

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

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

## 1. NÁZOV LIEKU

Trazimera 150 mg prášok na infúzny koncentrát

Trazimera 420 mg prášok na infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Trazimera 150 mg prášok na infúzny koncentrát

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

### Trazimera 420 mg prášok na infúzny koncentrát

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

Rekonštituovaný roztok Trazimery obsahuje 21 mg/ml trastuzumabu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát (prášok na koncentrát).

Biely lyofilizovaný prášok alebo koláč.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Karcinóm prsníka

#### Metastatický karcinóm prsníka

Trazimera sa indikuje na liečbu dospelých pacientov s HER2 pozitívnym metastatickým karcinómom prsníka (MKP):

- ako monoterapia na liečbu tých pacientov, ktorí dostali aspoň dva režimy chemoterapie pre metastatické nádorové ochorenie. Predchádzajúce režimy chemoterapie museli obsahovať aspoň antracyklín a taxán, s výnimkou pacientov, pre ktorých nie sú vhodné tieto lieky. U pacientov s pozitívnou hormonálnych receptorov musela byť predchádzajúca hormonálna liečba neúspešná, s výnimkou pacientov, pre ktorých nie je vhodná hormonálna liečba.
- v kombinácii s paklitaxelom na liečbu tých pacientov, ktorí nedostávali chemoterapiu pre metastatické nádorové ochorenie a pre ktorých nie je vhodná liečba antracyklínom.

- v kombinácii s docetaxelom na liečbu tých pacientov, ktorí nedostávali chemoterapiu pre metastatické ochorenie.
- v kombinácii s inhibítorom aromatózy na liečbu pacientok po menopauze s MKP s pozitívou hormonálnych receptorov, ktoré neboli predtým liečené trastuzumabom.

#### Včasný karcinóm prsníka

Trazimera sa indikuje na liečbu dospelých pacientov so včasným karcinómom prsníka (VKP) s pozitívou HER2.

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

Trazimera sa má použiť iba u pacientov s metastatickým alebo včasným karcinómom prsníka, ktorých tumory majú nadmernú expresiu receptora HER2, alebo amplifikáciu HER2 génu, stanovené presnou a validovanou skúškou (pozri časti 4.4 a 5.1).

#### Metastatický karcinóm žalúdka

Trazimera v kombinácii s kapecitabínom alebo 5-fluóruracilom a cisplatinou sa indikuje na liečbu dospelých pacientov s HER2-pozitívnym metastatickým adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofágového spojenia, ktorí nedostávali protinádorovú liečbu na metastatické ochorenie.

Trazimera sa má použiť iba u pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka (MKŽ), ktorých tumory majú nadmernú expresiu receptora HER2, ktorá je definovaná prostredníctvom IHC2+ a potvrdzujúcim SISH alebo FISH+ výsledkom, alebo IHC3+ výsledkom. Majú sa používať presné a validované skúšky (pozri časti 4.4 a 5.1).

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Testovanie HER2 je povinné pred začiatkom liečby (pozri časti 4.4 a 5.1). Liečbu Trazimerou má začať iba lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním cytotoxickej chemoterapie (pozri časť 4.4) a liek má podávať iba zdravotnícky pracovník.

Trazimera na intravenózne podanie nie je určený na subkutánne podanie a môže sa podať len intravenóznou infúziou.

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

### Dávkovanie

#### Metastatický karcinóm prsníka

*Schéma dávky podávanej každé 3 týždne*

Odporúčaná začiatočná nasycovacia dávka je 8 mg/kg telesnej hmotnosti. Odporúčaná udržiavacia

dávka podávaná v trojtýždňových intervaloch je 6 mg/kg telesnej hmotnosti a začína sa ňou tri týždne po začiatkovej nasycovacej dávke.

#### *Týždenná schéma*

Odporúčaná začiatková nasycovacia dávka je 4 mg/kg telesnej hmotnosti. Odporúčaná týždenná udržiavacia dávka je 2 mg/kg telesnej hmotnosti a začína sa s ňou jeden týždeň po začiatkovej nasycovacej dávke.

#### *Podávanie v kombinácii s paklitaxelom alebo docetaxelom*

V hlavných klinických štúdiách (H0648g, M77001) sa paklitaxel alebo docetaxel podával deň po prvej dávke trastuzumabu (dávkovanie je uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) paklitaxelu alebo docetaxelu) a bezprostredne po nasledujúcich dávkach trastuzumabu v prípade, že predchádzajúca dávka trastuzumabu sa dobre tolerovala.

#### *Podávanie v kombinácii s inhibítorom aromatázy*

V hlavnej štúdií (BO16216) sa trastuzumab a anastrozol podával od dňa 1. Neboli žiadne obmedzenia vzájomného načasovania podania trastuzumabu a anastrozolu (dávku pozri v SPC anastrozolu alebo iných inhibítorov aromatázy).

#### *Včasný karcinóm prsníka*

##### *Schéma dávky podávanej každé 3 týždne a každý týždeň*

Pri schéme s dávkou podávanou každé 3 týždne je odporúčaná začiatková nasycovacia dávka Trazimery 8 mg/kg telesnej hmotnosti. Odporúčaná udržiavacia dávka Trazimery podávaná v trojtýždňových intervaloch je 6 mg/kg telesnej hmotnosti a začína sa ňou tri týždne po začiatkovej nasycovacej dávke.

Pri schéme s dávkou podávanou každý týždeň (začiatková nasycovacia dávka 4 mg/kg, po ktorej nasleduje dávka 2 mg/kg každý týždeň) súbežne s paklitaxelom následne po chemoterapii s doxorubicínom a cyklofosfamidom.

Pozri časť 5.1 dávkovanie kombinovanej chemoterapie.

#### *Metastatický karcinóm žalúdka*

##### *Schéma dávky podávanej každé 3 týždne*

Odporúčaná začiatková dávka je 8 mg/kg telesnej hmotnosti. Odporúčaná udržiavacia dávka podávaná v trojtýždňových intervaloch je 6 mg/kg telesnej hmotnosti a začína sa ňou tri týždne po začiatkovej nasycovacej dávke.

#### *Karcinóm prsníka a karcinóm žalúdka*

##### *Dĺžka liečby*

Pacienti s MKP alebo MKŽ sa majú liečiť Trazimerou až do progresie ochorenia. Pacienti s VKP sa majú liečiť Trazimerou 1 rok alebo až do recidívy ochorenia, podľa toho čo nastane skôr; predĺženie liečby pri VKP dlhšie ako jeden rok sa neodporúča (pozri časť 5.1).

##### *Zníženie dávky*

Počas klinických štúdií sa dávka trastuzumabu neznižovala. Počas reverzibilnej myelosupresie navodenej chemoterapiou môžu pacienti pokračovať v liečbe, ale počas tohto obdobia sa majú starostlivo sledovať pre komplikácie vyplývajúce z neutropénie. Informácie o znížení dávky alebo prerušení sú uvedené v SmPC paklitaxelu, docetaxelu alebo inhibítora aromatázy.

Ak ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF) poklesne percentuálne o  $\geq 10$  bodov od vstupnej hodnoty A pod 50 %, liečba sa má zastaviť a približne do 3 týždňov sa má vykonať opakované vyšetrenie LVEF. Ak sa LVEF nezlepší alebo ak došlo k ďalšiemu poklesu, alebo ak sa vyvinie symptomatické kongestívne srdcové zlyhanie (KSZ), má sa dôkladne zvážiť ukončenie liečby Trazimerou, ak prínosy

z liečby pre pacienta neprevýšia jej riziká. Všetci takýto pacienti sa majú odporučiť na vyšetrenie kardiológom a naďalej sledovať.

#### *Vynechanie dávok*

Ak pacient vynechal dávku Trazimery jeden týždeň alebo kratšie, zvyčajná udržiavacia dávka (týždenná schéma: 2 mg/kg; schéma dávky podávanej každé tri týždne: 6 mg/kg) má byť podaná čo najskôr. Nemá sa čakať až do nasledujúceho plánovaného cyklu. Ďalšie udržiavacie dávky sa majú podať po 7 dňoch alebo 21 dňoch, v závislosti od týždennej alebo 3 týždennej schémy.

Ak pacient vynechal dávku Trazimery dlhšie ako jeden týždeň, má byť znova podaná začiatočná nasycovacia dávka Trazimery počas približne 90 minút (týždenná schéma: 4 mg/kg; schéma dávky podávanej každé tri týždne: 8 mg/kg) čím skôr. Ďalšie udržiavacie dávky Trazimery (týždenná schéma: 2 mg/kg; schéma dávky podávanej každé tri týždne: 6 mg/kg) majú byť podané po 7 alebo 21 dňoch, v závislosti od týždennej alebo 3 týždennej schémy.

#### Osobitné skupiny populácie

U starších ľudí a u jedincov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa nevykonali žiadne osobitné farmakokinetické štúdie. Pri analýze farmakokinetiky v jednotlivých populáciách pacientov sa nezistilo, že by vek a porucha funkcie obličiek ovplyvňovali elimináciu trastuzumabu.

#### Pediatrická populácia

Použitie Trazimery sa netýka pediatrickej populácie.

#### Spôsob podávania

Trazimera je určená na intravenózne použitie. Začiatočná nasycovacia dávka sa podáva formou intravenózneho infúzie, ktorá trvá 90 minút. Nepodávať formou intravenózneho injekcie alebo bolusu. Intravenóznou infúziou Trazimery má podávať zdravotnícky pracovník pripravený zvládnuť anafylaxiu a má byť k dispozícii pohotovostná súprava. Pacienti sa majú sledovať najmenej šesť hodín po začatí prvej infúzie a dve hodiny po začatí nasledujúcich infúzií na príznaky ako horúčka a triaška alebo iné príznaky súvisiace s infúziou (pozri časti 4.4 a 4.8). Prerušenie alebo spomalenie rýchlosti podávania infúzie môže pomôcť pri kontrole týchto príznakov. Po ústupe ťažkostí sa môže pokračovať v infúzii.

V prípade dobrej znášanlivosti začiatočnej nasycovacej dávky sa môžu podávať udržiavacie dávky formou 30-minútovú infúzie.

Pokyny na rekonštitúciu Trazimery na intravenózne podanie pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na trastuzumab, myšie bielkoviny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná dýchavičnosť v pokoji v dôsledku komplikácií pokročilého nádorového ochorenia alebo stav vyžadujúci doplnkovú oxygenoterapiu.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Sledovanosť

Na zlepšenie sledovanosti biologických liekov sa má zreteľne zaznamenávať obchodný názov lieku a číslo šarže podaného lieku.

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

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

## Srdcová dysfunkcia

### Všeobecné faktory

Pacienti liečení Trazimerou sú vystavení zvýšenému riziku rozvoja kongestívneho srdcového zlyhania (triedy II-IV Newyorkskej srdcovej asociácie [NYHA]) alebo asymptomatickej srdcovej dysfunkcii. Tieto udalosti sa pozorovali u pacientov liečených trastuzumabom samotným alebo v kombinácii s paklitaxelom alebo docetaxelom, predovšetkým po chemoterapii obsahujúcej antracyklín (doxorubicín alebo epirubicín). Môžu mať stredne závažný až závažný priebeh a môžu byť spojené s úmrtím (pozri časť 4.8). Okrem toho sa odporúča opatrnosť pri liečbe pacientov so zvýšeným rizikom srdcového poškodenia napr. hypertenzia, zdokumentovaná choroba koronárnych artérií, kongestívne srdcové zlyhanie, LVEF < 55 %, vyšší vek.

Všetci kandidáti na liečbu Trazimerou, najmä pacienti, ktorým predtým podávali antracyklíny a cyklofosamid (AC), sa musia zúčastniť vstupného vyšetrenia srdca, vrátane anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia, elektrokardiogramu (EKG), echokardiogramu a/alebo scintigrafického vyšetrenia (MUGA) alebo vyšetrenia magnetickou rezonanciou. Sledovanie môže pomôcť pri identifikácii pacientov, u ktorých sa vyvinie srdcová dysfunkcia. Vyšetrenie srdca uskutočnené pred začiatkom liečby sa má opakovať každé 3 mesiace počas liečby a každých 6 mesiacov po vysadení liečby až do 24 mesiacov po poslednom podaní Trazimery. Pred rozhodnutím o liečbe Trazimerou sa má starostlivo zvážiť pomer rizika a prínosu tejto liečby.

Trastuzumab, ako ukazujú všetky dostupné údaje získané z populačných farmakokinetických (FK) analýz (pozri časť 5.2), môže pretrvávať v obehú až 7 mesiacov po ukončení podávania. U pacientov, ktorí dostávajú antracyklíny, po ukončení liečby trastuzumabom existuje vyššie riziko srdcovej dysfunkcie. Lekári sa majú podľa možnosti snažiť vyhnúť podávaniu antracyklínov najmenej 7 mesiacov po ukončení liečby trastuzumabom. Ak sa antracyklíny použijú, má sa u pacientov pozorne sledovať funkcia srdca.

