.

Tým sa získa 7,4 ml roztoku na jednorazové použitie, ktorý obsahuje približne 21 mg/ml trastuzumabu, pri pH približne 6,0. 4% rezerva objemu umožňuje natiahnuť deklarovanú dávku 150 mg z každej injekčnej liekovky.

Ontruzant 420 mg prášok na infúzny koncentrát

Za príslušných aseptických podmienok sa každá injekčná liekovka so 420 mg lieku Ontruzant rekonštituuje pomocou 20 ml sterilnej vody na injekcie (nie je súčasťou balenia). Na rekonštitúciu lieku sa nesmú použiť iné rozpúšťadlá.

Tým sa získa 21 ml roztoku na jednorazové použitie, ktorý obsahuje približne 21 mg/ml trastuzumabu, pri pH približne 6,0. 5% rezerva objemu umožňuje natiahnuť deklarovanú dávku 420 mg z každej injekčnej liekovky.

Injekčná liekovka s liekom Ontruzant		Objem sterilnej vody na injekcie		Výsledná koncentrácia
150 mg injekčná liekovka	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg injekčná liekovka	+	20 ml	=	21 mg/ml

Návod k aseptickému rekonštitúciu:

1) Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstreknite príslušný objem (ako je uvedené vyššie) sterilnej vody na injekcie do injekčnej liekovky obsahujúcej lyofilizovaný prášok Ontruzantu, prúd vody na injekcie nasmerujte na lyofilizovaný koláč.

2) Pri rekonštitúciu si môžete pomôcť jemným krúžením s injekčnou liekovkou. **LIEKOVKOU NETRASTE!**

Mierne spenenie lieku po rekonštitúciu nie je nezvyčajné. Injekčnú liekovku nechajte voľne stáť približne 5 minút. Rekonštituovaný roztok Ontruzantu má číru až svetložltú farbu a nesmie obsahovať žiadne viditeľné častice.

Návod na aseptické riedenie rekonštituovaného roztoku:

Potrebný objem roztoku sa vypočíta:

- na základe nasycovacej dávky 4 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti alebo nasledujúcej týždennej dávky 2 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti pomocou nasledujúceho vzorca:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{dávka (4 mg/kg – nasycovacia alebo 2 mg/kg – udržiavacia)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrácia rekonštituovaného roztoku)}}$$

- na základe nasycovacej dávky 8 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti alebo nasledujúcej dávky 6 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti podanej každé 3 týždne pomocou nasledujúceho vzorca:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{dávka (8 mg/kg – nasycovacia alebo 6 mg/kg – udržiavacia)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrácia rekonštituovaného roztoku)}}$$

Príslušné množstvo roztoku sa má natiahnuť z injekčnej liekovky a pridať do infúzneho vaku s obsahom 250 ml 0,9% roztoku chloridu sodného. Nepoužívajte roztoky s obsahom glukózy (pozri časť 6.2). Vak zľahka prevracajte, aby sa roztok premiešal a nedošlo pritom k speneniu.

Parenterálne lieky sa musia pred podaním skontrolovať voľným okom, či neobsahujú nejaké častice a či nedošlo k zmene sfarbenia.

Medzi Ontruzantom a polyvinylchloridovými, polyetylénovými alebo polypropylénovými vakmi sa nepozorovali žiadne inkompatibility.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. november 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, DK-3400
Dánsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, DK-3400
Dánsko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Ontuzant 150 mg prášok na infúzny koncentrát
trastuzumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Injekčná liekovka obsahuje 150 mg trastuzumabu. Po rekonštitúcii 1 ml koncentráту obsahuje 21 mg trastuzumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:
monohydrát L-histidíniumchloridu, L-histidín, dihydrát α, α -trehalózy, polysorbát 20.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie iba po rekonštitúcii a riedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1241/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Ontruzant 150 mg prášok na koncentrát
trastuzumab
Iba na intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Ontuzant 420 mg prášok na infúzny koncentrát
trastuzumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Injekčná liekovka obsahuje 420 mg trastuzumabu. Po rekonštitúcii 1 ml koncentrátu obsahuje 21 mg trastuzumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:
monohydrát L-histidíniumchloridu, L-histidín, dihydrát α, α -trehalózy, polysorbát 20.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie iba po rekonštitúcii a riedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1241/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Ontruzant 420 mg prášok na infúzny koncentrát
trastuzumab
Iba na intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ontruzant 150 mg prášok na infúzny koncentrát

