PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Tuznue 150 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Tuznue 420 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tuznue 150 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži 150 mg trastuzumaba, humaniziranog IgG1 monoklonskog protutijela proizvedenog u kulturi stanica sisavaca u suspenziji (stanice jajnika kineskog hrčka) i pročišćenog afinitetnom i ionsko-izmjenjivačkom kromatografijom uključujući specifičnu inaktivaciju virusa i postupke uklanjanja.

Tuznue 420 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži 420 mg trastuzumaba, humaniziranog IgG1 monoklonskog protutijela proizvedenog u kulturi stanica sisavaca u suspenziji (stanice jajnika kineskog hrčka) i pročišćenog afinitetnom i ionsko-izmjenjivačkom kromatografijom uključujući specifičnu inaktivaciju virusa i postupke uklanjanja.

Rekonstituirana otopina lijeka Tuznue sadrži 21 mg/mL trastuzumaba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna bočica od 150 mg sadrži 0,6 mg polisorbata 20.
Jedna bočica od 420 mg sadrži 1,7 mg polisorbata 20.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Liofilizirani prašak bijele do blijedožute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rak dojke

Metastatski rak dojke

Tuznue je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojke:

- kao monoterapija u liječenju bolesnika koji su prošli najmanje dvije linije kemoterapije za metastatsku bolest. Prethodna kemoterapija morala je uključivati barem jedan antraciklin i jedan taksan, osim u bolesnika koji nisu bili pogodni za liječenje navedenim lijekovima. U bolesnika s pozitivnim hormonskim receptorima indiciran je u slučaju progresije na provedenu hormonsku

terapiju, što ne vrijedi za bolesnike koji nisu bili pogodni za hormonsko liječenje.

- u kombinaciji s paklitakselom u liječenju bolesnika koji prethodno nisu primali kemoterapiju za metastatsku bolest i onih koji nisu pogodni za liječenje antraciklinom.

- u kombinaciji s docetakselom u liječenju bolesnika koji nisu prethodno primali kemoterapiju za metastatsku bolest.

- u kombinaciji s inhibitorom aromataze u liječenju postmenopauzalnih bolesnica s metastatskim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore, koje nisu prethodno liječene trastuzumabom.

Rani rak dojke

Tuznue je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke:

- nakon kirurškog zahvata, kemoterapije (neoadjuvantne ili adjuvantne) i radioterapije (ako su provedeni) (vidjeti dio 5.1).

- nakon adjuvantne kemoterapije doksorubicinom i ciklofosfamidom u kombinaciji s paklitakselom ili docetakselom.

- u kombinaciji s adjuvantnom kemoterapijom koja uključuje docetaksel i karboplatin.

- u kombinaciji s neoadjuvantnom kemoterapijom nakon koje slijedi adjuvantna terapija lijekom Tuznue za lokalno uznapredovalu (uključujući upalnu) bolest ili tumore promjera > 2 cm (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Tuznue treba davati samo onim bolesnicima s metastatskim ili ranim rakom dojke čije tumorske stanice pokazuju povećanu ekspresiju HER2 ili HER2 gensku amplifikaciju što je potvrđeno preciznom i validiranom metodom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Metastatski rak želuca

Tuznue je u kombinaciji s kapecitabinom ili 5-fluorouracilom i cisplatinom indiciran u liječenju odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim metastatskim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja, koji nisu prethodno primali kemoterapiju za metastatsku bolest.

Tuznue treba davati samo onim bolesnicima s metastatskim rakom želuca čije tumorske stanice pokazuju povećanu ekspresiju HER2 određenu imunohistokemijski kao 2+ i potvrđenu SISH-om ili FISH-om, ili određenu imunohistokemijski kao 3+. Treba koristiti precizne i validirane metode određivanja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Testiranje ekspresije HER2 je obavezno prije početka liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Liječenje lijekom Tuznue smije započeti samo liječnik s iskustvom u primjeni citotoksične kemoterapije (vidjeti dio 4.4), a lijek smije primijeniti samo zdravstveni radnik.

Tuznue u intravenskoj formulaciji nije namijenjen za supkutanu primjenu i smije se primijeniti isključivo intravenskom infuzijom.