Štandardizované kardiologické vyšetrenie sa má zvážiť u pacientov, u ktorých existujú obavy z kardiovaskulárneho ochorenia po vstupnom skríningu. Počas liečby sa má u všetkých pacientov ďalej sledovať funkcia srdca (napr. každých 12 týždňov). Uvedené sledovanie môže pomôcť identifikovať pacientov, u ktorých sa rozvíja porucha funkcie srdca. Pacienti, u ktorých sa rozvíja asymptomatická dysfunkcia srdca, môžu mať úžitok z častejšieho sledovania (napr. každých 6 až 8 týždňov). U asymptomatických pacientov s progresívnym zhoršovaním funkcie ľavej komory musí lekár zvážiť ukončenie liečby trastuzumabom, ak liečba nemá žiadny klinický prínos.

Bezpečnosť pokračujúcej alebo znovu začatej liečby trastuzumabom u pacientov, ktorí prekonalí srdcovú dysfunkciu nebola prospektívne študovaná. Ak percento ejekčnej frakcie (EF) LVEF poklesne viac ako o  $\geq 10$  bodov od bazálnej hodnoty A pod 50 %, liečba sa má zastaviť a približne do 3 týždňov sa má vykonať opakované hodnotenie LVEF. Ak sa LVEF nezlepší alebo ak sa ešte viac zhorší alebo sa vyvinie symptomatické kongestívne srdcové zlyhanie (KSZ), má sa dôkladne zvážiť ukončenie liečby trastuzumabom, ak prínos z liečby pre pacienta neprevýši jej riziká. Všetci takýto pacienti sa majú odporučiť na vyšetrenie u kardiológa a naďalej sledovať.

Ak počas liečby Trazimerou dôjde k symptomatickému srdcovému zlyhávaniu, má sa liečiť štandardnými liekmi na srdcové zlyhanie (KSZ). Väčšina pacientov, u ktorých sa vyvinulo kongestívne SZ alebo asymptomatická srdcová dysfunkcia v hlavných štúdiách, dosiahla zlepšenie štandardnou liečbou KSZ pozostávajúcou z inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE) alebo z blokátora angiotenzínového receptora (ARB) a beta-blokátora. Väčšina pacientov s kardiálnymi príznakmi a preukázateľným klinickým prínosom z liečby trastuzumabom naďalej pokračovala v liečbe bez toho, že by sa u nich objavili ďalšie klinicky významné srdcové udalosti.

### Metastatický karcinóm prsníka

Trazimera a antracyklíny sa nemajú podávať súbežne v kombinácii v prípade MKP.

Pacienti s MKP, ktorí dostávali predtým antracyklíny, sú tiež vystavení riziku kardiálnej dysfunkcie pri liečbe Trazimerou, hoci riziko je nižšie ako pri súbežnom používaní Trazimery a antracyklínov.

### Včasný karcinóm prsníka

U pacientov s VKP sa má vyšetrenie srdca, ktoré sa robilo na začiatku liečby, opakovať každé 3 mesiace počas liečby a každých 6 mesiacov po ukončení liečby až do 24 mesiacov od posledného podania Trazimery. U pacientov, ktorí dostávajú antracyklínovú chemoterapiu sa odporúča ďalšie sledovanie jedenkrát ročne počas 5 rokov od posledného podania Trazimery alebo dlhšie, ak je pozorovaný kontinuálny pokles LVEF.

U pacientov s infarktomyokardu (IM) v anamnéze, angínou pectoris vyžadujúcou liečbu, s existujúcim kongestívnym srdcovým zlyhaním (triedy II-IV NYHA) alebo týmto ochorením v anamnéze, LVEF < 55 %, inou kardiomyopatiou, srdcovou arytmiou vyžadujúcou liečbu, klinicky významným ochorením srdcových chlopní, slabou kontrolovanou hypertenziou (hypertenzia kontrolovaná štandardnou liečbou) a hemodynamicky významným perikardiálnym výpotkom boli vylúčení z adjuvantných a neoadjuvantných hlavných štúdií VKP s trastuzumabom, a preto nie je možné u týchto pacientov odporúčať liečbu.

### Adjuvantná liečba

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

U pacientov s VKP bol pozorovaný zvýšený výskyt symptomatických a asymptomatických srdcových udalostí, keď sa trastuzumab podával po chemoterapii, ktorá obsahovala antracyklíny v porovnaní s podaním v režime docetaxel a karboplatina bez antracyklínov a bol výraznejší, keď sa trastuzumab podával súbežne s taxánmi, než keď sa podával sekvenčne. Bez ohľadu na použitý režim, väčšina symptomatických srdcových udalostí sa vyskytla počas prvých 18 mesiacov. V jednej z 3 hlavných klinických štúdií, v ktorej bol medián sledovania 5,5 rokov (BCIRG006), bol pozorovaný kontinuálny nárast kumulatívnej miery výskytu symptomatických srdcových alebo LVEF udalostí u pacientov, ktorým bol trastuzumab podávaný súbežne s taxánmi po liečbe antracyklínmi až 2,37 % v porovnaní s približne 1 % v dvoch porovnávacích ramenách (antracyklíny plus cyklofosfamid nasledované taxánmi a taxány, karboplatina a trastuzumab).

Rizikové faktory pre srdcové udalosti identifikované v štyroch veľkých adjuvantných štúdiách zahŕňali vyšší vek (> 50 rokov), nízku východiskovú hodnotu LVEF (< 55 %) pred začiatkom liečby paklitaxelom alebo po jej začatí, zníženie LVEF o 10 – 15 bodov a predchádzajúce alebo súbežné používanie antihypertenzív. U pacientov liečených trastuzumabom po skončení adjuvantnej chemoterapie bolo riziko srdcovej dysfunkcie spojené s vyššou kumulatívnou dávkou antracyklínu podanou pred začatím liečby trastuzumabom a indexom telesnej hmotnosti (BMI) > 25 kg/m<sup>2</sup>.

### Neoadjuvantná-adjuvantná liečba

U pacientov s VKP vhodných pre neoadjuvantnú-adjuvantnú liečbu sa Trazimera môže používať súbežne s antracyklínmi len u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie a len s nízko dávkovými antracyklínovými režimami napr. maximálne kumulatívne dávky doxorubicínu 180 mg/m<sup>2</sup> alebo epirubicínu 360 mg/m<sup>2</sup>.

Ak boli pacienti liečení súbežne kompletným režimom s nízko dávkovanými antracyklínmi a Trazimerou v neoadjuvantnej liečbe, po operácii sa nemá podávať žiadna ďalšia cytotoxická chemoterapia. V ostatných prípadoch sa rozhodnutie o potrebe ďalšej cytotoxickej chemoterapie stanovuje na základe individuálnych faktorov.

Skúsenosti so súbežným podávaním trastuzumabu s nízkymi dávkami antracyklínov sú v súčasnosti limitované na 2 klinické skúšania (MO16432 a BO22227).

V hlavnom klinickom skúšaní MO16432 sa trastuzumab podával súbežne s neoadjuvantnou chemoterapiou, obsahujúcou tri cykly doxorubicínu (kumulatívna dávka 180 mg/m<sup>2</sup>).

Incidenca symptomatickej srdcovej dysfunkcie bola v skupinách s trastuzumabom 1,7 %.

V hlavnom klinickom skúšaní BO22227 sa trastuzumab podával súbežne s neoadjuvantnou chemoterapiou, obsahujúcou 4 cykly epirubicínu (kumulatívna dávka 300 mg/m<sup>2</sup>); pri mediáne následného sledovania (follow-up) viac ako 70 mesiacov bola incidencia srdcového zlyhávania/kongestívneho srdcového zlyhávania 0,3 % v skupine s trastuzumabom podávaným intravenózne.

Klinické skúsenosti u pacientov vo veku viac ako 65 rokov sú obmedzené.

#### Reakcie súvisiace s infúziou (IRR) a precitlivosť

Hlásené boli závažné IRR na infúziu trastuzumabu zahŕňajúce dýchavičnosť, hypotenziu, sipot, hypertenziu, bronchospazmus, supraventrikulárnu tachyarytmiu, nižšiu saturáciu krvi kyslíkom, anafylaxiu, respiračnú tieseň, urtikáriu a angioedém (pozri časť 4.8). Na zníženie rizika výskytu udalostí súvisiacich s podaním sa môže použiť premedikácia. Väčšina z uvedených nežiaducich udalostí sa objavuje počas prvej infúzie alebo do 2,5 hodiny od začiatku prvej infúzie. Ak dôjde k takejto infúznej reakcii, infúzia sa má ukončiť a pacienta je potrebné sledovať až do vymiznutia sledovaných príznakov (pozri časť 4.2). Tieto príznaky môžu byť liečené analgetikami/antipyretikami napr. meperidín alebo paracetamol alebo antihistaminikami napr. difenhydramín. U väčšiny pacientov príznaky ustúpili a následne im boli podané ďalšie infúzie trastuzumabu. Závažné reakcie sa úspešne zvládli pomocou podpornej liečby kyslíkom, beta-agonistami a kortikosteroidmi. V zriedkavých prípadoch sú tieto reakcie spojené s klinickým priebehom s fatálnymi následkami. U pacientov s dýchavičnosťou v pokoji v dôsledku komplikácií pokročilého nádorového ochorenia a pridružených ochorení existuje zvýšené riziko fatálnej infúznej reakcie. Z toho dôvodu nesmú byť títo pacienti liečení trastuzumabom (pozri časť 4.3).

Taktiež sa opísali prípady úvodného zlepšenia, po ktorom nasledovalo zhoršovanie klinického stavu, pričom sa tiež zaznamenali oneskorené reakcie s rýchlym zhoršovaním klinického stavu. K úmrtiam pacientov došlo v priebehu niekoľkých hodín až jedného týždňa po začatí podávania infúzie. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa u pacientov objavili symptómy z podania infúzie a pľúcne symptómy viac ako šesť hodín po začatí podávania infúzie trastuzumabu. Pacienti sa majú upozorniť na možnosť vzniku neskorších ťažkostí a na nutnosť vyhľadať lekára v prípade spozorovania uvedených príznakov.

#### Pľúcne udalosti

Po uvedení lieku na trh sa zaznamenali prípady závažných pľúcnych udalostí v súvislosti s používaním trastuzumabu (pozri časť 4.8). Príležitostne boli tieto udalosti fatálne. Okrem toho sa zaznamenali prípady intersticiálnej choroby pľúc, vrátane pľúcnych infiltrátov, akútneho syndrómu respiračnej tiesne, pneumónie, pneumonitídy, pleurálnych výpotkov, respiračnej tiesne, akútneho edému pľúc a respiračnej insuficiencie. Rizikové faktory spájané s intersticiálnou chorobou pľúc zahŕňajú predchádzajúcu alebo súbežnú liečbu s inými antineoplastickými terapiami ako taxány, gemcitabín, vinorelbín a radiačná liečba. Tieto udalosti môžu byť súčasťou infúznej reakcie alebo sa môžu objaviť neskôr. U pacientov s dýchavičnosťou v pokoji v dôsledku komplikácií pokročilého nádorového ochorenia a pridružených ochorení existuje zvýšené riziko pľúcnych udalostí. Preto sa nemajú títo pacienti liečiť trastuzumabom (pozri časť 4.3). Obozretnosť je potrebná pri pneumonitíde, zvlášť u pacientov, ktorí sa liečia súbežne s taxánmi.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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



### Vplyv trastuzumabu na farmakokinetiku iných antineoplastických látok

Farmakokinetické údaje zo štúdií BO15935 a M77004 u žien s HER2-pozitívnym MKP naznačili, že expozícia paklitaxelu a doxorubicínu (a ich hlavným metabolitom 6- $\alpha$  hydroxyl-paklitaxelu, POH, a doxorubicinolu, DOL) nebola zmenená za prítomnosti trastuzumabu (pri intravenózne nasycovacej dávke 8 mg/kg s intravenóznou udržiavacou dávkou 6 mg/kg každé 3 týždne alebo pri intravenózne nasycovacej dávke 4 mg/kg s intravenóznou udržiavacou dávkou 2 mg/kg raz týždenne). Trastuzumab však môže zvýšiť celkovú expozíciu jedného metabolitu doxorubicínu (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinónu, D7D). Biologická aktivita D7D a klinický vplyv zvýšenia tohto metabolitu neboli známe.

