

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trazimera 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Trazimera 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Trazimera 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

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

Trazimera 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

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

Реконституираният разтвор Trazimera съдържа 21 mg/ml трастузумаб.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат).

Бял лиофилизиран прах или компактна маса

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на млечната жлеза

Метастазирал рак на млечната жлеза

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

- като монотерапия за лечение на пациенти, които са били лекувани с не по-малко от две химиотерапевтични схеми за лечение на метастазирало заболяване. Предхождащата химиотерапия трябва да е включвала поне антрациклин и таксан, освен ако пациентите не са били подходящи за подобно лечение. Пациентите, положителни за хормонални рецептори, трябва също да са провели неуспешно хормонално лечение, освен ако пациентите не са били подходящи за подобно лечение.

- в комбинация с паклитаксел за лечение на пациенти, които не са били лекувани с химиотерапия за метастазирало заболяване и при които не е подходящо прилагането на антрациклин.
- в комбинация с доцетаксел за лечение на пациенти, които не са били лекувани с химиотерапия за метастазирало заболяване.
- в комбинация с ароматазен инхибитор за лечение на пациенти в постменопауза, с МРМЖ положителен за хормонални рецептори, нелекувани преди това с трастузумаб.

Рак на млечната жлеза в ранен стадий

Trazimera е показан за лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен рак на млечната жлеза в ранен стадий (РРМЖ):

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

Trazimera трябва да се прилага само при пациенти с метастазирал или рак на млечната жлеза в ранен стадий, чиито тумори имат свръхекспресия на HER2 или са с амплификация на HER2 гена, определена чрез точен и валидиран метод (вж. точки 4.4 и 5.1).

Метастазирал рак на стомаха

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

Trazimera трябва да се прилага само при пациенти с метастазирал рак на стомаха (МРС), чиито тумори имат свръхекспресия на HER2, определена като IHC2+ и потвърдена с резултат от SISH или FISH, или определена като IHC3+ резултат. Трябва да се използват точни и валидирани методи (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

С цел да се избегнат лекарствени грешки е важно да се проверят етикетите на флакона, за да е сигурно, че лекарството, което се приготвя и прилага, е Trazimera (трастузумаб), а не Kadcyla (трастузумаб емтанзин).

Дозировка

Метастазирал рак на млечната жлеза

Триседмична схема

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

Седмична схема

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

Прилагане в комбинация с паклитаксел или доцетаксел

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

Прилагане в комбинация с ароматазен инхибитор

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

Рак на млечната жлеза в ранен стадий

Триседмична и седмична схема на прилагане

Като схема на прилагане през три седмици препоръчителната начална натоварваща доза Trazimera е 8 mg/kg телесно тегло. Препоръчителната поддържаща доза на Trazimera, прилаган през интервал от три седмици, е 6 mg/kg телесно тегло, като тя се започва три седмици след натоварващата доза.

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

Вижте точка 5.1 за дозиране при комбинирана химиотерапия.

Метастазирал рак на стомаха

Триседмична схема

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

Рак на млечната жлеза и рак на стомаха

Продължителност на лечение

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

Намаляване на дозата

По време на клиничните изпитвания с трастузумаб не е извършвано намаляване на дозата. Пациентите могат да продължат лечението през периодите на обратима, индуцирана от химиотерапията миелосупресия, но през това време те трябва да се наблюдават внимателно за

усложнения от неутропенията. За информацията относно намаляването на дозата или отлагане на приложението, вижте КХП на паклитаксел, доцетаксел или на ароматазния инхибитор.

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

Пропуснати дози

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

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

Специални популации

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

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Trazimera в педиатричната популация.

Начин на приложение

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

Ако началната натоварваща доза се понася добре, последващите дози може да се прилагат като 30-минутна инфузия.

За указанията относно реконституирането на интравенозната лекарствена форма на Trazimera преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва ясно да се запишат.

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

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

Сърдечна дисфункция

Общи съображения

Пациентите, лекувани с Trazimera, са изложени на повишен риск от развитие на ЗСН (Нюйоркска кардиологична асоциация, New York Heart Association [NYHA] Клас II-IV) или асимптомна сърдечна дисфункция. Тези събития са наблюдавани при пациенти, получаващи терапия с трастузумаб, самостоятелно или в комбинация с паклитаксел или доцетаксел, особено след антрациклин (доксорубин или епирубин)-съдържаща химиотерапия. Те може да са умерени до тежки и да са свързани със смъртни случаи (вж. точка 4.8). Освен това е необходимо повишено внимание при лечение на пациенти с повишен сърдечен риск, напр. хипертония, установена исхемична болест на сърцето, ЗСН, ЛКФИ < 55%, старческа възраст.

При всички кандидати за лечение с Trazimera, но особено тези с предходна експозиция на антрациклини и циклофосфамид (АС), трябва да има оценка на сърдечната функция на изходно ниво, включваща анамнеза и физикален статус, електрокардиограма (ЕКГ), ехокардиограма и/или радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум (Multigated acquisition scan, MUGA сканиране), или ядрено-магнитен резонанс. Проследяването може да помогне за идентифициране на пациентите, които развиват сърдечна дисфункция. Оценката на сърдечната функция, извършена на изходно ниво, трябва да се повтаря на всеки 3 месеца по време на лечението и на всеки 6 месеца след преустановяване на лечението до 24 месеца от последното приложение на Trazimera. Преди да се вземе решение за лечение с Trazimera, трябва да се направи внимателна оценка на съотношението риск-полза.

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

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

често мониториране (напр. през 6 - 8 седмици). Ако пациентите имат непрекъснато намаление на левокамерната функция, но остават асимптоматични, лекарят трябва да помисли за прекъсване на терапията, ако не е наблюдавана клинична полза от лечението с трастузумаб.

Безопасността при продължаване или подновяване на лечението с трастузумаб при пациенти, които развият сърдечна дисфункция, не е проучвана проспективно. Ако процентът на ЛКФИ се понижи с ≥ 10 пункта в сравнение с изходното ниво И под 50%, лечението трябва да се преустанови и трябва да се извърши повторна оценка на ЛКФИ приблизително след около 3 седмици. Ако ЛКФИ не се подобри или ако се понижи още, или се развие симптоматична ЗСН, трябва много сериозно да се помисли за прекратяване на трастузумаб, освен ако не се прецени, че ползите за отделния пациент надхвърлят рисковете. Всички тези пациенти трябва да се изпратят за консултация с кардиолог и да се проследяват.