U svrhu sprečavanja medikacijskih pogrešaka, važno je provjeriti naljepnice na bočicama kako biste bili sigurni da je lijek koji se priprema i primjenjuje Tuznue (trastuzumab), a ne neki drugi lijek koji sadrži trastuzumab (npr. trastuzumab emtanzin ili trastuzumab derukstekan).

Doziranje

Metastatski rak dojke

Trotjedni ciklusi

Preporučena početna udarna doza iznosi 8 mg/kg tjelesne težine. Preporučena doza održavanja koja se primjenjuje u trotjednim intervalima iznosi 6 mg/kg tjelesne težine, a počinje se primjenjivati 3 tjedna nakon udarne doze.

Tjedni ciklusi

Preporučena početna udarna doza lijeka Tuznue iznosi 4 mg/kg tjelesne težine. Preporučena doza održavanja lijeka Tuznue koja se primjenjuje u tjednim intervalima iznosi 2 mg/kg tjelesne težine, a počinje se primjenjivati tjedan dana nakon udarne doze.

Primjena u kombinaciji s paklitakselom ili docetakselom

U pivotalnim kliničkim ispitivanjima (H0648g, M77001) paklitaksel ili docetaksel primjenjivan je dan nakon prve doze trastuzumaba (za dozu vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za paklitaksel ili docetaksel) i neposredno nakon sljedećih doza trastuzumaba ako je bolesnik prethodnu dozu trastuzumaba dobro podnio.

Primjena u kombinaciji s inhibitorom aromataze

U pivotalnom kliničkom ispitivanju (BO16216) trastuzumab i anastrozol primjenjivani su od prvoga dana. Nije bilo ograničenja vezanih za vrijeme primjene trastuzumaba i anastrozola (za dozu vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za anastrozol ili ostale inhibitore aromataze).

Rani rak dojke

Trotjedni i tjedni ciklusi

U trotjednim ciklusima preporučena početna udarna doza lijeka Tuznue iznosi 8 mg/kg tjelesne težine. Preporučena doza održavanja lijeka Tuznue koja se primjenjuje u trotjednim intervalima iznosi 6 mg/kg tjelesne težine, a počinje se primjenjivati 3 tjedna nakon udarne doze.

U tjednim ciklusima (početna udarna doza od 4 mg/kg nakon koje se nastavlja dozom od 2 mg/kg svakog tjedna) istodobno s paklitakselom nakon kemoterapije doksorubicinom i ciklofosfamidom.

Vidjeti dio 5.1 za doziranje u kombinaciji s kemoterapijom.

Metastatski rak želuca

Trotjedni ciklusi

Preporučena početna udarna doza iznosi 8 mg/kg tjelesne težine. Preporučena doza održavanja koja se primjenjuje u trotjednim intervalima iznosi 6 mg/kg tjelesne težine, a počinje se primjenjivati 3 tjedna nakon početne udarne doze.

Rak dojke i rak želuca

Trajanje liječenja

U bolesnika s metastatskim rakom dojke ili metastatskim rakom želuca liječenje lijekom Tuznue traje do progresije bolesti.

U bolesnika s ranim rakom dojke liječenje lijekom Tuznue traje godinu dana ili do povrata bolesti, što god nastupi ranije; ne preporučuje se produljiti liječenje ranog raka dojke dulje od jedne godine (vidjeti dio 5.1).

Smanjenje doze

Tijekom kliničkih ispitivanja doza trastuzumaba nije bila smanjivana. Liječenje se može nastaviti tijekom razdoblja reverzibilne, kemoterapijom izazvane mijelosupresije, ali je bolesnike tijekom tog razdoblja potrebno pažljivo promatrati kako bi se pravodobno opazile komplikacije neutropenije. Za informacije o smanjenju ili odgađanju doze paklitaksela, docetaksela ili inhibitora aromataze pogledajte sažetke opisa svojstava tih lijekova.