Údaje zo štúdie JP16003 s jedným ramenom s trastuzumabom (4 mg/kg intravenózna nasycovacia dávka a 2 mg/kg intravenózna dávka raz týždenne) a docetaxelom (60 mg/m<sup>2</sup> intravenózna dávka) u japonských žien s HER2-pozitívnym MKP naznačili, že súbežné podávanie trastuzumabu nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku docetaxelu po jednorazovej dávke. Štúdia JP19959 bola podštúdiá štúdie BO18255 (ToGA) u mužských a ženských japonských pacientov s pokročilým karcinómom žalúdka, v ktorej sa sledovala farmakokinetika kapecitabínu a cisplatiny používanými s trastuzumabom alebo bez trastuzumabu. Výsledky tejto podštúdie naznačili, že expozícia biologicky aktívnym metabolitom (napr. 5-FU) kapecitabínu nebola ovplyvnená súbežným používaním cisplatiny ani súbežným používaním cisplatiny s trastuzumabom. Samotný kapecitabín však preukázal vyššie koncentrácie a dlhší polčas pri kombinovaní s trastuzumabom. Údaje tiež naznačili, že farmakokinetika cisplatiny nebola ovplyvnená súbežným používaním kapecitabínu ani súbežným používaním kapecitabínu s trastuzumabom.

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

### Vplyv antineoplastických látok na farmakokinetiku trastuzumabu

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

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

Farmakokinetické údaje zo štúdie H4613g/GO01305 nasvedčujú tomu, že karboplatina nemala žiadny vplyv na FK trastuzumabu.

Nezdá sa, že súbežné podávanie anastrozolu ovplyvňuje farmakokinetiku trastuzumabu.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby Trazimerou a 7 mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 5.2).

### Gravidita

Štúdie reprodukčnej toxicity sa vykonali na opiciach rodu *Cynomolgus*, ktoré dostávali až 25-násobok týždennej udržiavacej dávky trastuzumabu na intravenózne použitie u ľudí 2 mg/kg. U exponovaných opíc sa nezistila žiadna porucha fertility, ani žiadny škodlivý vplyv na plod. Počas včasného (gestačné dni: 20 až 50) a neskorého (gestačné dni: 120 až 150) obdobia vývoja plodu bol pozorovaný prestup trastuzumabu cez placentu. Nie je známe, či trastuzumab ovplyvňuje schopnosť reprodukcie. Keďže na základe reprodukčných štúdií uskutočnených na zvieratách nie je vždy možné predvídať odpoveď u ľudí, trastuzumab sa má podávať počas gravidity iba vtedy, ak jeho prínos pre matku prevýši jeho riziko pre plod.

Po uvedení lieku na trh boli u gravidných žien užívajúcich trastuzumab hlásené prípady poruchy renálneho rastu plodu a/alebo poruchy funkcie obličiek v súvislosti s oligohydramniómom, niektoré spojené s fatálnou plúcnou hypopláziou plodu. Ženy, ktoré otehotnejú, treba informovať o možnosti poškodenia plodu. Ak je gravidná žena liečená trastuzumabom, alebo ak pacientka otehotnie počas užívania trastuzumabu alebo do 7 mesiacov po poslednej dávke trastuzumabu, je potrebná prísna kontrola multidisciplinárnym tímom.

### Dojčenie

V štúdiu uskutočnenej na laktujúcich opiciach rodu *Cynomolgus*, ktoré dostávali 25-násobok týždennej udržiavacej dávky trastuzumabu na intravenózne použitie u ľudí 2 mg/kg sa ukázalo, že trastuzumab sa vylučuje do materského mlieka. Prítomnosť trastuzumabu v sére opičích mláďat nemala negatívny vplyv na ich rast alebo vývoj v období medzi narodením a prvým mesiacom života. Nie je známe, či sa trastuzumab vylučuje do materského mlieka u ľudí. Keďže ľudský imunoglobulín IgG1 sa vylučuje do materského mlieka u ľudí a možnosť negatívneho ovplyvnenia plodu nie je známa, ženy nesmú dojčiť počas liečby Trazimerou a ešte 7 mesiacov po poslednej dávke.

### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Trazimera môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8). Pacientom, u ktorých sa objavili reakcie na podávanie infúzie (pozri časť 4.4), sa neodporúča viesť vozidlá a obsluhovať stroje až do ústupu ťažkostí.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi najzávažnejšie a/alebo najčastejšie nežiaduce reakcie doteraz hlásené v súvislosti s používaním trastuzumabu (na intravenózne a subkutánne podanie) patria srdcová dysfunkcia, reakcie súvisiace s infúziou, hematotoxicita (najmä neutropénia), infekcie a plúčne nežiaduce reakcie.

### Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

V tejto časti boli použité nasledovné kategórie frekvencie výskytu: veľmi časté (> 1/10), časté (> 1/100 až < 1/10), menej časté (> 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (> 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi

zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

V tabuľke 1 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené v súvislosti s používaním intravenózneho trastuzumabu formou monoterapie alebo v kombinácii s chemoterapiou v hlavných klinických skúšaníach a počas uvedenia lieku na trh.

Všetky názvy sú uvedené podľa najvyššieho percenta výskytu v hlavných klinických skúšaníach.

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky hlásené v súvislosti s trastuzumabom na intravenózne použitie v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou v hlavných klinických skúšaníach (n = 8 386) a v sledovaní po uvedení lieku na trh

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

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Frekvencia</b>
Poruchy nervového systému	<sup>1</sup> Tremor	Veľmi časté
	Závrat	Veľmi časté
	Bolesť hlavy	Veľmi časté
	Parestézia	Veľmi časté
	Dysgeúzia	Veľmi časté
	Periférna neuropatia	Časté
	Hypertónia	Časté
	Somnolencia	Časté
	Ataxia	Časté
	Paréza	Zriedkavé
	Edém mozgu	Neznáme
Poruchy oka	Konjunktivitída	Veľmi časté
	Zvýšené slzenie	Veľmi časté
	Suchosť oka	Časté
	Edém papily	Neznáme
	Krvácanie do sietnice	Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	Hluchota	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<sup>1</sup> Znížený krvný tlak	Veľmi časté
	<sup>1</sup> Zvýšený krvný tlak	Veľmi časté
	<sup>1</sup> Nepriavidelný srdcový tep	Veľmi časté
	<sup>1</sup> Palpitácie	Veľmi časté
	<sup>1</sup> Srdcový flutter	Veľmi časté
	Znížená ejekčná frakcia*	Veľmi časté
	<sup>†</sup> Kongestívne zlyhanie srdca	Časté
	<sup>†1</sup> Supraventrikulárna tachyarytmia	Časté
	Kardiomyopatia	Časté
	Perikardiálny výpotok	Menej časté
	Kardiogénny šok	Neznáme
	Perikarditída	Neznáme
	Bradykardia	Neznáme
	Prítomnosť gallopového rytmu	Neznáme
Poruchy ciev	Návaly horúčavy	Veľmi časté
	<sup>†1</sup> Hypotenzia	Časté
	Vazodilatácia	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<sup>†1</sup> Sipot	Veľmi časté
	<sup>†</sup> Dýchavičnosť	Veľmi časté
	Kašeľ	Veľmi časté
	Epistaxa	Veľmi časté
	Rinorea	Veľmi časté
	<sup>†</sup> Pneumónia	Časté
	Astma	Časté
	Ochorenie pľúc	Časté
	<sup>†</sup> Pľúcny výpotok	Časté
	Pneumonitída	Zriedkavé
	<sup>†</sup> Pľúcna fibróza	Neznáme
	<sup>†</sup> Respiračná tieseň	Neznáme
	<sup>†</sup> Zlyhávanie dýchania	Neznáme
	<sup>†</sup> Infiltrácia pľúc	Neznáme
	<sup>†</sup> Akútny edém pľúc	Neznáme
	<sup>†</sup> Akútny syndróm respiračnej tiesne	Neznáme
	<sup>†</sup> Bronchospazmus	Neznáme
	<sup>†</sup> Hypoxia	Neznáme

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Frekvencia</b>
	+Znížená saturácia kyslíkom	Neznáme
	Laryngeálny edém	Neznáme
	Ortopnoe	Neznáme
	Pľúcny edém	Neznáme
	Intersticiálna choroba pľúc	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté
	Vracanie	Veľmi časté
	Nauzea	Veľmi časté
	<sup>1</sup> Opuch pier	Veľmi časté
	Bolesť brucha	Veľmi časté
	Dyspepsia	Veľmi časté
	Zápcha	Veľmi časté
	Stomatitída	Veľmi časté
	Hemoroidy	Časté
	Sucho v ústach	Časté
Poruchy pečene a žľových ciest	Hepatocelulárne poškodenie	Časté
	Hepatitída	Časté
	Citlivosť pečene	Časté
	Žltáčka	Zriedkavé
	Zlyhávanie pečene	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Erytém	Veľmi časté
	Vyrážka	Veľmi časté
	<sup>1</sup> Opuch tváre	Veľmi časté
	Alopécia	Veľmi časté
	Ochorenie nechtov	Veľmi časté
	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	Veľmi časté
	Akné	Časté
	Suchá koža	Časté
	Ekchymóza	Časté
	Hyperhidróza	Časté
	Makulopapulárna vyrážka	Časté
	Pruritus	Časté
	Lámavosť nechtov	Časté
	Dermatitída	Časté
	Urtikária	Menej časté
	Angioedém	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Veľmi časté
	<sup>1</sup> Svalová stuhnutosť	Veľmi časté
	Myalgia	Veľmi časté
	Artritída	Časté
	Bolesť chrbta	Časté
	Bolesť kostí	Časté
	Svalové kŕče	Časté
	Bolesť krku	Časté
	Bolesť v končatinách	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Ochorenie obličiek	Časté
	Membranózna glomerulonefritída	Neznáme
	Glomerulonefropatia	Neznáme
	Zlyhávanie obličiek	Neznáme
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období	Oligohydramnión	Neznáme
	Hypoplázia obličky	Neznáme
	Hypoplázia pľúc	Neznáme

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

<sup>+</sup> Označuje nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené v súvislosti s úmrtím.

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

\* Pozorované pri kombinovanej liečbe po terapii antracyklínmi a v kombinácii s taxánmi.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### Srdcová dysfunkcia

Kongestívne zlyhanie srdca, (triedy II - IV NYHA), je častá nežiaduca reakcia súvisiaca s používaním trastuzumabu a bola spojená s úmrtím (pozri časť 4.4). U pacientov liečených trastuzumabom sa pozorovali prejavy a symptómy srdcovej dysfunkcie, ako je dyspnoe, ortopnoe, zhoršenie kašľa, pľúcny edém, S3 galop alebo znížená ejekčná frakcia ľavej komory (pozri časť 4.4).

V 3 hlavných klinických skúšaní adjuvantne podávaného trastuzumabu v kombinácii s chemoterapiou bol výskyt stupňa 3/4 srdcovej dysfunkcie (hlavne symptomatického kongestívneho srdcového zlyhania) podobný u pacientov, ktorým bola podávaná samotná chemoterapia (t.j. nedostali trastuzumab) a u pacientov, ktorým bol trastuzumab podávaný sekvenčne po taxáne (0,3 – 0,4 %). Výskyt bol najvyšší u pacientov, ktorým bol trastuzumab podávaný súbežne s taxánom (2,0 %). O súbežnom podávaní trastuzumabu s nízkou dávkou antracyklínu pri neoadjuvantnej liečbe sú obmedzené údaje (pozri časť 4.4).

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

Reverzibilita závažného kongestívneho SZ (definovaná ako postupnosť aspoň dvoch po sebe idúcich hodnôt LVEF  $\geq$  50 % po príhode) sa pozorovala u 71,4 % pacientov liečených trastuzumabom. Reverzibilita symptomatickej a asymptomatickej dysfunkcie ľavej komory miernej intenzity bola preukázaná u 79,5 % z pacientov. Približne 17 % udalostí súvisiacich so srdcovým zlyhaním sa vyskytlo po ukončení liečby trastuzumabom.

V hlavných metastatických skúšaní s trastuzumabom na intravenózne použitie, sa výskyt srdcovej dysfunkcie pohybuje medzi 9 % a 12 %, v kombinácii s paklitaxelom v porovnaní s 1 % – 4 % s paklitaxelom samotným. Pre monoterapiu bol výskyt 6 % – 9 %. Najvyšší výskyt srdcovej

dysfunkcie bol pozorovaný u pacientov liečených trastuzumabom súbežne s antracyklínom/cyklofosfamidom (27 %), a predstavoval signifikatne vyšší výskyt ako pri liečbe antracyklínom/cyklofosfamidom samostatným (7 % – 10 %). V následnom skúšaní, s prospektívnym sledovaním srdcovej funkcie, bola incidencia symptomatického kongestívneho SZ 2,2 % u pacientov liečených trastuzumabom a docetaxelom, v porovnaní s 0 % u pacientov, ktorým sa podával len docetaxel samotný. U väčšiny pacientov (79 %), u ktorých sa vyvinula srdcová dysfunkcia v týchto skúšaní, došlo k zlepšeniu po podaní bežnej liečby na kongestívne SZ.