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

Метастазирал рак на млечната жлеза

Trazimera и антрациклини не трябва да се дават едновременно в комбинация при МРМЖ.

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

Рак на млечната жлеза в ранен стадий

При пациенти с РРМЖ, оценката на сърдечната функция, като направената на изходно ниво, трябва да се повтаря през 3 месеца, по време на лечението и през 6 месеца след прекратяване на лечението, до 24 месеца от последното приложение на Trazimera. При пациенти, получаващи химиотерапия, съдържаща антрациклин, се препоръчва допълнително мониториране и то трябва да се извършва ежегодно до 5 години от последното приложение на Trazimera или по-дълго, ако се наблюдава постоянно намаляване на ЛКФИ.

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

Адювантно лечение

Trazimera и антрациклини не трябва да се дават едновременно в комбинация при адювантно лечение.

При пациенти с РРМЖ е наблюдавано увеличение на честотата на симптоматичните и асимптоматичните сърдечни събития, когато трастузумаб е прилаган след химиотерапия, съдържаща антрациклини, в сравнение с приложение с несъдържащите антрациклини схеми на лечение с доцетаксел и карбоплатин, като е било по-изразено, когато трастузумаб е прилаган съпътстващо с таксани в сравнение с прилагането му след таксани. Независимо от използваната схема на лечение, повечето симптоматични сърдечни събития се появяват през първите 18 месеца. В едно от проведените 3 основни клинични проучвания, при което е налице медиана

на проследяване 5,5 години (BCIRG006), е наблюдавано продължително увеличение на кумулативната честота на симптоматични сърдечни или ЛКФИ събития при пациенти, получавали трастузумаб съпътстващо с таксан след терапия с антрациклини, до 2,37% в сравнение с приблизително 1% в двете групи със сравнителното лекарство (антрациклин плюс циклофосфамид, последвано от таксан и таксан, карбоплатин и трастузумаб).

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

Неoadювантно-адювантно лечение

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

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

Опитът при съпътстващо приложение на трастузумаб в схеми с ниски дози антрациклин понастоящем е ограничен до две клинични изпитвания (MO16432 и BO22227).

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

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

В основното изпитване BO22227, trastuzumab е прилаган едновременно с неoadювантна химиотерапия, която съдържа четири цикъла с епирубицин (кумулятивна доза 300 mg/m²); при медиана на проследяване, надхвърляща 70 месеца, честотата на сърдечна недостатъчност/застойна сърдечна недостатъчност е 0,3% в групата на trastuzumab за интравенозно приложение.

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

Реакции, свързани с инфузията (Infusion-related reactions, IRRs) и свръхчувствителност

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

заболяване и съпътстващите заболявания, може да са изложени на повишен риск от летален изход от реакция към инфузията. Поради това, тези пациенти не трябва да се лекуват с трастузумаб (вж. точка 4.3).

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

Белодробни събития

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Ефект на трастузумаб върху фармакокинетиката на други антинеопластични средства

Фармакокинетичните данни от клиничните проучвания BO15935 и M77004 при жени с HER2-положителен метастазирал рак на млечната жлеза предполагат, че експозицията на паклитаксел и доксорубицин (и техните главни метаболити 6- α хидроксил-паклитаксел, РОН, и доксорубицинол, DOL) не се променя в присъствие на трастузумаб (натоварваща доза от 8 mg/kg или 4 mg/kg интравенозно, последвано съответно от 6 mg/kg веднъж на 3 седмици или 2 mg/kg веднъж седмично интравенозно). Трастузумаб обаче може да повиши общата експозиция на един от метаболитите на доксорубицин (7-дезокси-13 дихидро-доксорубицинон, D7D). Биоактивността на D7D и клиничното значение на повишението на този метаболит не е ясно.

Данните от клиничното проучване JP16003, проучване на трастузумаб с едно рамо (4 mg/kg интравенозно натоварваща доза и 2 mg/kg интравенозно седмично) и доцетаксел (60 mg/m² интравенозно) при жени от японски произход с HER2-положителен МРМЖ, предполагат, че съпътстващото приложение на трастузумаб няма ефект върху фармакокинетиката на единична доза доцетаксел. Клиничното проучване JP19959 е подпроучване на BO18255 (ТоGA), проведено при пациенти от японски произход - мъже и жени с авансирал рак на стомаха, за изследване на фармакокинетиката на капецитабин и цисплатин при приложение със или без трастузумаб. Резултатите от това подпроучване предполагат, че експозицията на биоактивните метаболити (напр. 5-FU) на капецитабин не се повлиява от едновременната употреба на цисплатин или на цисплатин плюс трастузумаб. Самият капецитабин обаче показва по-високи концентрации и по-продължителен полуживот, когато се комбинира с трастузумаб. Данните

предполагат също, че фармакокинетиката на цисплатин не се повлиява от едновременната употреба на капецитабин или на капецитабин плюс трастузумаб.

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

Ефект на антинеопластичните средства върху фармакокинетиката на трастузумаб

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

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

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

Съпътстващото приложение на анастрозол изглежда не повлиява фармакокинетиката на трастузумаб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

Проведени са проучвания върху репродуктивността при дългоопашати макаци, с дози до 25 пъти по-високи от седмичната поддържаща доза за хора от 2 mg/kg трастузумаб за интравенозно приложение и няма данни за увреждане на фертилитета или фетуса. Наблюдавано е преминаване през плацентата на трастузумаб в началния (20-50 ден от гестацията) и в късния (120-150 ден от гестацията) период от феталното развитие. Не е известно дали трастузумаб може да увреди репродуктивната способност. Тъй като проучванията върху репродукцията при животни не винаги имат прогностична стойност за определяне на отговора при хора, трастузумаб трябва да се избягва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката не надхвърля потенциалния риск за плода.

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

Кърмене

Едно проучване, проведено при дългопашати макаци в период на лактация с дози до 25 пъти по-високи от седмичната поддържаща доза за хора от 2 mg/kg трастузумаб за интравенозно приложение, показва, че трастузумаб се екскретира в млякото. Наличието на трастузумаб в серума на новородени маймуни не е съпроводено с нежелани ефекти върху растежа или развитието от раждането до навършване на 1-месечна възраст. Не е известно дали трастузумаб се секретира в кърмата. Тъй като човешкият IgG1 се секретира в кърмата, а потенциалът за увреждане на кърмачето не е известен, жените не трябва да кърмят по време на лечение с Trazimera и в продължение на 7 месеца след прилагане на последната доза.

Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Сред най-сериозните и/или чести нежелани реакции, съобщавани при употребата на трастузумаб (лекарствена форма за интравенозно и за подкожно приложение) досега, са сърдечна дисфункция, реакции, свързани с инфузията, хематотоксичност (особено неутропения), инфекции и белодробни нежелани реакции.

Табличен списък на нежеланите реакции

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

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

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

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при употреба на трастузумаб за интравенозно приложение самостоятелно или в комбинация с химиотерапия по време на пилотните клинични

изпитвания (N=8386) и при постмаркетинговата употреба

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

| Системо-органен клас | Нежелана реакция | Честота |
|--|---|----------------------|
| | Кръвоизлив в ретината | С неизвестна честота |
| Нарушения на ухото и лабиринта | Глухота | Нечести |
| Сърдечни нарушения | ¹ Понижено кръвно налягане | Много чести |
| | ¹ Повишено кръвно налягане | Много чести |
| | ¹ Неравномерна сърдечна дейност | Много чести |
| | ¹ Сърдечно мъждене | Много чести |
| | Намалена фракция на изтласкване* | Много чести |
| | ⁺ Сърдечна недостатъчност (застойна) | Чести |
| | ⁺¹ Надкамерна тахиаритмия | Чести |
| | Кардиомиопатия | Чести |
| | ¹ Сърцебиене | Чести |
| | Перикардиален излив | Нечести |
| | Кардиогенен шок | С неизвестна честота |
| | Наличен галопиращ ритъм | С неизвестна честота |
| Съдови нарушения | Горещи вълни | Много чести |
| | ⁺¹ Хипотония | Чести |
| | Вазодилатация | Чести |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | ⁺ Диспнея | Много чести |
| | Кашлица | Много чести |
| | Епистаксис | Много чести |
| | Ринорея | Много чести |
| | ⁺ Пневмония | Чести |
| | Астма | Чести |
| | Нарушение на белите дробове | Чести |
| | ⁺ Плеврален излив | Чести |
| | ⁺¹ Хрипове | Нечести |
| | Пневмонит | Нечести |
| | ⁺ Белодробна фиброза | С неизвестна честота |
| | ⁺ Респираторен дистрес | С неизвестна честота |
| | ⁺ Дихателна недостатъчност | С неизвестна честота |
| | ⁺ Белодробна инфилтрация | С неизвестна честота |
| | ⁺ Остър белодробен оток | С неизвестна честота |
| | ⁺ Остър респираторен дистрес синдром | С неизвестна честота |
| | ⁺ Бронхоспазъм | С неизвестна честота |
| | ⁺ Хипоксия | С неизвестна честота |
| | ⁺ Намалена сатурация на кислорода | С неизвестна честота |
| | Ларингеален оток | С неизвестна честота |
| Ортопнея | С неизвестна честота | |

| Системо-органен клас | Нежелана реакция | Честота |
|---|--|----------------------|
| | Белодробен оток | С неизвестна честота |
| | Интерстициална белодробна болест | С неизвестна честота |
| Стомашно-чревни нарушения | Диария | Много чести |
| | Повръщане | Много чести |
| | Гадене | Много чести |
| | ¹ Подуване на устните | Много чести |
| | Коремна болка | Много чести |
| | Диспепсия | Много чести |
| | Запек | Много чести |
| | Стоматит | Много чести |
| | Хемороиди | Чести |
| | Сухота в устата | Чести |
| Хепатобилиарни нарушения | Хепатоцелуларно увреждане | Чести |
| | Хепатит | Чести |
| | Болезненост на черния дроб | Чести |
| | Жълтеница | Редки |
| Нарушения на кожата и подкожната тък | Еритема | Много чести |
| | Обрив | Много чести |
| | ¹ Подуване на лицето | Много чести |
| | Алопеция | Много чести |
| | Нарушение на ноктите | Много чести |
| | Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия | Много чести |
| | Акне | Чести |
| | Сухота на кожата | Чести |
| | Екхимоза | Чести |
| | Хиперхидроза | Чести |
| | Макулопапуларен обрив | Чести |
| | Сърбеж | Чести |
| | Чупливост на ноктите | Чести |
| | Дерматит | Чести |
| | Уртикария | Нечести |
| | Ангиоедем | С неизвестна честота |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Артралгия | Много чести |
| | ¹ Мускулна скованост | Много чести |
| | Миалгия | Много чести |
| | Артрит | Чести |
| | Болка в гърба | Чести |
| | Болка в костите | Чести |
| | Мускулни спазми | Чести |
| | Болка в шията | Чести |
| | Болка в крайниците | Чести |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Бъбречно нарушение | Чести |
| | Мембранозен гломерулонефрит | С неизвестна честота |
| | Гломерулонефропатия | С неизвестна честота |
| | Бъбречна недостатъчност | С неизвестна честота |
| Състояния, свързани с | Олигохидрамнион | С неизвестна честота |

| Системо-органен клас | Нежелана реакция | Честота |
|---|-------------------------------|----------------------|
| Бременността, родовия и послеродовия период | Бъбречна хипоплазия | С неизвестна честота |
| | Белодробна хипоплазия | С неизвестна честота |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Възпаление на гърдата/мастит | Чести |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Астения | Много чести |
| | Болка в гърдите | Много чести |
| | Студени тръпки | Много чести |
| | Умора | Много чести |
| | Грипоподобни симптоми | Много чести |
| | Реакция, свързана с инфузията | Много чести |
| | Болка | Много чести |
| | Пирексия | Много чести |
| | Възпаление на лигавиците | Много чести |
| | Периферен оток | Много чести |
| | Неразположение | Чести |
| | Оток | Чести |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | Контузия | Чести |

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

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

* Наблюдавано при комбинирана терапия след антрациклини и в комбинация с таксани.

Описание на избрани нежелани реакции

Сърдечна дисфункция

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

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

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

Обратимостта на тежката ЗСН (определена като поредица от най-малко две последователни стойности на ЛКФИ $\geq 50\%$ след събитието) е очевидна при 71,4% от пациентите, лекувани с трастузумаб. Установена е обратимост на леката симптоматична и асимптоматична

левокамерна дисфункция при 79,5% от пациентите. Приблизително 17% от събитията, свързани със сърдечна дисфункция, са настъпили след завършване на лечението с трастузумаб.