Ontruzant 420 mg prášok na infúzny koncentrát

trastuzumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ontruzant a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ontruzant
3. Ako používať Ontruzant
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ontruzant
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ontruzant a na čo sa používa

Ontruzant obsahuje liečivo trastuzumab, ktorý je monoklonálnou protilátkou. Monoklonálne protilátky sa viažu na špecifické proteíny alebo antigény. Trastuzumab je vyvinutý tak, aby sa viazal selektívne na antigén nazývaný receptor ľudského epidermálneho rastového faktora 2 (HER2). HER2 sa nachádza vo veľkom množstve na povrchu niektorých nádorových buniek, kde stimuluje ich rast. Keď sa Ontruzant naviaže na HER2, zastavuje rast takýchto buniek a spôsobuje ich odumieranie.

Lekár vám môže predpísať Ontruzant na liečbu karcinómu prsníka a žalúdka v prípade, že:

- Máte včasný karcinóm prsníka s vysokou hladinou proteínu nazývaného HER2.
- Máte metastatický karcinóm prsníka (karcinóm prsníka, ktorý sa rozšíril mimo pôvodného ložiska tumoru) s vysokou hladinou HER2. Ontruzant môže byť predpísaný v kombinácii s chemoterapeutickými liekmi paklitaxel alebo docetaxel ako prvá liečba metastatického karcinómu prsníka alebo môže byť predpísaný samostatne, ak sa iné druhy liečby ukázali ako neúčinné. Používa sa aj v kombinácii s liekmi nazývanými inhibítory aromatázy u pacientov s vysokou hladinou HER2 a s metastatickým karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálneho receptora (karcinóm, ktorý je citlivý na prítomnosť ženských pohlavných hormónov).
- Máte metastatický karcinóm žalúdka s vysokou hladinou HER2, keď je v kombinácii s inými liekmi proti rakovine – kapecitabínom alebo 5-fluóruracilom a cisplatinou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ontruzant

Nepoužívajte Ontruzant ak

- ste alergický na trastuzumab, na myšie bielkoviny alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- máte vážne ťažkosti s dýchaním v pokoji z dôvodu nádorového ochorenia alebo potrebujete liečbu kyslíkom.

Upozornenia a opatrenia

Lekár bude starostlivo dozerat' na vašu liečbu.

Kontroly srdca

Liečba Ontruzantom (samotným alebo s taxánom) môže ovplyvniť vaše srdce, najmä ak ste niekedy užívali antracyklín (taxány a antracyklíny sú ďalšie dva druhy liekov používaných na liečbu nádorového ochorenia).

Účinky môžu byť mierne až závažné a môžu spôsobiť úmrtie. Preto bude funkcia vášho srdca skontrolovaná pred liečbou Ontruzantom, počas liečby (každé tri mesiace) a po liečbe Ontruzantom (až do dvoch až piatich rokov).

Ak sa u vás objavia akékoľvek prejavy srdcového zlyhávania (nedostatočné čerpanie krvi srdcom), funkcia vášho srdca môže byť kontrolovaná častejšie (každých šesť až osem týždňov), môžete dostať liečbu na srdcové zlyhávanie alebo budete musieť ukončiť liečbu Ontruzantom.