#### *Infúzne reakcie, reakcie podobné alergickým reakciám a precitlivenosť*

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

Závažné anafylaktické reakcie vyžadujúce okamžitý dodatočný zákrok sa vyskytujú veľmi zriedkavo, a to zvyčajne počas podávania prvej alebo druhej infúzie trastuzumabu (pozri časť 4.4) a boli spojené s úmrtím.

V izolovaných prípadoch sa pozorovali anafylaktoidné reakcie.

#### *Hematotoxicita*

Febrilná neutropénia, leukopénia, anémia, trombocytopénia a neutropénia sa vyskytujú veľmi často. Frekvencia výskytu hypoprotrombinémie nie je známa. Môže byť mierne zvýšené riziko neutropénie, keď sa podáva trastuzumab s docetaxelom po antracyklínovej liečbe.

#### *Pľúcne udalosti*

Závažné pľúcne nežiaduce reakcie sa v súvislosti s používaním trastuzumabu vyskytujú zriedkavo a boli spojené s úmrtím. Zahŕňajú nasledovné, ale neobmedzujú sa iba na ne: pľúcne infiltráty, akútny syndróm respiračnej tiesne, pneumóniu, pneumonitídu, pleurálne výpotky, respiračnú tieseň, akútny edém pľúc a respiračnú insuficienciu (pozri časť 4.4).

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

#### Imunogenicita

V neoadjuvantnom-adjuvantnom skúšaní VKP (včasný karcinóm prsníka) (BO22227) sa pri mediáne následného sledovania viac ako 70 mesiacov u 10,1 % (30/296) pacientov, ktorí boli liečení trastuzumabom intravenózne, vyvinuli protilátky voči trastuzumabu. U 2 z 30 pacientov v skupine s intravenózne podávaným trastuzumabom bola vo vzorkách po začatí liečby zistená prítomnosť neutralizujúcich protilátok proti trastuzumabu.

Klinický význam týchto protilátok nie je známy. Prítomnosť protilátok proti trastuzumabu nemala vplyv na farmakokinetiku, účinnosť (stanovenú patologickou kompletnou odpoveďou [pCR] a prežívaním bez príhody [EFS]) a bezpečnosť stanovenú výskytom reakcií súvisiacich s podávaním (ARRs) trastuzumabu intravenózne.

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné

monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## 4.9 Predávkovanie

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01XC03

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

Trastuzumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka typu IgG1 proti receptoru 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2). Nadmerná expresia receptora HER2 sa pozoruje pri 20 až 30 % primárnych nádorov prsníka. V štúdiách určujúcich HER2-pozitivitu pri karcinóme žalúdka (KŽ) s použitím imunohistochemickej metódy (IHC) a fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH) alebo chromogénnej *in situ* hybridizácie (CISH) sa zistilo, že existuje široká variabilita HER2-pozitivity v rozsahu od 6,8 % do 34,0 % pri IHC a 7,1 % do 42,6 % pri FISH. V štúdiách sa zistilo, že u pacientov s karcinómom prsníka s nadmernou expresiou receptora HER2 je v porovnaní s pacientmi s tumormi bez nadmernej expresie tohto receptora skrátená doba prežívania bez prejavov ochorenia. Extracelulárna doména receptora (ECD, p105) sa môže dostať do krvi, a preto je možné ju stanoviť vo vzorkách séra.

#### Mechanizmus účinku

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

#### Stanovenie nadmernej expresie receptora HER2 alebo amplifikácie HER2 génu

*Stanovenie nadmernej expresie receptora HER2 alebo amplifikácie HER2 génu pri karcinóme prsníka*  
Trastuzumab sa má použiť iba u pacientov, ktorých tumory vykazujú nadmernú expresiu receptora HER2 alebo amplifikáciu HER2 génu, ak je stanovené presnou a validovanou metódou. Nadmerná expresia receptora HER2 sa má stanoviť imunohistochemicky (IHC) - hodnotenie fixovaných blokov nádoru (pozri časť 4.4). Amplifikácia HER2 génu sa má stanoviť použitím fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH) alebo chromogénnej *in situ* hybridizácie (CISH) fixovaných blokov nádoru. Pacienti sú vhodní na liečbu Trazimerou, ak vykazujú nadmernú expresiu receptora HER2, vyjadrenú ako skóre 3+ pomocou IHC alebo majú pozitívne výsledky FISH alebo CISH.

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



Odporúčaný systém vyhodnocovania zafarbenia vzoriek na základe imunohistochemického vyšetrenia je v tabuľke 2:

Tabuľka 2: Odporúčaný systém vyhodnocovania imunohistochemického farbenia pri karcinóme prsníka

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

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

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

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

Pre ostatné metódy hodnotenia HER2 proteínu alebo génovej expresie musia byť použité analýzy vykonávané v laboratóriách, ktoré poskytujú adekvátne najmodernejšie vykonávanie validovaných metód. Tieto metódy musia byť presné a dostatočne podrobné, aby preukázali nadmernú expresiu HER2 a musia byť schopné rozoznávať medzi miernou (zodpovedá 2+) a silnou (zodpovedá 3+) nadmernou expresiou HER2.

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

Na stanovenie nadmernej expresie receptora HER2 alebo amplifikácie HER2 génu sa má použiť len presná a validovaná metóda. Ako prvá testovacia metóda sa odporúča IHC a v prípadoch, kde sa vyžaduje aj stav amplifikácie HER2 génu, sa musí použiť buď metóda striebrom značenej *in situ* hybridizácie (SISH) alebo FISH. SISH technológia sa však odporúča preto, lebo umožňuje paralelne hodnotiť histológiu a morfológiu nádoru. Kvôli zaručeniu validácie testovacích postupov a získaniu presných a opakovateľných výsledkov musí HER2 testovanie prebiehať v laboratóriu so zaškoleným personálom. Podrobné návody na vykonanie testov a interpretáciu výsledkov sa majú prevziať z písomnej informácie pre používateľov, kde sú opísané použité metódy na testovanie HER2.

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

V štúdií porovnávajúcej metódy (D008548) bol pozorovaný vysoký stupeň zhody (> 95 %) medzi SISH a FISH technikami používanými za účelom detekcie amplifikácie HER2 génu u pacientov s karcinómom žalúdka.

Nadmerná expresia receptora HER2 sa má stanoviť imunohistochemicky (IHC) - na základe hodnotenia fixovaných blokov nádoru; amplifikácia génu HER2 sa má stanoviť použitím *in situ*

hybridizácie, použitím buď SISH alebo FISH z fixovaných blokov nádoru.

Odporúčaný skórovací systém na vyhodnocovanie vzoriek označených imunohistochemicky je v tabuľke 3:

Tabuľka 3: Odporúčaný systém vyhodnocovania imunohistochemického farbenia pri karcinóme žalúdka

Skóre	Chirurgické vzorky - spôsob označenia	Vzorky biopsie - spôsob označenia	Hodnotenie nadmernej expresie receptora HER2
0	Žiadna reaktivita alebo reaktivita membrány u < 10 % nádorových buniek	Žiadna reaktivita alebo reaktivita membrány ani v jednej nádorovej bunke	Negatívny výsledok
1+	Slabá/tážko pozorovateľná reaktivita membrány u ≥ 10 % nádorových buniek; bunky sú reaktívne iba v časti bunkovej membrány	Zhluk nádorových buniek so slabou/tážko pozorovateľnou reaktivitou membrány bez ohľadu na percento zafarbených nádorových buniek	Negatívny výsledok
2+	Slabá až mierna reaktivita celej, bazolaterálnej alebo laterálnej membrány u ≥ 10 % nádorových buniek	Zhluk nádorových buniek so slabou až miernou reaktivitou celej, bazolaterálnej alebo laterálnej membrány bez ohľadu na percento zafarbených nádorových buniek	Neurčitý výsledok
3+	Silná reaktivita celej, bazolaterálnej alebo laterálnej membrány u ≥ 10 % nádorových buniek	Zhluk nádorových buniek so silnou reaktivitou celej, bazolaterálnej alebo laterálnej membrány bez ohľadu na percento zafarbených nádorových buniek	Pozitívny výsledok

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

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### Metastatický karcinóm prsníka

V klinických skúšaní bol trastuzumab použitý v rámci monoterapie pacientov s MKP, ktorých nádory vykazovali nadmernú expresiu receptora HER2 a u ktorých nebol úspešný jeden alebo viac režimov chemoterapie metastatického ochorenia (samotný trastuzumab).

Trastuzumab bol tiež použitý v kombinácii s paklitaxelom alebo docetaxelom na liečbu pacientov, ktorí ešte nedostali chemoterapiu kvôli metastatickému nádorovému ochoreniu. Pacienti, ktorí boli predtým liečení adjuvantnou chemoterapiou na báze antracyklínu, boli liečení paklitaxelom (175 mg/m<sup>2</sup>, podaným infúziou počas 3 hodín) v kombinácii s alebo bez trastuzumabu. V hlavnej štúdii docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup> podaným infúziou počas 1 hodiny) s alebo bez trastuzumabu dostávalo 60 % pacientov predtým adjuvantnú antracyklínovú chemoterapiu. Pacienti boli liečení trastuzumabom až do progresie ochorenia.

Účinnosť trastuzumabu v kombinácii s paklitaxelom nebola študovaná u pacientov, ktorí predtým nedostávali adjuvantnú antracyklínovú chemoterapiu. Avšak trastuzumab s docetaxelom bol účinný u pacientov nezávisle od toho, či dostávali alebo nedostávali antracyklíny v adjuvancii.

Na stanovenie vhodnosti pacientov pre účasť v hlavnej klinickej štúdii s trastuzumabom v monoterapii a v klinických štúdiách trastuzumabu s paklitaxelom zameraných na nadmernú expresiu receptora HER2 sa použila metóda imunohistochemického farbenia receptora HER2 vo fixovanej vzorke nádoru

prsníka pomocou myších monoklonálnych protilátok CB11 a 4D5. Tkanivá sa fixovali vo formalíne alebo v Bouinovom fixačnom roztoku. Pri hodnotení výsledkov z klinického skúšania v centrálnom laboratóriu sa používala stupnica od 0 do 3+. Pacienti s intenzitou sfarbenia 2+ alebo 3+ boli zaradení do štúdie, kým pacienti s hodnotením 0 alebo 1+ boli zo štúdie vylúčení. Viac ako 70 % z pacientov zaradených do štúdie vykazovalo nadmernú expresiu 3+. Na základe zistených údajov je možné povedať, že priaznivejšie účinky liečby sa pozorovali u pacientov s vyšším stupňom nadmernej expresie receptora HER2 (3+).

Imunohistochemia bola hlavná testovacia metóda na stanovenie HER2 pozitivity v hlavnom klinickom skúšaní docetaxel s alebo bez trastuzumabu. Menšina pacientov bola testovaná použitím fluorescenčnej *in-situ* hybridizácie (FISH). V týchto skúšaniach 87 % pacientov, ktorí vstúpili do skúšania, malo ochorenie, ktoré bolo IHC3+ a 95 % pacientov, ktorí vstúpili do skúšania, malo ochorenie IHC3+ a/alebo FISH pozitívne.

#### Týždenné dávkovanie pri metastatickom karcinóme prsníka

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

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

Parameter	Monoterapia	Kombinovaná liečba			
	trastuzumab <sup>1</sup> n = 172	trastuzumab a paklitaxel <sup>2</sup> n = 68	paklitaxel <sup>2</sup> n = 77	trastuzumab a docetaxel <sup>3</sup> n = 92	docetaxel <sup>3</sup> n = 94
<b>Vyhodnotenie odpovede (95 % CI)</b>	18 % (13 – 25)	49 % (36 – 61)	17 % (9 – 27)	61 % (50 – 71)	34 % (25 – 45)
<b>Medián dĺžky odpovede (mesiace) (95 % CI)</b>	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)
<b>Medián TTP (mesiace) (95 % CI)</b>	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)
<b>Medián prežívania (mesiace) (95 % CI)</b>	16,4 (12,3 – ne)	24,8 (18,6 – 33,7)	17,9 (11,2 – 23,8)	31,2 (27,3 – 40,8)	22,74 (19,1 – 30,8)

TTP = čas trvajúci do progresie, “ne“ - nebolo možné určiť alebo ešte pokračuje.