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

Реакции към инфузията, алергично подобни реакции и реакции на свръхчувствителност
Изчислено е, че приблизително 40% от пациентите, лекувани с трастузумаб, ще получат реакции, свързани с инфузията, под някаква форма. Повечето от реакциите, свързани с инфузията, обаче са леки до умерени по интензитет (степенуваща система на NCI-CTC) и имат тенденция за възникване рано по време на лечението, т.е. по време на инфузии една, две и три, като честотата намалява при последващите инфузии. Реакциите включват студени тръпки, фебрилитет, диспнея, хипотония, хрипове, бронхоспазъм, тахикардия, намалена кислородна сатурация, респираторен дистрес, обрив, гадене, повръщане и главоболие (вж. точка 4.4). Честотата на реакциите, свързани с инфузията, от всички степени варира между клиничните проучвания в зависимост от показанието, методологията на събиране на данните и от това дали трастузумаб е прилаган съпътстващо с химиотерапия или като монотерапия.

Тежки анафилактични реакции, изискващи незабавна намеса, може да възникнат обикновено по време на първата или втората инфузия на трастузумаб (вж. точка 4.4), като са били свързани с летален изход.

В изолирани случаи са наблюдавани анафилactoидни реакции.

Хематотоксичност

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

Белодробни събития

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

Подробности за мерките за минимизиране на риска, съответстващи на Плана за управление на риска в ЕС, са представени в (точка 4.4) Предупреждения и предпазни мерки.

Имуногенност

В проучването на неoadювантно-адювантно лечение на РРМЖ (BO22227), при медиана на проследяване, надхвърляща 70 месеца, 10,1% (30/296) от пациентите, лекувани с трастузумаб интравенозно, са развили антитела спрямо трастузумаб. Неутрализиращи антитела, насочени срещу трастузумаб, се откриват в пробите след изходното ниво при 2 от 30 пациенти в рамото с трастузумаб интравенозно.

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

Няма данни за имуногенност на трастузумаб при рак на стомаха.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01XC03

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

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

Механизъм на действие

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

осъществява върху HER2 свръхекспресиращи ракови клетки, в сравнение с ракови клетки, които нямат свръхекспресия на HER2.

Установяване на свръхекспресия на HER2 или амплификация на HER2 гена

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

свръхекспресия на HER2.

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

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

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

Свръхекспресия на HER2 трябва да се установи чрез изследване с имунохистохимичен метод (ИНС) на фиксирани туморни блокчета; HER2 генната амплификация трябва да се установи с помощта на *in situ* хибридизация, използвайки SISH или FISH на фиксирани туморни блокчета.

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

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

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

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

Клинична ефикасност и безопасност

Метастазирал рак на млечната жлеза

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

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

Ефикасността на трастузумаб в комбинация с паклитаксел при пациенти, които не са получавали преди това адювантна химиотерапия на базата на антрациклини, не е проучвана. Трастузумаб плюс доцетаксел обаче е ефикасен при болните, независимо дали са получавали преди това адювантна химиотерапия на базата на антрациклини.

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

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

Седмична схема на прилагане при метастазирал рак на млечната жлеза

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

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

| Показател | Монотерапия | Комбинирана терапия | | | |
|--|---------------------------------------|---|--------------------------------------|--|-------------------------------------|
| | Трастузумаб ¹ N=172 | Трастузумаб плюс паклитаксел ² N=68 | Паклитаксел ² N=77 | Трастузумаб плюс доцетаксел ³ N=92 | Доцетаксел ³ N=94 |
| Честота на повлияване (95% доверителен интервал) | 18% (13-25) | 49% (36-61) | 17% (9-27) | 61% (50-71) | 34% (25-45) |
| Медиана на продължителността на отговора (месеци) (95% доверителен интервал) | 9,1 (5,6-10,3) | 8,3 (7,3-8,8) | 4,6 (3,7-7,4) | 11,7 (9,3-15,0) | 5,7 (4,6-7,6) |
| Медиана на ТТР (месеци) (95% доверителен интервал) | 3,2 (2,6-3,5) | 7,1 (6,2-12,0) | 3,0 (2,0-4,4) | 11,7 (9,2-13,5) | 6,1 (5,4-7,2) |
| Медиана на преживяемостта (месеци) (95% доверителен интервал) | 16,4 (12,3-не) | 24,8 (18,6-33,7) | 17,9 (11,2-23,8) | 31,2 (27,3-40,8) | 22,74 (19,1-30,8) |

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

1. Проучване N0649g: ИHC3+ субпопулация пациенти
2. Проучване N0648d: ИHC3+ субпопулация пациенти
3. Проучване M77001: Пълен набор изследвания (намерение за лечение), резултати от 24 месеца.

Комбинирано лечение с трастузумаб и анастрозол

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

Триседмична схема на прилагане при метастазирал рак на млечната жлеза

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

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

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

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

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

Места на прогресия

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

Рак на млечната жлеза в ранен стадий (в условията на адювантно лечение)

Ракът на млечната жлеза в ранен стадий се определя като неметастазирал първичен инвазивен карцином на млечната жлеза.

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

- Проучването BO16348 е планирано с цел да сравни триседмичен терапевтичен курс с трастузумаб в продължение на една и две години, в сравнение с наблюдение при пациенти с HER2-положителен РРМЖ след операция, химиотерапия и лъчетерапия (ако е приложимо). Освен това е извършено сравнение на две години лечение с трастузумаб, спрямо една година лечение с трастузумаб. На пациентите, определени за лечение с трастузумаб, е била дадена първоначално натоварваща доза от 8 mg/kg, последвана от 6 mg/kg през три седмици в продължение на една или две години.

- Проучванията NSABP B-31 и NCCTG N9831, които включват общ анализ, са планирани за изследване на клиничната полза от комбиниране на лечение с трастузумаб с паклитаксел след АС химиотерапия. Проучването NCCTG N9831 допълнително изследва и добавянето на трастузумаб след АС→Р химиотерапия при пациенти с HER2-положителен РРМЖ след операция.
- Проучването BCIRG 006 е планирано с цел изследване на комбиниране на лечението с трастузумаб с доцетаксел след АС химиотерапия, или в комбинация с доцетаксел и карбоплатин, при пациенти с HER2-положителен РРМЖ след операция.