Ako postotak ejekcijske frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) padne za ≥ 10 bodova od početne vrijednosti I TAKOĐER na manje od 50%, terapiju je potrebno prekinuti i ponoviti procjenu LVEF-a unutar otprilike 3 tjedna. Ako se LVEF ne poboljša ili se još više smanji, ili ako se razvije simptomatsko kongestivno zatajenje srca (engl. *congestive heart failure*, CHF), potrebno je ozbiljno razmotriti mogućnost prekida liječenja lijekom Tuznue, osim u slučaju kada koristi za pojedinog bolesnika nadmašuju rizike. Sve takve bolesnike treba uputiti na kardiološki pregled i pratiti.

Propuštene doze

Ako je bolesnik propustio primiti dozu lijeka Tuznue za tjedan dana ili manje, nužno je što prije primijeniti uobičajenu dozu održavanja (tjedni ciklusi: 2 mg/kg; trotjedni ciklusi: 6 mg/kg). Ne čekajte sljedeći planirani ciklus. Sljedeću dozu održavanja treba primijeniti 7 dana nakon toga ako bolesnik prima tjedni raspored doziranja, odnosno 21 dan nakon toga ako prima trotjedni raspored doziranja.

Ako je bolesnik propustio primiti dozu lijeka Tuznue za više od tjedan dana, potrebno je što prije ponoviti udarnu dozu lijeka Tuznue u infuziji trajanja približno 90 minuta (tjedni ciklusi: 4 mg/kg; trotjedni ciklusi: 8 mg/kg). Sljedeću dozu održavanja lijeka Tuznue (tjedni ciklusi: 2 mg/kg; trotjedni ciklusi: 6 mg/kg) treba primijeniti 7 dana nakon toga ako bolesnik prima tjedni raspored doziranja, odnosno 21 dan nakon toga ako prima trotjedni raspored doziranja.

Posebne populacije

Posebna farmakokinetička ispitivanja nisu provedena u starijih osoba niti u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Analizom populacijske farmakokinetike nije dokazano da dob i oštećenje funkcije bubrega utječu na raspoloživost trastuzumaba.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Tuznue u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Tuznue je namijenjen isključivo za intravensku primjenu. Udarnu dozu potrebno je primijeniti u 90-minutnoj intravenskoj infuziji. Ne primjenjujte je kao intravensku injekciju ili bolus. Intravensku infuziju lijeka Tuznue treba dati stručni zdravstveni radnik obučen za liječenje anafilaksije, a na raspolaganju treba biti oprema za hitne slučajeve. Bolesnike je potrebno promatrati najmanje 6 sati nakon početka prve infuzije te 2 sata nakon početka svake sljedeće infuzije kako bi se uočili simptomi poput vrućice i zimice ili drugi simptomi koji su vezani uz primjenu infuzije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Prekid ili usporavanje infuzije može pomoći kontrolirati takve simptome. Infuziju je moguće nastaviti nakon povlačenja simptoma.

Ako je bolesnik dobro podnio početnu udarnu dozu, sljedeće se doze mogu primjenjivati u 30-minutnoj infuziji.

Za upute o rekonstituciji lijeka Tuznue u intravenskoj formulaciji prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na trastuzumab, mišje proteine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška dispneja u mirovanju zbog komplikacija uznapredovale zloćudne bolesti ili potreba za dodatnom terapijom kisikom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Testiranje ekspresije HER2 mora se provesti u specijaliziranom laboratoriju koji može osigurati odgovarajuću validaciju postupaka testiranja (vidjeti dio 5.1).

Trenutno nema dostupnih podataka dobivenih kliničkim ispitivanjima o ponovnom liječenju bolesnika koji su prethodno adjuvantno liječeni trastuzumabom.

Disfunkcija srca

Opća razmatranja

U bolesnika liječenih lijekom Tuznue postoji povećan rizik od razvoja kongestivnog zatajenja srca (CHF) (klase II-IV prema New York Heart Association [NYHA]) ili asimptomatske disfunkcije srca. Ti su događaji primijećeni u bolesnika koji su primali monoterapiju trastuzumabom ili trastuzumab u kombinaciji s paklitakselom ili docetakselom, osobito nakon kemoterapije koja je sadržavala antracikline (doksorubicin ili epirubicin). Navedeni događaji mogu biti umjereni do teški i u nekim slučajevima povezani sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Osim toga, neophodan je oprez pri liječenju bolesnika u kojih postoji povećan srčani rizik, npr. hipertenzija, dokumentirana bolest koronarnih arterija, kongestivno zatajenje srca, ejekcijska frakcija lijeve klijetke (LVEF) < 55%, starija dob.