CI = interval spoľahlivosti

1. Štúdia H0649g: IHC3+ podsúbor pacientov
2. Štúdia H0648g: IHC3+ podsúbor pacientov
3. Štúdia M77001: Plne analyzovaný súbor (zameraný na liečbu), výsledky po 24 mesiacoch

#### Kombinovaná liečba s trastuzumabom a anastrozolom

Trastuzumab sa študoval v kombinácii s anastrozolom v prvej línii liečby MKP s nadmernou expresiou HER2 a s pozitívou hormonálneho receptora (t.j. estrogénového receptora (ER) a/alebo progesterónového receptora (PR)) u postmenopauzálnych pacientok. Prežívanie bez progresie bolo dvojnásobné v ramene trastuzumab plus anastrozol v porovnaní s anastrozolom samotným (4,8 mesiacov oproti 2,4 mesiacom). Iné parametre ukazujúce zlepšenie pri kombinácii boli celková odpoveď (16,5 % oproti 6,7 %); klinický prínos (42,7 % oproti 27,9 %); čas do progresie (4,8 mesiacov oproti 2,4 mesiacom). Nebol zaznamenaný žiadny rozdiel medzi ramenami, pokiaľ ide o odpoveď a trvanie odpovede. Medián celkového prežívania bol predĺžený na 4,6 mesiacov u pacientov v ramene s kombinovanou liečbou. Rozdiel nebol štatisticky významný, avšak viac ako polovica pacientov v ramene so samotným anastrozolom po progresii choroby prešlo na režim s trastuzumabom.

#### Trojtyždenné dávkovanie pri MKP

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

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

Parameter	Monoterapia		Kombinovaná liečba	
	Trastuzumab <sup>1</sup> n = 105	Trastuzumab <sup>2</sup> n = 72	Trastuzumab a paklitaxel <sup>3</sup> n = 32	Trastuzumab a docetaxel <sup>4</sup> n = 110
Vyhodnotenie odpovede (95 % CI)	24 % (15 – 35)	27 % (14 – 43)	59 % (41 – 76)	73 % (63 – 81)
Medián dĺžky odpovede (mesiace) (rozsah)	10,1 (2,8 – 35,6)	7,9 (2,1 – 18,8)	10,5 (1,8 – 21)	13,4 (2,1 – 55,1)
Medián TTP (mesiace) (95 % CI)	3,4 (2,8 – 4,1)	7,7 (4,2 – 8,3)	12,2 (6,2 – ne)	13,6 (11 – 16)
Medián prežívania (mesiace) (95 % CI)	ne	ne	ne	47,3 (32 – ne)

TTP = čas trvajúci do progresie; „ne“ - nebolo možné určiť alebo ešte pokračuje

CI = interval spoľahlivosti

1. Štúdia WO16229: úvodná dávka 8 mg/kg telesnej hmotnosti, pokračuje v 3-týždňových intervaloch dávkou 6 mg/kg telesnej hmotnosti
2. Štúdia MO16982: úvodná dávka 6 mg/kg telesnej hmotnosti týždenne x 3; pokračuje v 3-týždňových intervaloch dávkou 6 mg/kg telesnej hmotnosti
3. Štúdia BO15935
4. Štúdia MO16419

#### *Miesta progresie ochorenia*

U pacientov liečených trastuzumabom v kombinácii s paklitaxelom sa v porovnaní s pacientmi liečenými samotným paklitaxelom významne znížil výskyt progresie ochorenia do pečene (21,8 % oproti 45,7 %;  $p = 0,004$ ). Progresia ochorenia do centrálného nervového systému bola častejšia u pacientov liečených trastuzumabom a paklitaxelom ako u pacientov liečených samotným paklitaxelom (12,6 % oproti 6,5 %,  $p = 0,377$ ).

#### Včasný karcinóm prsníka (adjuvantná liečba)

Včasný karcinóm prsníka sa definuje ako nemetastatický primárny invazívny karcinóm prsníka. Trastuzumab použitý v adjuvantnej terapii sa skúmal v 4 rozsiahlych multicentrických, randomizovaných štúdiách.

- Štúdia BO16348 bola zameraná na porovnanie jednoročnej a dvojročnej liečby trastuzumabom, ktorý sa podával každé tri týždne oproti pozorovaniu u pacientov s VKP s pozitívou HER2 po operácii, so zavedenou chemoterapiou a rádioterapiou (ak je to aplikovateľné). Navyše, bolo urobené porovnanie liečby trastuzumabom po dobu dvoch rokov oproti liečbe trastuzumabom po dobu jedného roku. Pacienti určení na liečbu trastuzumabom dostali úvodnú nasycovaciu dávku 8 mg/kg, po ktorej dostávali dávku 6 mg/kg každé tri týždne buď počas jedného alebo dvoch rokov.
- Štúdie NSABP B-31 a NCCTG N9831, ktoré obsahovali aj spojenú analýzu (tzv. joint analysis) boli zamerané na zhodnotenie klinického významu kombinovanej liečby trastuzumabom s paklitaxelom po AC chemoterapii; okrem toho sa v štúdií NCCTG N9831 hodnotilo sekvenčné podanie trastuzumabu po chemoterapii AC→P u pacientov s VKP s pozitívou HER2 po operácii.
- Štúdia BCIRG 006 bola zameraná na preskúmanie kombinovanej liečby trastuzumabom s docetaxelom buď následne po AC chemoterapii alebo v kombinácii s docetaxelom a karboplatinou u pacientov s VKP s pozitívou HER2 po operácii.

V klinickom skúšaní HERA bol VKP definovaný ako operabilný, primárny, invazívny adenokarcinóm prsníka s pozitívnymi alebo negatívnymi axilárnymi uzlinami, ak bol priemer nádoru minimálne 1 cm.

V spojenej analýze štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831 bol včasný karcinóm prsníka definovaný na pacientky s operabilným karcinómom prsníka s vysokým rizikom, definovaným ako pozitívita HER2 a pozitívna axilárna lymfatická uzlina alebo pozitívita HER2 a lymfatická uzlina negatívna so známami vysokého rizika (veľkosť nádoru > 1 cm a negatívita ER alebo veľkosť nádoru > 2 cm, bez ohľadu na hormonálny status).

V štúdiu BCIRG 006 VKP s pozitívou HER2 bol definovaný buď ako pozitívna lymfatická uzlina alebo negatívna uzlina s vysokým rizikom u pacientov bez postihnutia lymfatických uzlín (pN0) a najmenej 1 z nasledujúcich faktorov: veľkosť nádoru viac než 2 cm, negatívita estrogénového a progesterónového receptora, histologický stupeň a/alebo jadrový stupeň 2 – 3, alebo vek < 35 rokov).

Výsledky účinnosti zo štúdie BO16348 po mediáne následného sledovania 12 mesiacov\* a 8 rokov\*\* sú zhrnuté v tabuľke 6:

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti zo štúdie BO16348

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

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

\*\*Záverčná analýza (vrátane prechodu 52 % pacientov z pozorovania do ramena liečby trastuzumabom)

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

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

Finálna analýza bola vykonaná pri mediáne následného sledovania 8 rokov a ukázala, že jeden rok liečby trastuzumabom je spojený s 24 % znížením rizika v porovnaní so samotnou observáciou (HR = 0,76, 95 % CI 0,67, 0,86). Pri 8-ročnom prežívaní bez prejavov ochorenia sa to premieta do absolútneho prínosu 6,4 percentuálnych bodov v prospech 1-ročnej liečby trastuzumabom.

V tejto záverečnej analýze predĺženie liečby trastuzumabom na dva roky neprekázalo ďalší prínos oproti jednoročnej liečbe [HR pre prežívanie bez prejavov ochorenia v ITT populácii (intent to treat) 2 roky oproti 1 roku = 0,99 (95 % CI: 0,87; 1,13), p-hodnota = 0,90 a HR pre celkové prežívanie = 0,98 (0,83; 1,15), p-hodnota = 0,78]. Výskyt asymptomatickej srdcovej dysfunkcie sa zvýšil v ramene s 2-ročnou liečbou (8,1% oproti 4,6% v ramene s 1-ročnou liečbou). Viac pacientov v ramene s 2-ročnou liečbou malo aspoň jednu nežiaducu príhodu stupňa 3 alebo 4 (20,4 %) v porovnaní s ramenom s 1-ročnou liečbou (16,3 %).

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

Doxorubicín a cyklofosfamid boli podávané súbežne takto:

- intravenózne doxorubicín, 60 mg/m<sup>2</sup>, podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch
- intravenózne cyklofosfamid, 600 mg/m<sup>2</sup>, viac ako 30 minút, podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch

Paklitaxel v kombinácii s trastuzumabom bol podávaný takto:

- intravenózne paklitaxel - 80 mg/m<sup>2</sup> v kontinuálnej intravenózne infúzii podávanej každý týždeň po období 12 týždňov

alebo

- intravenózne paklitaxel - 175 mg/m<sup>2</sup> v kontinuálnej intravenózne infúzii podávanej každé 3 týždne v 4 cykloch (v 1. deň každého cyklu).

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

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

Parameter	AC→P (n = 1 679)	AC→PH (n = 1 672)	Pomer rizík oproti AC→P (95 % CI) p-hodnota
Prežívanie bez prejavov ochorenia Počet pacientov s príhodou	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Vzdialená recidíva Počet pacientov	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Úmrtie (príhoda OS): Počet pacientov s príhodou	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014**

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

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

\*\* p- hodnota pre OS neprekročila predurčenú štatistickú hranicu na porovnanie AC→PH oproti AC→P

Pre primárny koncový ukazovateľ, prežívanie bez prejavov ochorenia, pridanie trastuzumabu ku chemoterapii paklitaxelom znížilo riziko recidívy ochorenia o 52 %. Pomer rizík sa premieta do absolútneho prínosu 3-ročného prežívania bez prejavov ochorenia 11,8 percentuálnych bodov (87,2 % oproti 75,4 %) v prospech skupiny s AC→PH (trastuzumabom).

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

Predbežná finálna analýza OS zo spoločnej analýzy štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831 bola vykonaná po 707 úmrtiach (medián následného sledovania 8,3 roka v skupine AC→P). V skupine AC→PH sa dosiahlo štatisticky významné zlepšenie OS v porovnaní s AC→P (stratifikované HR = 0,64; 95 % CI [0,55, 0,74]; log-rank p-hodnota < 0,0001). V 8 rokoch bolo odhadované prežívanie 86,9 % v skupine AC→PH a 79,4 % v skupine AC→P, s absolútnym prínosom 7,4 % (95 % CI 4,9 %, 10,0 %).

Finálne výsledky zo spoločnej analýzy štúdií NSABP B-31 and NCCTG N9831 sú zhrnuté v tabuľke 8 nižšie:

Tabuľka 8: Finálna analýza celkového prežívania zo spoločnej analýzy štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831

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

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

Analýza DFS bola tiež vykonaná pri finálnej analýze OS zo spoločnej analýzy štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831. Aktualizované výsledky analýzy DFS (stratifikované HR = 0,61; 95 %CI [0,54, 0,69]) potvrdili podobný prínos DFS porovnateľný k definitívnej primárnej analýze DFS, napriek 24,8 % pacientom v ramene AC→P, ktorí prešli na trastuzumab. V 8 rokoch bolo odhadované prežívanie bez prejavov ochorenia 77,2 % (95 % CI: 75,4, 79,1) v skupine AC→PH, s absolútnym prínosom 11,8 % v porovnaní so skupinou AC→P.

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

Docetaxel sa podával takto:

- intravenózne docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> ako 1- hodinová intravenózna infúzia podávaná každé 3 týždne v 4 cykloch (v deň 2 prvého cyklu a v deň 1 každého nasledujúceho cyklu)

alebo

- intravenózne docetaxel - 75 mg/m<sup>2</sup> ako 1-hodinová intravenózna infúzia podávaná každé 3 týždne v 6 cykloch (v deň 2 prvého cyklu, v deň 1 každého cyklu);

po čom nasledovala:

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

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

Výsledky účinnosti zo štúdie BCIRG 006 sú zhrnuté v tabuľkách 9 a 10. Medián ďalšieho následného sledovania bol 2,9 rokov v AC→-D ramene a 3,0 roky v AC→DH a DCarbH ramenách.

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

Parameter	AC→D (n = 1 073)	AC→DH (n = 1 074)	Pomer rizík oproti AC→D (95 % CI) p-hodnota
Prežívanie bez prejavov ochorenia Počet pacientov s príhodou	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Vzdialená recidíva Počet pacientov s príhodou	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Celkové prežívanie (úmrtie) Počet pacientov s príhodou	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

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

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

Parameter	AC→D (n = 1 073)	DCarbH (n = 1 074)	Pomer rizík oproti AC→D (95 % CI) p-hodnota
Prežívanie bez prejavov ochorenia Počet pacientov s príhodou	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Vzdialená recidíva Počet pacientov s príhodou	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Úmrtie (príhoda OS) Počet pacientov s príhodou	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

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

V BCIRG 006 klinickej štúdií pre primárny koncový ukazovateľ, DFS (prežívanie bez prejavov ochorenia), pomer rizík sa premieta do absolútneho prínosu 3-ročného prežívania bez prejavov ochorenia 5,8 percentuálnych bodov (86,7 % oproti 80,9 %) v prospech skupiny s AC→DH (trastuzumabom) a 4,6 percentuálnych bodov (85,5 % oproti 80,9 %) v prospech skupiny DCarbH (trastuzumab) v porovnaní s AC→D.