Povedzte lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre predtým, ako vám podajú Ontruzant, ak:

- ste mali zlyhávanie srdca, ochorenie koronárnych tepien, ochorenie srdcových chlopní (srdcový šelest), vysoký krvný tlak, ak ste užívali alebo práve užívate nejaký liek na vysoký krvný tlak.
- ste používali alebo práve používate liek nazývaný doxorubicín alebo epirubicín (lieky používané na liečbu nádorového ochorenia). Tieto lieky (alebo všetky ostatné antracyklíny) môžu pri liečbe Ontruzantom poškodiť srdcový sval a zvýšiť riziko srdcových problémov.
- máte dýchavicu, zvlášť ak v súčasnosti užívate taxán. Ontruzant môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním, najmä pri prvom podaní. Stav môže byť vážnejší, ak sa vám už teraz zle dýcha. Vo veľmi zriedkavých prípadoch došlo k úmrtiu pacientov, ktorí už pred začiatkom liečby Ontruzantom mali vážne problémy s dýchaním.
- ste sa niekedy liečili na iný druh nádorového ochorenia.

Ak dostávate Ontruzant spolu s inými liekmi na liečbu rakoviny, ako sú paklitaxel, docetaxel, inhibítor aromatázy, kapecitabín, 5-fluóruuracil alebo cisplatina, prečítajte si aj písomné informácie pre tieto lieky.

Deti a dospelí

Ontruzant sa u osôb mladších ako 18 rokov neodporúča.

Iné lieky a Ontruzant

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Môže trvať až 7 mesiacov, kým sa Ontruzant vylúči z tela. Preto ak začnete nejakú novú liečbu do 7 mesiacov po ukončení liečby, upozorníte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, že ste sa liečili Ontruzantom.

Tehotenstvo

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Počas liečby Ontruzantom a aspoň 7 mesiacov po ukončení liečby musíte používať účinnú antikoncepciu.
- Lekár vás bude informovať o rizikách a prínosoch užívania Ontruzantu počas tehotenstva. V zriedkavých prípadoch došlo u tehotných žien liečených Ontruzantom k úbytku (plodovej) vody, ktorá obklopuje dieťa v maternici. Táto situácia môže byť škodlivá pre vaše dieťa v maternici a bola spojená s neúplne vyvinutými pľúcami, čo môže viesť k úmrtiu plodu.

Dojčenie

Počas liečby Ontruzantom a ešte 7 mesiacov po poslednej dávke Ontruzantu nedojčíte vaše dieťa, keďže vaše dieťa môže byť vystavené pôsobeniu Ontruzantu prostredníctvom materského mlieka.

Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom, predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ontruzant môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, ak sa u vás počas liečby objavia príznaky, ako je triaška alebo horúčka, nesmiete viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým tieto príznaky nevymiznú.

3. Ako používať Ontruzant

Pred začiatkom liečby lekár v tumore stanoví množstvo HER2. Len pacienti s vysokými hodnotami HER2 budú liečení Ontruzantom. Ontruzant smie podávať len lekár alebo zdravotná sestra. Lekár vám predpíše dávku a liečebný režim, ktorý je pre *vás* vhodný. Dávka Ontruzantu závisí od telesnej hmotnosti.

Ontruzant sa podáva ako infúzia do žily (vnútrožilová infúzia). Táto vnútrožilová forma nie je na podkožné použitie a musí sa podávať iba ako vnútrožilová infúzia.

Prvá dávka liečby sa podáva počas 90 minút a počas podávania budete pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka pre prípad, že by sa vyskytli akékoľvek vedľajšie účinky (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“). Ak je prvá dávka dobre tolerovaná, ďalšie dávky sa môžu podávať počas 30 minút. Počet infúzií, ktoré dostanete, bude závisieť od toho, ako budete odpovedať na liečbu. Váš lekár sa o tom s vami porozpráva.

Aby sa predišlo chybám v medikácii, je dôležité skontrolovať štítky na injekčných liekvočkách, aby sa zabezpečilo, že liek, ktorý sa pripravuje a podáva, je Ontruzant (trastuzumab) a nie trastuzumab emtansín.