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

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

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

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

Таблица 6 Резултати за ефикасност от проучване BO16348

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Доксорубин и циклофосфамид са прилагани съпътстващо, както следва:

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

Паклитаксел в комбинация с трастузумаб е прилаган както следва:

- паклитаксел интравенозно - 80 mg/m² като непрекъсната интравенозна инфузия, прилагана всяка седмица в продължение на 12 седмици,
- или
- паклитаксел интравенозно - 175 mg/m² като непрекъсната интравенозна инфузия, прилагана през 3 седмици за 4 цикъла (ден 1 от всеки цикъл).

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

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

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

А: доксорубин; С: циклофосфамид; Р: паклитаксел; Н: трастузумаб

* При медиана на продължителност на проследяване 1,8 години за пациентите в групата с АС→Р и 2,0 години за пациентите в групата с АС→РН

** р-стойността за OS не пресича предварително определената статистическа граница за сравнение на АС→РН спрямо АС→Р

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

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

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

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

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

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

А: доксорубицин; С: циклофосфамид; Р: паклитаксел; Н: трастузумаб

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

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

Доцетаксел е прилаган както следва:

- доцетаксел интравенозно - 100 mg/m² под формата на интравенозна инфузия за 1 час, прилагана през 3 седмици за 4 цикъла (в ден 2 от първия цикъл с доцетаксел, след това в ден 1 на всеки последващ цикъл)
- или
- доцетаксел интравенозно - 75 mg/m² под формата на интравенозна инфузия за 1 час, прилагана през 3 седмици за 6 цикъла (в ден 2 от цикъл 1, след това в ден 1 на всеки цикъл)

което се последва от:

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

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

Резултатите от ефикасността при BCIRG 006 са обобщени в Таблицы 9 и 10. Медианата на продължителност на проследяването е 2,9 години в групата с AC→D и 3,0 години във всяка от групите с AC→DH и DCarbH.

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

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

| Показател | AC→D (N=1073) | AC→DH (N=1074) | Коефициент на риск срещу AC→D (95% CI) p-стойност |
|---|------------------|-------------------|--|
| Обща преживяемост (смърт) Бр. пациенти със събитие | 80 | 49 | 0,58 (0,40; 0,83) p=0,0024 |

AC→D = доксорубицин плюс циклофосфамид, последвано от доцетаксел; AC→DH = доксорубицин плюс циклофосфамид, последвано от доцетаксел плюс трастузумаб; CI = доверителен интервал

Таблица 10 Преглед на анализите на ефикасността при BCIRG 006 AC→D срещу DCarbH

| Показател | AC→D (N=1073) | DCarbH (N=1074) | Коефициент на риска срещу AC→D (95% CI) |
|---|------------------|--------------------|--|
| Преживяемост без заболяване Бр. пациенти със събитие | 195 | 145 | 0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003 |
| Късни рецидиви Бр. пациенти със събитие | 144 | 103 | 0,65 (0,50; 0,84) p=0,0008 |
| Смърт (OS събитие) Бр. пациенти със събитие | 80 | 56 | 0,66 (0,47; 0,93) p=0,0182 |

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

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

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

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

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

| | AC→PH (срещу AC→P) (NSABP B-31 и NCCTG N9831) * | AC→DH (срещу AC→D) (BCIRG 006) | DCarbH (срещу AC→D) (BCIRG 006) |
|---|--|---|--|
| Първичен анализ на ефикасността DFS Коефициенти на риск (95% CI) p-стойност | 0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001 | 0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001 | 0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003 |
| Анализ на ефикасността при дългосрочно проследяване** DFS Коефициенти на риск (95% CI) p-стойност | 0,61 (0,54; 0,69) p<0,0001 | 0,72 (0,61; 0,85) p<0,0001 | 0,77 (0,65; 0,90) p=0,0011 |
| <i>Post-hoc</i> експлораторен анализ с DFS и симптомни сърдечни събития Дългосрочно проследяване** Коефициенти на риск (95% CI) | 0,67 (0,60; 0,75) | 0,77 (0,66; 0,90) | 0,77 (0,66; 0,90) |

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

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

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

Рак на млечната жлеза в ранен стадий (в условията на неoadювантно-адювантно лечение)

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

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

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

- Доксорубин 60 mg/m² и паклитаксел 150 mg/m², приложени на 3 седмици за 3 цикъла,

което е последвано от

- Паклитаксел 175 mg/m², прилаган на 3 седмици за 4 цикъла,

което е последвано от

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

което е последвано след операция от

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

Резултатите за ефикасност при проучването MO16432 са обобщени в Таблица 12. Медианата на продължителността на проследяване в групата с трастузумаб е 3,8 години.

Таблица 12 Резултати за ефикасност от MO16432

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

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

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

Метастазирал рак на стомаха

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

Прилагана е следната химиотерапия:

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

Всяка от които се прилага с:

- цисплатин – 80 mg/m² през 3 седмици за 6 цикъла на ден 1 от всеки цикъл.
Резултатите за ефикасност от клиничното проучване BO18225 са обобщени в Таблица 13:

Таблица 13 Резултати за ефикасност от BO18225

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

FP+H: Флуоропиримидин/цисплатин + трастузумаб

FP: Флуоропиримидин/цисплатин

^a Съотношение на вероятностните съотношения (Odds ratio)

Пациентите, набирани за участие в клиничното изпитване, са нелекувани преди това за HER2-положителен неоперабилен локално напреднал или рецидивиращ и/или метастазирал аденокарцином на стомаха или на мястото на свързване на стомаха с хранопровода, неподлежащи на излекуване. Първичната крайна точка е общата преживяемост, която е определена като времето от датата на рандомизиране до датата на смърт по всякакви причини. По време на анализа общо 349 рандомизирани пациенти са починали: 182 пациенти (62,8%) в контролното рамо и 167 пациенти (56,8%) в рамото за лечение. Повечето от смъртните случаи се дължат на събития, свързани с основното раково заболяване.

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

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

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на трастузумаб е оценявана при популационен фармакокинетичен модел анализ, като са използвани сборни данни от 1 582 лица, включително пациенти с HER2-положителен МРМЖ, РРМЖ, НРС или други видове тумори, и здрави доброволци, в 18 клинични изпитвания фаза I, II и III, получаващи трастузумаб интравенозно. Профилът концентрация-време на трастузумаб се описва с двукомпартиментен модел с паралелно линейно и нелинейно елиминиране от централния компартимент. Поради нелинейното елиминиране общият клирънс нараства с намаляване на концентрацията. Поради това, не може да се изведе постоянна стойност на полуживот на трастузумаб. $T_{1/2}$ намалява с намаляване на концентрациите в рамките на дозовия интервал (вж. таблица 16). Пациентите с МРМЖ и

РРМЖ имат подобни ФК показатели (напр. клирънс (CL), обем на централния компартимент (V_c)) и прогнозираните експозиции в стационарно състояние (C_{min} , C_{max} и AUC) според популацията. Линеиният клирънс е 0,136 l/ден при МРМЖ, 0,112 l/ден при РРМЖ и 0,176 l/ден при НРС. Стойностите на нелинейните елиминационни показатели са 8,81 mg/ден за максималната скорост на елиминиране (V_{max}) и 8,92 $\mu\text{g/ml}$ за константата на Michaelis-Menten (K_m) при пациентите с МРМЖ, РРМЖ и НРС. Обемът на централния компартимент е 2,62 l при пациентите с МРМЖ и РРМЖ и 3,63 l при пациентите с НРС.