Svi bolesnici koji su kandidati za liječenje lijekom Tuznue, osobito oni prethodno liječeni antraciklinima i ciklofosfamidom (AC protokol), prije početka liječenja moraju obaviti osnovni kardiološki pregled koji uključuje uzimanje anamneze, fizikalni pregled, elektrokardiogram (EKG), ultrazvuk srca i/ili radionuklidnu ventrikulografiju (MUGA) ili magnetsku rezonanciju. Praćenjem je moguće uočiti bolesnike koji razvijaju disfunkciju srca. Kardiološke preglede, istovjetne onom obavljenom u sklopu početne procjene, potrebno je ponavljati svaka 3 mjeseca tijekom liječenja te svakih 6 mjeseci nakon završetka liječenja do 24 mjeseca od posljednje primjene lijeka Tuznue. Potrebna je pomna procjena rizika i koristi liječenja prije donošenja odluke o liječenju lijekom Tuznue.

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize svih dostupnih podataka (vidjeti dio 5.2), trastuzumab može biti prisutan u cirkulaciji do 7 mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Tuznue. U bolesnika koji nakon prestanka liječenja lijekom Tuznue počnu uzimati antracikline postoji povećan rizik disfunkcije srca. Ako je moguće, uputno je izbjegavati primjenu antraciklinske terapije do 7 mjeseci nakon prestanka primjene lijeka Tuznue. Ako se antraciklini ipak primijene, potrebno je pažljivo pratiti srčanu funkciju bolesnika.

U bolesnika u kojih nakon početne procjene postoji sumnja na kardiovaskularnu bolest potrebno je razmotriti formalnu kardiološku procjenu. Funkciju srca potrebno je pratiti tijekom liječenja (primjerice, svakih 12 tjedana) u svih bolesnika. Na taj je način moguće uočiti bolesnike koji razvijaju disfunkciju srca. Bolesnicima koji razviju asimptomatsku disfunkciju srca mogli bi koristiti češći pregledi (primjerice, svakih 6-8 tjedana). Ako se u bolesnika primijeti kontinuirano smanjenje funkcije lijeve klijetke, koje ostaje asimptomatsko, potrebno je razmotriti prekid terapije lijekom Tuznue ako

ona nije polučila nikakvu kliničku korist.

Sigurnost kontinuirane ili ponovne primjene trastuzumaba u bolesnika u kojih se razvila disfunkcija srca nije prospektivno ispitana. Ako postotak LVEF-a padne za ≥ 10 bodova ispod početne vrijednosti I TAKOĐER na manje od 50 %, terapiju je potrebno prekinuti i ponoviti procjenu LVEF-a unutar otprilike 3 tjedna. Ako se LVEF ne poboljša ili se još više smanji, ili ako se razvije simptomatsko kongestivno zatajenje srca, treba ozbiljno razmotriti mogućnost prekida terapije lijekom Tuznue, osim u slučaju kada koristi za pojedinog bolesnika nadmašuju rizike. Sve takve bolesnike treba uputiti na kardiološki pregled i pratiti.

Ako se tijekom liječenja lijekom Tuznue razvije simptomatsko zatajenje srca, potrebno je primijeniti standardne lijekove koji se propisuju za CHF. U većine bolesnika u pivotalnim kliničkim ispitivanjima u kojih se razvio CHF ili asimptomatska disfunkcija srca, stanje se poboljšalo primjenom standardnog liječenja CHF-a inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitorom) ili blokatorom angiotenzinskih receptora i beta-blokatorom. Većina bolesnika sa simptomima srčane bolesti i dokazanom kliničkom koristi liječenja trastuzumabom nastavila je liječenje bez dodatnih klinički manifestnih srčanih događaja.

Metastatski rak dojke

Kod liječenja metastatskog raka dojke ne smiju se istodobno davati Tuznue i antraciklini.