V klinickej štúdií BCIRG 006, 213/1 075 pacientov v skupine DCarbH (TCH), 221/1 074 pacientov v skupine AC→DH (AC→TH) a 217/1 073 v skupine AC→D (AC→T) mali stav výkonnosti podľa Karnofského < 90 (buď 80 alebo 90). V tejto podskupine pacientov nebol zaznamenaný žiaden prínos prežívania bez prejavov ochorenia (DFS) (pomer rizík = 1,16, 95 % CI [0,73, 1,83] v DCarbH (TCH) oproti AC→D (AC→T), pomer rizík 0,97, 95 % CI [0,60, 1,55], v AC→DH (AC→TH) oproti AC→D).

V ďalšej post-hoc exploračnej analýze bola uskutočnená združená analýza súboru údajov z klinických štúdií NSABP B-31/NCCTG N9831\* a BCIRG006 spájajúcich DFS príhody a symptomatické srdcové príhody, ktoré sú zhrnuté v tabuľke 11:



Tabuľka 11: Výsledky post-hoc exploračnej analýzy z klinických štúdií NSABP B-31/NCCTGN9831\* a BCIRG006 spájajúcich DFS príhody a symptomatické srdcové príhody

	AC → PH (oproti AC → P) (NSABP B-31 a NCCTG N9831)*	AC → DH (oproti AC → D) (BCIRG 006)	DCarbH (oproti AC → D) (BCIRG 006)
Primárna analýza účinnosti DFS Pomer rizík (95 % CI) p-hodnota	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Analýza účinnosti dlhodobého následného sledovania** DFS Pomer rizík (95 % CI) p-hodnota	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
Post-hoc exploračná analýza s DFS a symptomatickými kardiálnymi príhodami Dlhodobé následné sledovanie** Pomer rizík (95% CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

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

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

\*\*Medián trvania dlhodobého následného sledovania v spojenej analýze klinických štúdií bol u pacientov v ramene AC→PH 8,3 rokov (rozsah 0,1 až 12,1) a 7,9 rokov (rozsah 0,0 až 12,2) v ramene AC→P; medián trvania dlhodobého následného sledovania v štúdiu BCIRG006 bol 10,3 rokov v ramene AC→D (rozsah 0,0 až 12,6) aj v ramene DCarbH (rozsah 0,0 až 13,1); a 10,4 rokov (rozsah 0,0 až 12,7) v ramene AC→DH.

#### Včasný karcinóm prsníka (neoadjuvantná-adjuvantná liečba)

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

V neoadjuvantnej-adjuvantnej liečbe bola štúdia MO16432, multicentrické, randomizované klinické skúšanie, navrhnuté na skúmanie klinickej účinnosti súbežného podávania trastuzumabu s neoadjuvantnou chemoterapiou vrátane antracyklínu aj taxánu, po ktorých nasledovalo adjuvantné podávanie trastuzumabu, až do celkového trvania liečby 1 rok. Do štúdie boli zaradení pacienti s novodiagnostikovaným lokálne pokročilým (štádium III) alebo inflamatórnym VKP. Pacienti s HER2+ nádormi boli randomizovaní tak, aby dostávali buď neoadjuvantnú chemoterapiu súbežne s neoadjuvantnou-adjuvantnou liečbou trastuzumabom alebo samotnú neoadjuvantnú chemoterapiu.

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

- Doxorubicín 60 mg/m<sup>2</sup> a paklitaxel 150 mg/m<sup>2</sup> podávané každé 3 týždne počas 3 cyklov,  
po ktorých nasledoval
- Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> podávaný každé 3 týždne počas 4 cyklov,  
po ktorých nasledovalo
- CMF v 1. a 8. deň každé 4 týždne počas 3 cyklov,  
po ktorých po operácii nasledovalo
- podávanie ďalších cyklov adjuvantného trastuzumabu (na dokončenie 1 roka liečby)

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

Tabuľka 12: Výsledky účinnosti zo štúdie MO16432

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

\*definovaná ako žiadny invazívny karcinóm v prsníku a axilárnych uzlinách

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

#### Metastatický karcinóm žalúdka

Trastuzumab sa skúmal v randomizovanom, otvorenom klinickom skúšaní fázy III ToGA (BO18255) v kombinácii s chemoterapiou oproti chemoterapii samotnej.

Chemoterapia sa podávala takto:

- kapecitabín - 1 000 mg/m<sup>2</sup> perorálne dvakrát denne počas 14 dní každé tri týždne, 6 cyklov (od večera 1. dňa 1 do rána 15. dňa každého cyklu)
- alebo
- intravenózne 5-fluóruracil - 800 mg/m<sup>2</sup>/deň vo forme kontinuálnej intravenózne infúzie počas 5 dní, podávanej každé 3 týždne, 6 cyklov (1. až 5. deň každého cyklu).

Každý druh chemoterapie sa podával spolu s:

- cisplatinou - 80 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne, 6 cyklov v 1. deň každého cyklu.

Výsledky účinnosti z klinickej štúdie BO18225 sú zhrnuté v tabuľke 13:

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti z klinickej štúdie BO18225

Parameter	FP n = 290	FP + H n = 294	Pomer rizík (95 % CI)	p-hodnota
Celkové prežívanie, medián v mesiacoch	11,1	13,8	0,74 (0,60 – 0,91)	0,0046
Prežívanie bez progresie ochorenia, medián v mesiacoch	5,5	6,7	0,71 (0,59 – 0,85)	0,0002
Čas do progresie ochorenia, medián v mesiacoch	5,6	7,1	0,70 (0,58 – 0,85)	0,0003
Celkový počet odpovedí, %	34,5 %	47,3 %	1,70 <sup>a</sup> (1,22, 2,38)	0,0017
Trvanie odpovede, medián v mesiacoch	4,8	6,9	0,54 (0,40 – 0,73)	< 0,0001

FP + H: fluórpyrimidín/cisplatin + trastuzumab

FP: fluórpyrimidín/cisplatin

<sup>a</sup> Pomer pravdepodobnosti

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

Post-hoc analýzy podskupín naznačujú, že pozitívne liečebné účinky sú obmedzené na tumory s vyššou hladinou HER2 proteínu (IHC 2+ /FISH+ alebo IHC 3+). Medián celkového prežívania v skupine s vysokou expresiou receptora HER2 bol 11,8 mesiaca oproti 16 mesiacom, HR 0,65 (95 % CI 0,51 - 0,83) a medián prežívania bez prejavov ochorenia bol 5,5 mesiaca oproti 7,6 mesiaca, HR 0,64 (95 % CI 0,51 - 0,79) pri FP oproti FP + H v tomto poradí. Pri celkovom prežívaní bol HR 0,75 (CI 95 % 0,51 - 1,11) v skupine IHC 2+/FISH+ a v skupine IHC 3+/FISH bol HR 0,58 (CI 95 % 0,41 - 0,81).

V exploratívnej analýze podskupiny, ktorá sa uskutočnila v klinickom skúšaní ToGA (BO18255), sa nezistil zjavný benefit na celkové prežívanie pri pridaní trastuzumabu do liečby pacientom s ECOG PS 2 pri zaradení do štúdie [HR 0,96 (95 % CI 0,51 - 1,79), s nemerateľným ochorením [HR 1,78 (95 % CI 0,87 - 3,66)] a lokálne pokročilým ochorením [HR 1,20 (95 % CI 0,29 - 4,97)].

### Pediatrická populácia

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika trastuzumabu sa hodnotila analýzou populačného farmakokinetického modelu za použitia skupiny údajov od 1 582 jedincov, vrátane pacientov s HER2 pozitívnym MKP, VKP, MKŽ a iných typov karcinómov a zdravých dobrovoľníkov v 18 klinických skúšaní fázy I, II a III s intravenóznym trastuzumabom. Dvojkompartmentový model s paralelnou lineárnou a nelineárnou elimináciou z centrálneho kompartmentu popísal profil trastuzumabu koncentrácia-čas. Pre nelineárnu elimináciu sa celkový klírens zvýšil pri znížených koncentráciách. Z toho dôvodu nemôže byť vyvodená hodnota konštanty biologického polčasu trastuzumabu.  $T_{1/2}$  sa znižuje so znižujúcimi sa koncentraciami v rámci dávkovacieho intervalu (pozri Tabuľku 16). Pacienti s MKP a VKP mali podobné farmakokinetické parametre (napr. klírens (CL), objem centrálneho kompartmentu ( $V_c$ ) a predpokladané populačné expozície v rovnovážnom stave ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  a AUC). Lineárny klírens pre MKP bol 0,136 l/deň; 0,112 l/deň pre VKP a 0,176 l/deň pre MKŽ. Nelineárne hodnoty parametrov eliminácie pre MKP, VKP a MKŽ pacientov boli 8,81 mg/deň pre maximálnu mieru eliminácie ( $V_{max}$ ) a 8,92 pg/ml pre konštantu Michaelis-Menten ( $K_m$ ). Objem centrálnych kompartmentov bol 2,62 l pre pacientov s MKP a VKP a 3,63 l pre pacientov s MKŽ.

Vo finálnych populačných FK modeloch boli okrem primárneho typu karcinómu navyše identifikované, ako štatisticky signifikantné kovariáty ovplyvňujúce expozíciu trastuzumabu, telesná hmotnosť, sérová aspartát-aminotransferáza a albumín. Každopádne magnitúda účinku týchto kovariátov na expozíciu trastuzumabu poukazuje na to, že je nepravdepodobné, aby tieto kovariáty mali klinicky významný účinok na koncentrácie trastuzumabu.

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

Tabuľka 14 Predpokladané populačné FK hodnoty expozície v cykle 1 (medián s 5. – 95. percentilami) pre dávkovací režim intravenózneho trastuzumabu u pacientov s MKP, VKP a MKŽ

Režim	Primárny typ karcinómu	n	$C_{min}$ (pg/ml)	$C_{max}$ (pg/ml)	$AUC_{0-21 \text{ dní}}$ (pg.deň/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MKP	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 – 280)	1 376 (728 – 1 998)
	VKP	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 – 227)	1 390 (1 039 – 1 895)
	MKŽ	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1 109 (588 – 1 938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MKP	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 – 114)	1073 (597 – 1 584)
	VKP	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 – 104)	1 074 (783 – 1 502)

q3w = každé 3 týždne; qw = raz týždenne

Tabuľka 15 Predpokladané populačné FK hodnoty expozície pre rovnovážny stav (medián s 5. – 95. percentilami) pre dávkovací režim intravenózneho trastuzumabu u pacientov s MKP, VKP a MKŽ

Režim	Primárny typ karcinómu	n	$C_{min,ss}$ (gg/ml)	$C_{max,ss}$ (gg/ml)	$AUC_{ss, 0-21 \text{ dní}}$ (pg.deň/ml)	Čas do rovnovážneho stavu (týždeň)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MKP	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 – 266)	1 736 (618 – 2 756)	12
	VKP	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 – 247)	1 927 (1 332 – 2 771)	15
	MKŽ	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 – 251)	1 338 (557 – 2 875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MKP	805	63,1 (11,7 – 107)	107 (54,2 – 164)	1 710 (581 – 2 715)	12
	VKP	390	72,6 (46 – 109)	115 (82,6 – 160)	1 893 (1 309 – 2 734)	14

q3w = každé 3 týždne; qw = raz týždenne

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

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

\*\*\* čas do 90 % rovnovážneho stavu

Tabuľka 16 Predpokladané populačné FK hodnoty pri rovnovážnom stave pre dávkovací režim intravenózneho trastuzumabu u pacientov s MKP, VKP a MKŽ

Režim	Primárny typ karcinómu	n	Celkové CL rozsah z $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (l/deň)	Rozsah $t_{1/2}$ z $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (deň)
8 mg/kg + 6mg/kg q3w	MKP	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	VKP	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	MKŽ	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MKP	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	VKP	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

q3w = každé 3 týždne; qw = raz týždenne

#### *Vyplavenie trastuzumabu (washout)*

Vyplavenie (washout) trastuzumabu sa hodnotilo po jeho intravenóznom podaní v q1w alebo q3w za použitia FK populačného modelu. Výsledky týchto simulácií naznačujú, že najmenej 95 % pacientov dosiahne koncentrácie < 1 mikrogram/ml (približne 3 % z predpokladanej populácie  $C_{mm,ss}$ , alebo približne 97 % vyplavenie) do 7 mesiacov.