Pri včasnom karcinóme prsníka, metastatickom karcinóme prsníka a metastatickom karcinóme žalúdka sa Ontruzant podáva každé 3 týždne. Pri metastatickom karcinóme prsníka sa Ontruzant môže podávať aj raz týždenne.

Ak prestanete používať Ontruzant

Neprestaňte používať tento liek bez predchádzajúcej konzultácie so svojim lekárom. Všetky dávky sa musia užívať v správnom čase každý týždeň alebo každé tri týždne (v závislosti od vašej schémy dávkovania). Tak bude liek pôsobiť čo najúčinnejšie.

Môže trvať až 7 mesiacov, kým sa Ontruzant vylúči z tela. Preto sa váš lekár môže rozhodnúť, že vám bude naďalej kontrolovať funkciu srdca aj po ukončení liečby.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Ontruzant môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Niektoré z týchto vedľajších účinkov môžu byť závažné a môžu viesť k hospitalizácii pacienta.

Počas infúzie Ontruzantu sa môže objaviť zimnica, horúčka a ďalšie príznaky podobné chrípke. Tieto sú veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb). Ostatné príznaky súvisiace s infúziou: nevoľnosť (nauzea), vracanie, bolesť, zvýšené svalové napätie a tras, bolesť hlavy, závraty, poruchy dýchania, sipot, vysoký alebo nízky krvný tlak, poruchy srdcového rytmu (palpitácie, búšenie srdca

alebo nepravidelný srdcový tep), opuch tváre a pier, vyrážka a pocit únavy. Niektoré z týchto príznakov môžu byť závažné, u niekoľkých pacientov došlo k úmrtiu (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).

Tieto účinky sa vyskytujú hlavne pri prvej vnútrožilovej infúzii a počas prvých niekoľkých hodín od začiatku podávania infúzie. Sú zvyčajne prechodné. Počas podávania infúzie a najmenej počas šiestich hodín od začiatku prvého podania infúzie a počas dvoch hodín od začiatku ďalších podaní budete pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka. Ak sa objaví reakcia, spomalí alebo ukončí podávanie infúzie a môže vám podať liečbu na potlačenie vedľajších účinkov. Po úprave príznakov je možné v podávaní infúzie pokračovať.

Občas sa príznaky začnú prejavovať neskôr ako šesť hodín od začiatku podávania infúzie. Ak sa vám to stane, ihneď kontaktujte svojho lekára. Niekedy sa môžu príznaky zmierniť a neskôr opäť zhoršiť.

Závažné vedľajšie účinky

Ďalšie vedľajšie účinky sa môžu objaviť kedykoľvek počas liečby Ontruzantom, nielen v súvislosti s infúziou. **Ihneď povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:**

- Niekedy sa v priebehu liečby a príležitostne aj po ukončení liečby môžu vyskytnúť srdcové ťažkosti a môžu byť závažné. Patrí medzi ne oslabenie srdcového svalu, ktoré môže viesť k zlyhaniu srdca, zápal výstelky okolo srdca a poruchy srdcového rytmu. Môže to vyvolávať také príznaky ako dýchacie ťažkosti (vrátane ťažkostí objavujúcich sa v noci), kašeľ, zadržiavanie tekutín (opuchy) v nohách alebo rukách, palpitácie (búšenie srdca alebo nepravidelný tep) (pozri časť 2 Kontrola srdca).

Lekár vám bude počas liečby a po nej pravidelne kontrolovať srdcovú činnosť, ale ak si všimnete niektorý z vyššie spomínaných príznakov, musíte mu to ihneď oznámiť.

- Syndróm rozpadu tumoru (zoskupenie metabolických komplikácií vyskytujúcich sa po protirakovinovej liečbe, charakterizované vysokými hladinami draslíka a fosforečnanu v krvi a nízkou hladinou vápnika v krvi). Príznaky môžu zahŕňať problémy s obličkami (slabosť, dýchavičnosť, únava a zmätenosť), problémy so srdcom (búšenie srdca alebo zrýchlený alebo spomalený tep), záchvaty, vracanie alebo hnačku a trpnutie v ústach, rukách alebo nohách.