При окончателния популационен ФК модел, освен вида на първичния тумор, като статистически значими ковариати, повлияващи експозицията на трастузумаб, са идентифицирани телесното тегло, серумна аспартат аминотрансфераза и албуминът. Величината на ефекта на тези ковариати върху експозицията на трастузумаб, обаче, показва, че е малко вероятно те да имат клинично значим ефект върху концентрациите на трастузумаб.

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

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

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

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

| Схема | Вид на първичния тумор | N | C_{min,ss^*} ($\mu\text{g/ml}$) | $C_{max,ss^{**}}$ ($\mu\text{g/ml}$) | AUC _{ss, 0-21 дни} ($\mu\text{g.ден/ml}$) | Време до стационарно състояние ^{***} (седмица) |
|-----------------------|------------------------|-----|-------------------------------------|--|--|---|
| 8 mg/kg + 6 mg/kg q3w | МРМЖ | 805 | 44.2 (1.8 - 85.4) | 179 (123 - 266) | 1736 (618 - 2756) | 12 |
| | РРМЖ | 390 | 53.8 (28.7 - 85.8) | 184 (134 - 247) | 1927 (1332 - 2771) | 15 |
| | НРС | 274 | 32.9 (6.1 - 88.9) | 131 (72.5 - 251) | 1338 (557 - 2875) | 9 |

| Схема | Вид на първичния тумор | N | C _{min,ss} * (µg/ml) | C _{max,ss} ** (µg/ml) | AUC _{ss, 0-21} дни (µg.ден/ ml) | Време до стационарно състояние*** (седмица) |
|-------------------------|------------------------|-----|----------------------------------|-----------------------------------|--|--|
| 4 mg/kg + 2 mg/kg qw | МРМЖ | 805 | 63.1 (11.7 - 107) | 107 (54.2 - 164) | 1710 (581 - 2715) | 12 |
| | РРМЖ | 390 | 72.6 (46 - 109) | 115 (82.6 - 160) | 1893 (1309 -2734) | 14 |

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

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

*** време до 90% от стационарното състояние

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

| Схема | Вид на първичния тумор | N | Общ диапазон на C _{max,ss} до C _{min,ss} (l/ден) | Диапазон на t _{1/2} от C _{max,ss} до C _{min,ss} (дни) |
|--------------------------|------------------------|-----|--|--|
| 8 mg/kg + 6 mg/kg q3w | МРМЖ | 805 | 0.183 - 0.302 | 15.1 - 23.3 |
| | РРМЖ | 390 | 0.158 - 0.253 | 17.5 - 26.6 |
| | НРС | 274 | 0.189 - 0.337 | 12.6 - 20.6 |
| 4 mg/kg + 2 mg/kg qw | МРМЖ | 805 | 0.213 - 0.259 | 17.2 - 20.4 |
| | РРМЖ | 390 | 0.184 - 0.221 | 19.7 - 23.2 |

Изчистване на трастузумаб

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

Циркулиращ отделен HER2 ECD

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за остра токсичност или токсичност при многократно прилагане по време на проучванията, продължили до 6 месеца, както и за репродуктивна токсичност при проучвания по отношение на тератология, женския фертилитет или късна гестационна

токсичност/преминаване през плацентата. Трастузумаб не е генотоксичен.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидинов хидрохлорид монохидрат
L-хистидин
захароза
полисорбат 20 (E 432)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва или разрежда с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.б.

Той не трябва да се разрежда с разтвори на глюкоза.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

4 години

Асептично реконституиране и разреждане

След асептично реконституиране със стерилна вода за инжекции полученият разтвор е физически и химически стабилен в продължение на 48 часа при 2°C - 8°C. Останалият реконституиран разтвор трябва да се изхвърли.

След асептично разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) в сакове от поливинилхлорид, полиетилен, полипропилен или етилен-винилацетат, или стъклени бутилки за интравенозни разтвори, е доказана физичната и химичната стабилност на разтворите Trazimera до 30 дни при 2°C - 8°C и 24 часа при температура не по-висока от 30°C.

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

6.4 Специални условия на съхранение

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

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Неотворените флакони Trazimera може да се съхраняват при температура до 30°C за еднократен период до 3 месеца. След изваждане от хладилника, Trazimera не трябва да се връща отново за съхранение в хладилник. Да се изхвърли в края на този 3-месечен период или след изтичане на срока на годност, посочен върху флакона, според което настъпи първо. Запишете датата в полето „да се изхвърли до:“, посочено върху опаковката.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Trazimera 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

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

Всяка опаковка съдържа един флакон.

Trazimera 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

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

Всяка опаковка съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

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

Асептично приготвяне, работа и съхранение:

Трябва да се осигурят асептични условия на работа при приготвяне на инфузията.

Приготвянето трябва:

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

По време на приготвянето трябва да се борави внимателно с Trazimera. Прекомерното образуване на пяна по време на разтварянето или разклащането на реконституирания разтвор може да предизвика проблеми, свързани с количеството Trazimera, което може да бъде изтеглено от флакона.

Реконституираният разтвор не трябва да се замразява.

Trazimera 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Трябва да се използва подходяща асептична техника. Всеки 150 mg флакон Trazimera се реконституира със 7,2 ml стерилна вода за инжекции (не е приложена). Използването на други разтворители трябва да се избягва.

Така се получават 7,4 ml разтвор за еднократно приложение, съдържащ приблизително 21 mg/ml трастузумаб, при рН приблизително 6,0. Допълнителните 4% дават възможност от всеки флакон да се изтегли отразената на етикета доза от 150 mg.

Trazimera 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Трябва да се използва подходяща асептична техника. Всеки 420 mg флакон Trazimera се реконституира с 20 ml стерилна вода за инжекции (не е приложена). Използването на други разтворители трябва да се избягва.