#### *HER2-ECD uvoľnený do obehu*

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

Východiskové hladiny uvoľnenej HER2-ECD pozorované u pacientov s MKŽ (metastatický karcinóm žalúdka) boli porovnateľné s hladinami u pacientov s MKP (metastatický karcinóm prsníka) a VKP (včasný karcinóm prsníka), nebol pozorovaný žiaden evidentný dopad na klírens trastuzumabu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Neexistujú žiadne dôkazy o akútnej toxicite alebo toxicite po opakovanom podávaní v štúdiách trvajúcich až 6 mesiacov, alebo reprodukčnej toxicity v teratologických štúdiách, štúdiách fertility u žien alebo v štúdiách zameraných na neskorú gestačnú toxicitu/prestup liečiva cez placenta. Trastuzumab nie je genotoxický.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

L-histidíniumchlorid monohydrát  
L-histidín  
sacharóza  
polysorbát 20

### **6.2 Inkompatibility**

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

Liek sa nesmie riediť roztokmi glukózy.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Neotvorená injekčná liekovka

4 roky

#### Rekonštituovaný roztok

Po rekonštitúcii sterilnou vodou na injekcie je rekonštituovaný roztok fyzikálne a chemicky stabilný počas 48 hodín pri 2 °C – 8 °C. Nepoužitý rekonštituovaný roztok sa má zlikvidovať.

Intravenózne infúzne roztoky Trazimery v polyvinylchloridových, polyetylénových, polypropylénových alebo etylén vinylacetátových vakoch alebo sklenených intravenózných fľašiach obsahujúcich 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného sú fyzikálne a chemicky stabilné počas 24 hodín pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok a infúzny roztok Trazimery použiť okamžite. Po rekonštitúcii a riedení je možné liek uchovávať iba za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Ak sa liek nepoužije okamžite, používateľ je zodpovedný za dobu a podmienky uchovávania.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

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

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neotvorené injekčné liekovky Trazimery sa môžu uchovávať pri teplote do 30 °C len počas obdobia trvajúceho maximálne 3 mesiace. Na konci tohto 3-mesačného obdobia alebo po dátume expirácie uvedenom na injekčnej liekovke, podľa toho, čo nastane skôr, injekčnú liekovku zlikvidujte. Dátum „zlikvidujte po“ poznačte do dátumového poľa, ktoré je poskytnuté na škatulke.

Podmienky uchovávania po rekonštitúcii lieku pozri časti 6.3 a 6.6.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

#### Trazimera 150 mg prášok na infúzny koncentrát

Injekčná liekovka z číreho skla typu I s obsahom 15 ml s butylovou gumovou zátkou, potiahnutá fluóro-živícovým filmom obsahujúca 150 mg trastuzumabu.

Každá krabička obsahuje jednu injekčnú liekovku.

#### Trazimera 420 mg prášok na infúzny koncentrát

Injekčná liekovka z číreho skla typu I s obsahom 30 ml s butylovou gumovou zátkou, potiahnutá fluóro-živícovým filmom obsahujúca 420 mg trastuzumabu.

Každá krabička obsahuje jednu injekčnú liekovku.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

Rekonštituovaný roztok nezmrazujte.

#### Trazimera 150 mg prášok na infúzny koncentrát

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

Po rekonštitúcii získame 7,4 ml roztoku na jednorazové podanie, ktorý obsahuje približne 21 mg/ml trastuzumabu, pri pH približne 6,0. 4 % rezerva objemu umožňuje natiahnuť vyznačenú dávku 150 mg z každej injekčnej liekovky.

#### Trazimera 420 mg prášok na infúzny koncentrát

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

Po rekonštitúcii získame 20,6 ml roztoku na jednorazové podanie, ktorý obsahuje približne 21 mg/ml trastuzumabu, pri pH približne 6,0. 5 % rezerva objemu umožňuje natiahnuť vyznačenú dávku 420 mg z každej injekčnej liekovky.

Injekčná liekovka Trazimery		Objem sterilnej vody na injekcie		Finálna koncentrácia
150 mg injekčná liekovka	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg injekčná liekovka	+	20 ml	=	21 mg/ml

#### Návod na rekonštitúciu

- 1) Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstreknite príslušný objem (ako je uvedené vyššie) sterilnej vody na injekcie do injekčnej liekovky obsahujúcej lyofilizovaný prášok Trazimery. Prúd vody na injekcie nasmerujte na lyofilizovaný koláč.
- 2) Pri rekonštitúcii si môžete pomôcť jemným krúžením s injekčnou liekovkou. LIEKOVKOU NETRASTE!

Po rekonštitúcii často dochádza k miernemu speneniu lieku. Injekčnú liekovku nechajte voľne stáť približne 5 minút. Rekonštituovaný roztok Trazimery má čiru až svetlo hnedastožltú farbu a nesmie obsahovať žiadne viditeľné čiastočky.

Potrebný objem roztoku sa vypočíta:

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

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

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

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

Príslušné množstvo roztoku sa má natiahnúť z injekčnej liekovky a pridať do infúzneho vaku alebo fľaše s obsahom 250 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Nepoužívajte roztoky s obsahom glukózy (pozri časť 6.2). Vak alebo fľašu zľahka prevracajte, aby sa roztok premiešal a nedošlo pritom k speneniu. Po príprave sa má infúzia okamžite podať. Ak sa liek nariedi za aseptických podmienok, môže sa skladovať 24 hodín (pri teplote neprevyšujúcej 30°C).

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

Medzi Trazimerou a polyvinylchloridovými, polyetylénovými, polypropylénovými alebo etylén vinylacetátovými vakmi alebo sklenenými intravenóznymi fľašami sa nepozorovali žiadne inkompatibility.

Trazimera je určená na jednorazové použitie, pretože tento liek neobsahuje žiadne konzervačné látky. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. júl 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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



## **PRÍLOHA II**

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

**A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane  
Havant  
Hampshire  
PO9 2NG  
Spojené kráľovstvo

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
Belgicko

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

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

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

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

**• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

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

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

**• Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**KRABIČKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Trazimera 150 mg prášok na infúzny koncentrát  
trastuzumab

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna injekčná liekovka obsahuje 150 mg trastuzumabu. Po rekonštitúcii 1 ml koncentrátu obsahuje 21 mg trastuzumabu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

L-histidíniumchlorid monohydrát, L-histidín, polysorbát 20, sacharóza.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

prášok na infúzny koncentrát  
1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútrožilové použitie len po rekonštitúcii a nariedení.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ZE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte v chladničke.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.  
Neotvorená injekčná liekovka sa musí uchovávať pri teplote do 30 °C počas obdobia trvajúceho maximálne 3 mesiace.

Zlikvidovať do:

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/18/1295/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPOSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

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

**ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Trazimera 150 mg prášok na koncentrát  
trastuzumab  
Len na vnútrožilové použitie.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**KRABIČKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Trazimera 420 mg prášok na infúzny koncentrát  
trastuzumab

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

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

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

L-histidíniumchlorid monohydrát, L-histidín, polysorbát 20, sacharóza.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

prášok na infúzny koncentrát  
1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútrožilové použitie len po rekonštitúcii a nariedení.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ZE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte v chladničke.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.  
Neotvorená injekčná liekovka sa musí uchovávať pri teplote do 30 °C počas obdobia trvajúceho maximálne 3 mesiace.

Zlikvidovať do:

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/18/1295/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPOSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Trazimera 420 mg prášok na infúzny koncentrát  
trastuzumab

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Koncentrát po rekonštitúcii – 21 mg/ml.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

i.v. po rekonštitúcii a nariedení

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ZE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLEDU A DOSAHU DEŤÍ**

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPOSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Trazimera 150 mg prášok na infúzny koncentrát Trazimera 420 mg prášok na infúzny koncentrát

trastuzumab

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

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

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

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Trazimera a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Trazimeru
3. Ako sa Trazimera podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Trazimeru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Trazimera a na čo sa používa

Trazimera obsahuje liečivo trastuzumab, čo je monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sa viažu na určité bielkoviny alebo na antigény. Trastuzumab je vyvinutý tak, aby sa viazal selektívne na antigén, ktorý sa nazýva receptor ľudského epidermálneho rastového faktora 2 (HER2). HER2 sa nachádza vo veľkom množstve na povrchu niektorých rakovinových buniek, kde stimuluje ich rast. Keď sa Trazimera naviaže na HER2, zastavuje rast nádorových buniek a spôsobuje ich odumieranie.

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

- máte včasný karcinóm prsníka s vysokou hladinou proteínu nazývaného HER2.
- máte metastatický karcinóm prsníka (rakovinu prsníka, ktorá sa rozšírila mimo pôvodného ložiska nádoru) s vysokou hladinou HER2. Trazimeru je možné predpísať v kombinácii s chemoterapeutickými liekmi paklitaxel alebo docetaxel ako prvú liečbu metastatického karcinómu prsníka alebo ho možno predpísať samostatne, ak sa iné druhy liečby ukázali neúčinné. Používa sa aj v kombinácii s liekmi, ktoré sa volajú inhibítory aromatázy u pacientov s vysokou hladinou HER2 a s pozitívou hormonálneho receptora pri metastatickom karcinóme prsníka (karcinóme, ktorý je citlivý na prítomnosť ženských pohlavných hormónov).
- máte metastatický karcinóm žalúdka s vysokou hladinou HER2 - Trazimera sa kombinuje s inými liekmi proti rakovine – kapecitabínom alebo 5-fluóruracilom a cisplatinou.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Trazimeru

**Nepoužívajte Trazimeru ak:**

- ste alergický (precitlivený) na trastuzumab, myšie bielkoviny alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- máte závažné ťažkosti s dýchaním v pokoji z dôvodu nádorového ochorenia alebo ak potrebujete podpornú kyslíkovú liečbu.

## **Upozornenia a opatrenia**

Lekár bude starostlivo dozerat' na vašu liečbu.

### **Kontroly srdca**

Liečba Trazimerou samotnou alebo s taxánmi môže ovplyvniť činnosť vášho srdca, zvlášť ak ste niekedy užívali antracyklíny (taxány a antracyklíny sú dva druhy liekov používaných na liečbu nádorov). Účinky môžu byť mierne až závažné a môžu spôsobiť úmrtie. Z tohto dôvodu bude funkcia vášho srdca skontrolovaná pred liečbou Trazimerou, v priebehu liečby (každé tri mesiace) a po liečbe (do dvoch až piatich rokov). V prípade, že by u vás došlo k akýmkoľvek prejavom srdcového zlyhania (nedostatočné čerpanie krvi srdcom), funkcia vášho srdca môže byť kontrolovaná častejšie (každých šesť až osem týždňov), je možné, že vám predpíšu liečbu na srdcové zlyhanie alebo je možné, že liečbu Trazimerou budete musieť ukončiť.

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

- ste mali zlyhanie srdca, ochorenie koronárnych tepien, poškodenie srdcových chlopní (srdcový šelest), vysoký krvný tlak, užívali ste nejaký liek na vysoký krvný tlak alebo práve užívate nejaký liek na vysoký krvný tlak.
- ste používali alebo práve používate liek nazývaný doxorubicín alebo epirubicín (lieky používané na liečbu nádoru). Tieto lieky (alebo všetky ďalšie antracyklíny) môžu pri liečbe Trazimerou poškodiť srdcový sval a zvýšiť riziko srdcových komplikácií.
- trpíte dýchavičnosťou, zvlášť ak v súčasnosti užívate taxány. Trazimera môže vyvolávať ťažkosti s dýchaním, najmä pri prvom podaní. Stav môže byť závažnejší, ak sa vám už teraz zle dýcha. Vo veľmi zriedkavých prípadoch došlo k úmrtiu pacientov, ktorí už pred začiatkom liečby Trazimerou trpeli vážnymi problémami s dýchaním.
- ste sa niekedy liečili na iný druh rakoviny.

Ak dostávate Trazimeru spolu s inými liekmi na liečbu nádorov, napríklad s paklitaxelom, docetaxelom, inhibítorom aromatázy, kapecitabínom, 5-fluóruracilom alebo cisplatinou, prečítajte si aj písomné informácie pre používateľa pre tieto lieky.

### **Deti a dospelí**

Liečba Trazimerou sa u osôb vo veku menej ako 18 rokov neodporúča.

### **Iné lieky a Trazimera**

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

Môže trvať až 7 mesiacov, kým sa Trazimera vylúči z organizmu. Preto ak začnete nejakú novú liečbu do 7 mesiacov po ukončení liečby, upozornite svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, že ste sa liečili Trazimerou.

### **Tehotenstvo**

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať tento liek.
- Počas liečby Trazimerou a ešte 7 mesiacov po ukončení liečby máte používať účinnú antikoncepciu.

- Váš lekár vás bude informovať o rizikách a prínosoch užívania Trazimery v priebehu tehotenstva. V zriedkavých prípadoch došlo u tehotných žien liečených Trazimerou k úbytku (plodovej) vody, ktorá v maternici obklopuje dieťa. Táto situácia môže byť škodlivá pre vaše dieťa v maternici a je spojená s nie úplne vyvinutými pľúcami, čo môže viesť k úmrtiu plodu.