Ak budete mať niektorý z vyššie uvedených príznakov, keď ukončíte liečbu Ontruzantom, navštívte svojho lekára a povedzte mu, že ste boli predtým liečený Ontruzantom.

Nasledujúci zoznam vedľajších účinkov sa môže objaviť kedykoľvek počas liečby Ontruzantom, nielen v súvislosti s infúziou.

Veľmi časté nežiaduce účinky Ontruzantu (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie
- hnačka
- zápcha
- dyspepsia (pálenie záhy)
- únava
- kožná vyrážka
- bolesť na hrudníku
- bolesť brucha
- bolesť kĺbov
- nízky počet červených krviniek a bielych krviniek (ktoré pomáhajú bojovať s infekciou), niekedy s horúčkou
- bolesť svalov
- konjunktivitída (zápal očných spojoviek)
- slzenie očí

- krvácanie z nosa
- výtok z nosa
- vypadávanie vlasov
- tras
- nával horúčavy
- závrat
- poškodenie nechtov
- úbytok telesnej hmotnosti
- nechutenstvo
- insomniá (nespavosť)
- zmenené vnímanie chuti
- nízky počet krvných doštičiek
- modriny
- necitlivosť alebo mravenčenie v prstoch na rukách a nohách
- začervenanie, opuch alebo ranky v ústach a/alebo hrdle
- bolesť, opuch, začervenanie alebo mravenčenie v rukách a nohách
- dýchavičnosť
- bolesť hlavy
- kašeľ
- vracanie
- nevoľnosť

Časté vedľajšie účinky Ontruzantu (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- | | |
|---|----------------------------|
| • alergické reakcie | • suchosť úst a kože |
| • infekcie hrdla | • suché oči |
| • infekcie močového mechúra a kože | • potenie |
| • pásový opar | • pocit slabosti a choroby |
| • zápal prsníka | • úzkosť |
| • zápal pečene | • depresia |
| • poruchy obličiek | • poruchy myslenia |
| • hypertónia (zvýšené svalové napätie alebo tenzia) | • astma |
| • bolesť v rukách a/alebo nohách | • infekcia pľúc |
| • svrbivá vyrážka | • poruchy funkcie pľúc |
| • somnolencia (ospanlivosť) | • bolesť chrbta |
| • hemoroidy | • bolesť šije |
| • svrbenie kože | • bolesť kostí |
| • kŕče v nohách | • akné |

Menej časté vedľajšie účinky Ontruzantu (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- hluchota
- hrboľatá vyrážka
- infekcia krvi

Zriedkavé vedľajšie účinky Ontruzantu (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- svalová slabosť
- žltacka (žlté sfarbenie kože alebo očí)
- zápal alebo zjazvenie pľúc

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené pri použití Ontruzantu (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- nezvyčajná alebo zhoršená zrážanlivosť krvi
- anafylaktické reakcie (závažná alergická reakcia)

- vysoké hladiny draslíka
- opuch mozgu
- opuch alebo krvácanie očného pozadia
- šok
- opuch výstelky srdca
- pomalý srdcový tep
- nepravidelný srdcový rytmus
- dychová tieseň
- respiračné zlyhávanie
- náhle hromadenie tekutiny v pľúcach
- náhle zúženie dýchacích ciest
- nezvyčajne nízke hladiny kyslíka v krvi
- ťažkosti s dýchaním vo vodorovnej polohe
- poškodenie/zlyhávanie pečene
- opuch tváre, pier a hrdla
- zlyhávanie obličiek

Počas tehotenstva:

- nezvyčajne nízka hladina tekutiny okolo dieťaťa v maternici
- nedostatočný vývin pľúc plodu v maternici
- nedostatočný vývin obličiek plodu v maternici

Niektoré z týchto vedľajších účinkov môžu byť spôsobené základným nádorovým ochorením. Ak dostávate Ontruzant v kombinácii s chemoterapiou, niektoré môže vyvolávať chemoterapia.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ontruzant

Ontruzant bude uchovávaný zdravotníckymi pracovníkmi v nemocnici alebo na klinike.