Така се получават 20,6 ml разтвор за еднократно приложение, съдържащ приблизително 21 mg/ml трастузумаб, при рН приблизително 6,0. Допълнителните 5% дават възможност от всеки флакон да се изтегли отразената на етикета доза от 420 mg.

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

Инструкции за асептично реконституиране

1) Като използвате стерилна спринцовка, бавно инжектирайте подходящия обем (както е посочено по-горе) стерилна вода за инжекции във флакона, съдържащ лиофилизиран Trazimera, насочвайки струята в лиофилизираната компактна маса.

2) Леко завъртете флакона, за да подпомогнете разтварянето. НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ!

При разтваряне на продукта наличието на малко пяна не е необичайно. Оставете флакона за около 5 минути. Разтвореният Trazimera е безцветен до бледо кафеникавожълт прозрачен разтвор и по принцип в него не трябва да има видими частици.

Определете количеството необходим разтвор:

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

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

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

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

Подходящото количество разтвор трябва да се изтегли от флакона и да се прибави към инфузионния сак или бутилката, съдържаща 250 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Да не се използва с глюкоза-съдържащи разтвори (вж. точка 6.2). Сакът или бутилката трябва леко да се обърне, за да се размеси разтворът, като се избягва образуването на пяна.

Преди употреба лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се инспектират визуално за твърди частици и промяна на цвета.

Не са наблюдавани несъвместимости между Trazimera и саковете от поливинилхлорид, полиетилен, полипропилен или етилен-винилацетат, или стъклените бутилки за интравенозни разтвори.

Trazimera е само за еднократна употреба, тъй като продуктът не съдържа консерванти. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1295/001
EU/1/18/1295/002

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

Дата на първо разрешаване: 26 юли 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

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

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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Германия

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin, Dublin 22
Ирландия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

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

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

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trazimera 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
трастузумаб

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

Един флакон съдържа 150 mg трастузумаб. След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 21 mg трастузумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, L-хистидин, E 432, захароза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

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

За интравенозно приложение само след разтваряне и разреждане.
Преди употреба прочетете листовката

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

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Неотвореният флакон може да се съхранява при температура до 30°C за еднократен период до 3 месеца.

Да се изхвърли до:

___ / ___ / ___ (или след изтичане на срока на годност, посочен върху флакона, според което настъпи първо).

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1295/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

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

Trazimera 150 mg прах за концентрат
трастузумаб
Само за интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trazimera 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
трастузумаб

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

Един флакон съдържа 420 mg трастузумаб. След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 21 mg трастузумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, L-хистидин, E 432, захароза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

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

За интравенозно приложение само след разтваряне и разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

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

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Неотвореният флакон може да се съхранява при температура до 30°C за еднократен период до 3 месеца.

Да се изхвърли до:

___ / ___ / ___ (или след изтичане на срока на годност, посочен върху флакона, според което настъпи първо).

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1295/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ
ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trazimera 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
трастузумаб

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

Концентрация след разтваряне - 21 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

За **интравенозно/i.v.** приложение след разтваряне и разреждане

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

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

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

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Trazimera и за какво се използва

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

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

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

2. Какво трябва да знаете, преди Ви се приложи Trazimera

Не използвайте Trazimera, ако

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

Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар ще наблюдава внимателно лечението Ви.

Проверка на сърдечната функция

Лечението с Trazimera самостоятелно или с таксан, може да засегне сърцето, особено ако някога сте използвали антрациклин (таксани и антрациклини са два други вида лекарства, използвани за лечение на рак). Ефектите може да са от умерено тежки до тежки и могат да причинят смърт. Затова функцията на сърцето Ви ще бъде проверявана преди, по време на (всеки 3 месеца) и след (две до пет години) лечението с Trazimera. Ако се появят признаци на сърдечна недостатъчност (недостатъчно изпомпване на кръв от сърцето) Вашата сърдечна функция може да се проверява по-често (на всеки 6 до 8 седмици), може да получите лечение за сърдечна недостатъчност или може да се наложи да спрете лечението с Trazimera.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да Ви се приложи Trazimera, ако:

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

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

Деца и юноши

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

Други лекарства и Trazimera

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

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

Бременност

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.
- Вие трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечение с Trazimera и най-малко 7 месеца след завършване на лечението.
- Вашият лекар ще Ви обясни рисковете и ползите от провеждане на лечение с Trazimera по време на бременност. В редки случаи при бременни жени, които се лекуват с Trazimera, е наблюдавано намаление на количеството (амниотична) течност, която заобикаля развиващия се плод в матката. Това състояние може да бъде вредно за плода и е свързано с непълно развитие на белите дробове, което води до смърт на плода.

Кърмене

Не кърмете по време на лечение с Trazimera и до 7 месеца след прилагането на последната доза Trazimera, тъй като Trazimera може да премине в бебето чрез кърмата. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

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

3. Как се прилага Trazimera

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

Интравенозната форма на Trazimera не е предназначена за подкожно приложение и трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия.

Trazimera лекарствена форма за интравенозно приложение се прилага под формата на интравенозна инфузия (“капково”) директно във вените Ви. Първата доза от Вашето лечение се прилага в продължение на 90 минути, като, докато се прилага, Вие ще бъдете наблюдавани от медицински специалист, в случай че получите нежелани реакции. Ако първата доза се понесе добре, следващите дози може да се прилагат за 30 минути (вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки”). Броят на инфузиите, които ще получите, ще зависи от това как отговоряте на лечението. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

С цел да се избегнат лекарствени грешки е важно да се проверят етикетите на флакона, за да е сигурно, че лекарството, което се приготвя и прилага, е Trazimera (трастузумаб), а не трастузумаб емтанзин.

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

Ако сте спрели употребата на Trazimera

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

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

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

4. Възможни нежелани реакции

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

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

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

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

Сериозни нежелани реакции

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

- Понякога може да възникнат проблеми от страна на сърцето, които настъпват по време на лечението, а понякога след спиране на лечението и те може да са сериозни. Те включват отслабване на сърдечния мускул с възможност от поява на сърдечна недостатъчност, възпаление на обвивката на сърцето и нарушения на сърдечния ритъм. Това може да доведе до симптоми като задух (включително през нощта), кашлица, задръжка на течности (отичане) в краката или ръцете, палпитации (сърцебиене или неравномерен сърдечен ритъм) (вижте точка 2 в частта “Проверка на сърдечната функция”).