### **Dojčenie**

Počas liečby Trazimerou a ešte 7 mesiacov po poslednej dávke Trazimery nedojčíte dieťa lebo Trazimera sa môže preniesť na vaše dieťa prostredníctvom materského mlieka.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

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

## **3. Ako sa Trazimera podáva**

Pred začiatkom liečby lekár v nádore stanoví množstvo HER2. Len pacienti s vysokými hodnotami HER2 budú dostávať liečbu Trazimerou. Trazimera môže podávať len lekár alebo zdravotná sestra. Lekár vám predpíše dávkovanie a liečebný režim, ktorý je pre vás vhodný. Dávkovanie Trazimery závisí od telesnej hmotnosti.

Trazimera na intravenózne použitie (infúzia do žily) nie je určená na subkutánne podanie a môže sa podať iba ako intravenózna infúzia.

Trazimera na intravenózne použitie sa podáva formou intravenózne infúzie („kvapkaním“) priamo do žily. Prvá dávka sa podáva v trvaní 90 minút a počas podávania budete pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka pre prípad, že by sa vyskytli akékoľvek vedľajšie účinky. Ak sa začiatočná dávka znáša dobre, nasledujúce sa môžu podávať počas 30 minút (pozri časť 2, „Upozornenia a opatrenia“). Počet infúzií, ktoré dostanete, bude závisieť od toho, ako budete odpovedať na liečbu. Váš lekár sa s vami o tom porozpráva.

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

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

### **Ak prestanete používať Trazimera**

Neprestaňte používať tento liek bez predchádzajúcej konzultácie so svojim lekárom. Všetky dávky sa majú užívať v správnom čase každý týždeň alebo každé tri týždne (závisí na vašom režime dávkovania). Tak bude liek pôsobiť čo najúčinnejšie.

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

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

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj Trazimera môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.



Niektoré z nich môžu byť závažné a môžu viesť k hospitalizácii pacienta.

Počas infúzie Trazimery sa môže objaviť triaška, horúčka a ďalšie príznaky podobné chrípke. Uvedené účinky sú veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb). Ďalšie príznaky v súvislosti s podaním infúzie sú: nevoľnosť (nauzea), vracanie, bolesť, zvýšené svalové napätie a tras, bolesť hlavy, závraty, poruchy dýchania, sipot (ťažké dýchanie), zvýšenie alebo zníženie krvného tlaku, poruchy srdcového rytmu (palpitácie, búšenie srdca alebo nepravidelný srdcový tep), opuch tváre a pier, vyrážka a pocit únavy. Niektoré z týchto príznakov môžu byť závažné, u niekoľkých pacientov došlo i k úmrtiu (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).

K uvedeným účinkom dochádza prevažne pri prvej intravenózne infúzii („kvapkani“ do žily) a v priebehu prvých pár hodín od začiatku podávania infúzie. Prejavy sú zvyčajne prechodné. Počas infúzie a najmenej 6 hodín od začiatku prvej infúzie a 2 hodiny od začiatku nasledujúcich infúzií budete pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka. Ak dôjde k niektorej reakcii, spomalí alebo ukončí podávanie infúzie a môže vám podať lieky na potlačenie vedľajších účinkov. Po úprave príznakov je možné v podávaní infúzie pokračovať.

Občas sa stáva, že príznaky sa začnú prejavovať neskôr ako po 6 hodinách od začiatku podávania infúzie. Ak sa vám to stane, ihneď vyhľadajte lekára. Niekedy sa príznaky zmiernia a neskôr opäť zhoršia.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré priamo nesúvisia s infúziou, sa môžu objaviť kedykoľvek v priebehu liečby Trazimerou. Niekedy sa vyskytujú závažné srdcové ťažkosti počas liečby a príležitostne po ukončení liečby. Medzi ne patrí oslabenie srdcového svalu, ktoré môže viesť k zlyhaniu srdca, zápal (opuchnutie, sčervenanie a bolesť) výstelky okolo srdca a poruchy srdcového rytmu. Môže to vyvolávať také príznaky ako:

- dýchavičnosť (vrátane dýchavičnosti v noci),
- kašeľ,
- zadržiavanie tekutín (opuch) v nohách alebo rukách,
- palpitácie (búšenie srdca alebo nepravidelný srdcový tep).

Lekár vám bude počas liečby a po nej pravidelne kontrolovať srdcovú činnosť, avšak ak si všimnete niektorý z vyššie spomínaných príznakov, mali by ste mu to hneď oznámiť.

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

**Veľmi časté:** môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- infekcie
- hnačka
- zápcha
- pálenie záhy (dyspepsia)
- slabosť
- kožná vyrážka
- bolesť na hrudi
- bolesť brucha
- bolesť kĺbov
- nízky počet červených a bielych krviniek (ktoré pomáhajú bojovať s infekciou) občas s horúčkou
- bolesť svalov
- konjunktivitída (zápal očných spojoviek)
- slzenie očí
- krvácanie z nosa
- výtok z nosa
- vypadávanie vlasov

- triaška
- návaly horúčavy
- závrat
- ochorenie nechtov
- úbytok telesnej hmotnosti
- nechutenstvo
- nespavosť (insomnia)
- zmenené vnímanie chuti
- nízky počet krvných doštičiek
- modriny
- necitlivosť alebo mravčenie v prstoch na rukách a nohách
- začervenanie, opuch alebo ranky v ústach a/alebo v hrdle
- bolesť, opuch, sčervenanie alebo mravčenie rúk a nôh
- dýchavičnosť
- bolesť hlavy
- kašeľ
- vracanie
- nauzea (nevoľnosť).

**Časté:** môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- |  |                            |
|--|----------------------------|
| • alergické reakcie                                | • suché oči                |
| • infekcie hrdla                                   | • potenie                  |
| • infekcie močového mechúra a kože                 | • pocit slabosti a choroby |
| • pásový opar                                      | • úzkosť                   |
| • zápal prsníka                                    | • depresia                 |
| • zápal pečene                                     | • poruchy myslenia         |
| • poruchy obličiek                                 | • astma                    |
| • zvýšený svalový tonus alebo napätie (hypertónia) | • infekcia pľúc            |
| • bolesť v rukách a/alebo nohách                   | • poruchy funkcie pľúc     |
| • vyrážka (svrbivá)                                | • bolesť chrbta            |
| • ospalivosť (somnolencia)                         | • bolesť šije              |
| • hemoroidy  | • bolesť kostí             |
| • svrbenie   | • akné                     |
| • sucho v ústach a suchá koža                      | • kŕče v nohách            |

**Menej časté:** môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- hluchota
- hrboľatá vyrážka
- infekcia krvi

**Zriedkavé:** môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- slabosť
- žltacka
- zápal alebo zjazvenie pľúc

**Neznáme:** častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- nezvyčajná alebo zhoršená zrážanlivosť krvi
- anafylaktické reakcie (závažné alergické reakcie)
- vysoké hladiny draslíka
- opuch mozgu
- opuch alebo krvácanie očného pozadia

- šok
- opuch výstelky srdca
- pomalý pulz
- nepravidelnosti srdcového rytmu
- dychová tieseň
- zlyhávanie dýchania
- náhle hromadenie tekutiny v pľúcach
- náhle zúženie dýchacích ciest
- veľmi nízka hladina kyslíka v krvi
- ťažkosti s dýchaním vo vodorovnej polohe
- porucha/zlyhávanie funkcie pečene
- opuch tváre, pier a hrdla
- zlyhávanie funkcie obličiek
- nezvyčajne nízka hladina tekutiny okolo plodu v maternici
- nedostatočný vývoj pľúc plodu v maternici
- nedostatočný vývoj obličky plodu v maternici

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

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

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

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

### **5. Ako uchovávať Trazimeru**

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení vonkajšieho obalu a na označení injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

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

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neotvorené injekčné liekovky Trazimery sa musia uchovávať pri teplote do 30 °C len počas obdobia trvajúceho maximálne 3 mesiace. Na konci tohto 3-mesačného obdobia alebo po dátume expirácie uvedenom na injekčnej liekovke, podľa toho, čo nastane skôr, injekčnú liekovku zlikvidujte. Dátum „zlikvidujte po“ poznačte do dátumového poľa, ktoré je poskytnuté na škatuľke.

Infúzne roztoky sa majú použiť hneď po nariadení. Trazimeru nepoužijete, ak pred podaním v roztoku spozorujete nejaké čiastočky alebo zmenu jeho zafarbenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Trazimera obsahuje

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

### Ako vyzerá Trazimera a obsah balenia

Trazimera je prášok na infúzny koncentrát, ktorý sa dodáva v sklenených injekčných liekovkách s gumovou zátkou s obsahom buď 150 mg trastuzumabu alebo 420 mg trastuzumabu. Prášok je biely koláč. Jedna škatuľka obsahuje 1 injekčnú liekovku s práškom.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

### Výrobca

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane  
Havant  
Hampshire  
PO9 2NG  
Spojené kráľovstvo

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
Belgicko

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

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

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

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**  
Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: +49 (0)800 8535555

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

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

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

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

**България**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**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 Italia Srl  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**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 PFE Finland 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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

**Ďalšie zdroje informácií**

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

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

## Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

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

Neotvorené injekčné liekovky Trazimery sa môžu uchovávať pri teplote do 30 °C len počas obdobia trvajúceho maximálne 3 mesiace. Na konci tohto 3-mesačného obdobia alebo po dátume expirácie uvedenom na injekčnej liekovke, podľa toho, čo nastane skôr, injekčnú liekovku zlikvidujte. Dátum „zlikvidujte po“ poznačte do dátumového poľa, ktoré je poskytnuté na škatuľke.

Injekčná liekovka Trazimery rekonštituovanej sterilnou vodou na injekcie (nie je súčasťou balenia) si pri teplote 2 °C – 8 °C uchováva stabilitu počas 48 hodín od rekonštitúcie, pričom sa nesmie zmrazovať.

### Trazimera 150 mg prášok na infúzny koncentrát

Za príslušných aseptických podmienok sa každá 150 mg injekčná liekovka Trazimery rekonštituuje pomocou 7,2 ml sterilnej vody na injekcie (nie je súčasťou balenia). Na rekonštitúciu lieku sa nesmú použiť iné rozpúšťadlá. Po rekonštitúcii získame 7,4 ml roztoku na jednorazové podanie, ktorý obsahuje približne 21 mg/ml trastuzumabu. 4 % rezerva objemu umožňuje natiahnuť vyznačenú dávku 150 mg z každej injekčnej liekovky.

### Trazimera 420 mg prášok na infúzny koncentrát

Za príslušných aseptických podmienok sa každá 420 mg injekčná liekovka Trazimery rekonštituuje pomocou 20 ml sterilnej vody na injekcie (nie je súčasťou balenia). Na rekonštitúciu lieku sa nesmú použiť iné rozpúšťadlá. Po rekonštitúcii získame 20,6 ml roztoku na jednorazové podanie, ktorý obsahuje približne 21 mg/ml trastuzumabu. 5 % rezerva objemu umožňuje natiahnuť vyznačenú dávku 420 mg z každej injekčnej liekovky.

Injekčná liekovka Trazimery		Objem sterilnej vody na injekcie		Finálna koncentrácia
150 mg injekčná liekovka	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg injekčná liekovka	+	20 ml	=	21 mg/ml

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

### Návod na rekonštitúciu:

- 1) Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstreknite príslušný objem (ako je uvedené vyššie) sterilnej vody na injekcie do injekčnej liekovky obsahujúcej lyofilizovaný prášok Trazimery.
- 2) Pri rekonštitúcii si môžete pomôcť jemným krúživým pohybom injekčnej liekovky.  
**LIEKOVKOU NETRASTE!**

Po rekonštitúcii často dochádza k miernemu speneniu lieku. Injekčnú liekovku nechajte voľne stáť približne 5 minút. Rekonštituovaný roztok Trazimery má čiru až svetlo hnedastožltú farbu a nesmie obsahovať žiadne viditeľné čiastočky.

Potrebný objem roztoku sa vypočíta:

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

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

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

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

Príslušné množstvo roztoku sa má natiahnuť z injekčnej liekovky a pridať do infúzneho vaku z polyvinylchloridu, polyetylénu, polypropylénu alebo etylén vinylacetátu alebo sklenenej infúznej fľaše obsahujúcich 250 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Nepoužívajte roztoky s obsahom glukózy. Vak alebo fľašu zľahka prevracajte, aby sa roztok premiešal a nedošlo pritom k speneniu. Parenterálne roztoky sa majú pred podaním skontrolovať voľným okom, či neobsahujú nejaké čiastočky a či nedošlo k zmene sfarbenia. Po príprave sa má infúzia okamžite podať. Ak sa liek nariedi za aseptických podmienok, môže sa skladovať 24 hodín (pri teplote neprevyšujúcej 30 °C).