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuli a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Neotvorená liekovka sa má uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).
- Rekonštituovaný roztok nezmrazujte.
- Infúzne roztoky sa musia použiť hneď po nariadení. Ak sa nepoužijú okamžite, za dobu uchovávania a za podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ; doba nesmie presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.
- Ontruzant nepoužijte, ak pred podaním v roztoku spozorujete akékoľvek častice alebo zmenu jeho zafarbenia.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ontruzant obsahuje

- Liečivo je trastuzumab. Jedna injekčná liekovka obsahuje buď:
 - 150 mg trastuzumabu, ktorý sa má rozpustiť v 7,2 ml vody na injekcie alebo
 - 420 mg trastuzumabu, ktorý sa má rozpustiť v 20 ml vody na injekcie.
- Výsledný roztok obsahuje približne 21 mg/ml trastuzumabu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát L-histidíniumchloridu, L-histidín, dihydrát α,α -trehalózy, polysorbát 20.

Ako vyzerá Ontruzant a obsah balenia

Ontruzant je prášok na infúzny koncentrát na intravenózne podanie, ktorý sa dodáva v sklenených injekčných liekovkách s gumovou zátkou s obsahom buď 150 mg trastuzumabu alebo 420 mg trastuzumabu. Prášok je v peletách bielej až svetložltej farby. Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku s práškom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, DK-3400
Dánsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
d poc_belux@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
d poc_belux@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
d poc_czechslovak@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
d poc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel.: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
d poc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

Infúzny roztok Ontruzantu sa dodáva v sterilných, nepyrogénnych liekovkách bez konzervačných látok, v liekovkách na jednorazové použitie.

Tento liek sa vždy musí uchovávať v uzavretom pôvodnom obale a v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C.

Rekonštitúcia a riedenie má prebiehať za príslušných aseptických podmienok. Počas riedenia sa má s Ontruzantom manipulovať s opatrnosťou, aby sa zabezpečila sterilita pripravovaných roztokov. Keďže liek neobsahuje žiadne antimikrobiálne ani bakteriostatické látky, musí byť pripravený za aseptických podmienok.

Injekčná liekovka Ontruzantu nariadeného sterilnou vodou na injekcie (nie je súčasťou balenia) za aseptických podmienok si pri teplote 2 °C – 8 °C uchováva chemickú a fyzikálnu stabilitu počas 7 dní od nariadenia, pričom sa nesmie zmrazovať.

Po zriedení za aseptických podmienok v polyvinylchloridových, polyetylénových alebo polypropylénových vakoch obsahujúcich 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného bola chemická a fyzikálna stabilita Ontruzantu preukázaná až do 30 dní pri teplote 2 °C – 8 °C a počas 24 hodín pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má nariadený roztok a infúzny roztok Ontruzantu použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, používateľ je zodpovedný za dĺžku a podmienky jeho uchovania pred jeho použitím a čas nemá byť normálne dlhší než 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia a riedenie prebehli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Príprava, rekonštitúcia a skladovanie za aseptických podmienok:

Pri príprave infúzie je potrebné dodržiavanie aseptických podmienok. Príprava má byť :

- vykonaná za aseptických podmienok vyškoleným zdravotníckym personálom v súlade so správnou klinickou praxou pre prípravu, zvlášť s ohľadom na aseptickú prípravu parenterálnych liekov.
- pripravená v laminárnom boxe alebo v biologicky bezpečnom boxe za použitia štandardných opatrení na bezpečnú prípravu liekov podávaných intravenózne.
- následne primerane skladovaná, aby sa zaistilo skladovanie pripraveného roztoku na intravenóznou infúziu za aseptických podmienok.