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

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

Ако получите някой от горните симптоми след лечението Ви с Trazimera, трябва да уведомите Вашия лекар и да му кажете, че преди това сте лекувани с Trazimera.

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

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

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- алергични реакции
- инфекции на гърлото
- инфекции на пикочния мехур и кожата
- възпаление на гърдата
- възпаление на черния дроб
- бъбречни увреждания
- повишен мускулен тонус или напрежение (хипертонус)
- болка в краката и/или ръцете
- сърбящ обрив
- сънливост (сомнолентност)
- хемороиди
- сърбеж

- сухота в устата и суха кожа
- сухи очи
- изпотяване
- чувство за слабост и неразположение
- тревожност
- депресия
- астма
- инфекция на белите дробове
- белодробни нарушения
- болка в гърба
- болка във врата
- костна болка
- акне
- спазми на долните крайници

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- глухота
- надигнат обрив
- хрипове
- възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- жълтеница
- анафилактични реакции

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- нарушено кръвосъсирване
- високи нива на калий
- оток или кървене в задната част на очите
- шок
- неритмична сърдечна дейност
- дихателен дистрес
- дихателна недостатъчност
- остро натрупване на течност в белите дробове
- остро стесняване на дихателните пътища
- необичайно ниски нива на кислород в кръвта
- затруднение в дишането, когато лежите
- чернодробно увреждане
- оток на лицето, устните и гърлото
- бъбречна недостатъчност
- необичайно ниски нива на течността около бебето в утробата
- недостатъчно развитие на белите дробове на бебето в утробата
- недостатъчно развитие на бъбреците на бебето в утробата

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Trazimera

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона, съответно след „Годен до:” и „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

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

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Неотворените флакони Trazimera може да се съхраняват при температура до 30°C за еднократен период до 3 месеца. След изваждане от хладилника, флаконите Trazimera не трябва да се връщат за съхранение обратно в хладилника. Да се изхвърлят в края на този 3-месечен период или след изтичане на срока на годност, посочен върху флакона, според което настъпи първо. Запишете датата в полето „да се изхвърли до:“, посочено върху опаковката.

Инфузионният разтвор трябва да се използва незабавно след разреждането му. Не използвайте Trazimera, ако забележите твърди частици или промяна на цвета преди приложението му.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Trazimera

- Активното вещество е трастузумаб. Един флакон съдържа или:
 - 150 mg трастузумаб, който трябва да се разтвори в 7,2 ml стерилна вода за инжекции, или
 - 420 mg трастузумаб, който трябва да се разтвори в 20 ml стерилна вода за инжекции.
- Полученият разтвор съдържа приблизително 21 mg/ml трастузумаб.
- Другите съставки са: L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, L-хистидин, захароза, полисорбат 20 (E 432).

Как изглежда Trazimera и какво съдържа опаковката

Trazimera е прах за концентрат за инфузионен разтвор, който се предлага в стъклен флакон с гумена запушалка, който съдържа или 150 mg, или 420 mg трастузумаб. Прахът представлява бяла компактна маса. Всяка опаковка съдържа 1 флакон с прах.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Белгия

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

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

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

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

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

Неотворените флакони Trazimera може да се съхраняват при температура до 30°C за еднократен период до 3 месеца. След изваждане от хладилника, Trazimera не трябва да се връща отново за съхранение в хладилник. Да се изхвърлят в края на този 3-месечен период или след изтичане на срока на годност, посочен върху флакона, според което настъпи първо. Запишете датата в полето „да се изхвърли до:“, посочено върху опаковката.

След асептично разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтворите Trazimera за интравенозна инфузия запазват физична и химична стабилност до 30 дни при 2°C - 8°C и до 24 часа при температура не по-висока от 30°C.

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

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

Асептично приготвяне, работа и съхранение:

Трябва да се осигурят асептични условия на работа при приготвяне на инфузията.

Приготвянето трябва:

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

Флаконът Trazimera, разтворен асептично в стерилна вода за инжекции (не е приложена), е химически и физически стабилен в продължение на 48 часа при 2°C - 8°C след приготвяне и не трябва да се замразява.

Trazimera 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Трябва да се използва подходяща асептична техника. Всеки 150 mg флакон Trazimera се реконституира със 7,2 ml стерилна вода за инжекции (не е приложена). Използването на други разтворители трябва да се избягва. Така се получават 7,4 ml разтвор за еднократно приложение, съдържащ приблизително 21 mg/ml трастузумаб. Допълнителните 4% дават възможност от всеки флакон да се изтегли отразената на етикета доза от 150 mg.

Trazimera 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Трябва да се използва подходяща асептична техника. Всеки 420 mg флакон Trazimera се реконституира с 20 ml стерилна вода за инжекции (не е приложена). Използването на други разтворители трябва да се избягва. Така се получават 20,6 ml разтвор за еднократно

приложение, съдържащ приблизително 21 mg/ml трастузумаб. Допълнителните 5% дават възможност от всеки флакон да се изтегли отразената на етикета доза от 420 mg.

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

По време на приготвянето, трябва да се борави внимателно с Trazimera. Прекомерното образуване на пяна по време на разтваряне или разклащането на реконституирания Trazimera, може да предизвика проблеми, свързани с количеството Trazimera, което може да бъде изтеглено от флакона.

Инструкции за реконституиране:

- 1) Като използвате стерилна спринцовка, бавно инжектирайте подходящия обем (както е посочено по-горе) стерилна вода за инжекции във флакона, съдържащ лиофилизиран Trazimera.
- 2) Леко завъртете флакона, за да подпомогнете разтварянето. НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ!

При разтваряне на продукта наличието на малко пяна не е необичайно. Оставете флакона за около 5 минути. Разтвореният Trazimera е безцветен до бледо кафеникавожълт прозрачен разтвор и по принцип в него не трябва да има видими частици.

Определете количеството необходим разтвор:

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

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

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

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

Подходящото количество разтвор трябва да се изтегли от флакона и да се прибави към инфузионен сак от поливинилхлорид, полиетилен, полипропилен или етилен-винилацетат, или стъклена бутилка за инфузия, съдържаща 250 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Да не се използва с глюкоза-съдържащи разтвори. Сакът или бутилката трябва леко да се обърне, за да се размеси разтворът, като се избягва образуването на пяна. Преди прилагане парентералните разтвори трябва да се прегледат визуално за наличие на твърди частици и промяна на цвета.