Ontruzant 150 mg prášok na infúzny koncentrát

Za príslušných aseptických podmienok sa každá 150 mg injekčná liekovka s liekom Ontruzant rekonštituuje pomocou 7,2 ml vody na injekcie (nie je súčasťou balenia). Na rekonštitúciu lieku sa nesmú použiť iné rozpúšťadlá. Tým sa získa 7,4 ml roztoku na jednorazové použitie, ktorý obsahuje približne 21 mg/ml trastuzumabu. 4% rezerva objemu umožňuje natiahnuť deklarovanú dávku 150 mg z každej injekčnej liekovky.

Ontruzant 420 mg prášok na infúzny koncentrát

Za príslušných aseptických podmienok sa každá 420 mg injekčná liekovka s liekom Ontruzant rekonštituuje pomocou 20 ml vody na injekcie (nie je súčasťou balenia). Na rekonštitúciu lieku sa nesmú použiť iné rozpúšťadlá. Tým sa získa 21 ml roztoku na jednorazové použitie, ktorý obsahuje približne 21 mg/ml trastuzumabu. 5% rezerva objemu umožňuje natiahnuť deklarovanú dávku 420 mg z každej injekčnej liekovky.

Injekčná liekovka s liekom Ontruzant		Objem sterilnej vody na injekcie		Výsledná koncentrácia
150 mg injekčná liekovka	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg injekčná liekovka	+	20 ml	=	21 mg/ml

Návod k aseptickej rekonštitúcii

Počas rekonštitúcie sa má s Ontruzantom manipulovať opatrne. Nadmerné spenenie počas rekonštitúcie alebo trasenie rekonštituovaným Ontruzantom môže spôsobiť ťažkosti s natiiahnutím potrebného množstva lieku z injekčnej liekovky.

1) Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstreknite príslušný objem (ako je uvedené vyššie) vody na injekcie do injekčnej liekovky obsahujúcej lyofilizovaný prášok Ontruzantu, prúd vody na injekcie nasmerujte na lyofilizovaný koláč.

2) Pri rekonštitúcii si môžete pomôcť jemným krúžením s injekčnou liekovkou. **LIEKOVKOU NETRASTE!**

Mierne spenenie lieku po rekonštitúcii nie je nezvyčajné. Injekčnú liekovku nechajte voľne stáť približne 5 minút. Rekonštituovaný roztok Ontruzantu má číru až svetložltú farbu a nesmie obsahovať žiadne viditeľné častice.

Návod na aseptické riedenie rekonštituovaného roztoku:

Potrebný objem roztoku sa vypočíta:

- na základe nasycovacej dávky 4 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti alebo nasledujúcej týždennej dávky 2 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti pomocou nasledujúceho vzorca:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{dávka (4 mg/kg – nasycovacia alebo 2 mg/kg – udržiavacia)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrácia rekonštituovaného roztoku)}}$$

- na základe nasycovacej dávky 8 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti alebo nasledujúcej dávky 6 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti podanej každé 3 týždne pomocou nasledujúceho vzorca:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{dávka (8 mg/kg – nasycovacia alebo 6 mg/kg – udržiavacia)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrácia rekonštituovaného roztoku)}}$$

Príslušné množstvo roztoku sa má natiiahnuť z injekčnej liekovky a pridať do polyvinylchloridového, polyetylénového alebo polypropylénového infúzneho vaku s obsahom 250 ml 0,9% roztoku chloridu sodného. Nepoužívajte roztoky s obsahom glukózy. Vak zľahka prevracajte, aby sa roztok premiešal a nedošlo pritom k speneniu. Parenterálne roztoky sa musia pred podaním skontrolovať voľným okom, či neobsahujú nejaké častice a či nedošlo k zmene sfarbenia.