U bolesnika s metastatskim rakom dojke koji su prethodno primali antracikline je također povećan rizik od disfunkcije srca pri liječenju lijekom Tuznue, premda je on manji od rizika u bolesnika koji istodobno primaju Tuznue i antracikline.

Rani rak dojke

U bolesnika s ranim rakom dojke, kardiološki pregled istovjetan onom obavljenom u sklopu početne procjene, potrebno je ponavljati svaka 3 mjeseca tijekom liječenja te svakih 6 mjeseci nakon završetka liječenja do 24 mjeseca od posljednje primjene lijeka Tuznue. U bolesnika koji primaju kemoterapiju koja sadrži antracikline, preporučuje se daljnje praćenje jednom godišnje do 5 godina od posljednje primjene lijeka Tuznue ili dulje ako je uočeno daljnje smanjenje LVEF-a.

Bolesnici koji su imali infarkt miokarda (IM) u anamnezi, anginu pektoris koju treba liječiti, ranije ili postojeće kongestivno zatajenje srca (NYHA klase II-IV), LVEF < 55%, neku drugu kardiomiopatiju, srčanu aritmiju koju treba liječiti, klinički značajnu bolest srčanih zalistaka, loše kontroliranu hipertenziju (hipertenzija kontrolirana standardnim liječenjem nije predstavljala prepreku) i hemodinamički učinkovit perikardijalni izljev bili su isključeni iz pivotalnih ispitivanja adjuvantnog i neoadjuvantnog liječenja ranog raka dojke trastuzumabom, pa se liječenje za te bolesnike ne može preporučiti.

Adjuvantno liječenje

Kod adjuvantnog liječenja ne smiju se istodobno davati Tuznue i antraciklini.

U bolesnika s ranim rakom dojke zabilježeno je povećanje incidencije simptomatskih i asimptomatskih srčanih događaja pri primjeni trastuzumaba nakon kemoterapije antraciklinima, u odnosu na njegovu primjenu nakon neantraciklinskog protokola s docetakselom i karboplatinom, a taj je porast incidencije bio izraženiji kada se trastuzumab primjenjivao istodobno s taksanima nego kada se primjenjivao nakon terapije taksanima. Bez obzira na kemoterapijski protokol, većina simptomatskih srčanih događaja zabilježena je u prvih 18 mjeseci. U jednom od 3 provedena pivotalna ispitivanja s medijanom vremena praćenja od 5,5 godina (BCIRG006), u bolesnica koje su nakon anatraciklinske terapije trastuzumab primale istodobno s taksanima, zabilježen je kontinuirani porast kumulativne stope simptomatskih srčanih događaja ili događaja povezanih s LVEF-om; do 2,37% u odnosu na oko 1% u dvije usporedne skupine (antraciklin plus ciklofosfamid uz nastavak liječenja taksanima te kombinacija taksana, karboplatina i trastuzumaba).

Faktori rizika za srčani događaj utvrđeni u četiri velika ispitivanja adjuvantnog liječenja uključivali su stariju dob (> 50 godina), nizak LVEF (< 55%) na početku liječenja, prije ili nakon početka liječenja paklitakselom, pad LVEF-a za 10-15 bodova te prethodnu ili istodobnu primjenu antihipertenziva. U bolesnika koji su trastuzumab primali nakon završetka adjuvantne kemoterapije, rizik od disfunkcije srca povezivao se s većom kumulativnom dozom antraciklina primijenjenoga prije početka liječenja trastuzumabom te indeksom tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) većim od 25 kg/m^2.

Neoadjuvantno-adjuvantno liječenje

U bolesnika s ranim rakom dojke koji zadovoljavaju uvjete za neoadjuvantno-adjuvantno liječenje, Tuznue se smije davati istodobno s antraciklinima isključivo u bolesnika koji prije nisu primali kemoterapiju i samo uz protokole s niskim dozama antraciklina tj. onih s najvećom kumulativnom dozom doksorubicina od 180 mg/m^2 ili epirubicina od 360 mg/m^2.

Ako su bolesnici u sklopu neoadjuvantnog liječenja istodobno primali antracikline u niskim dozama i Tuznue, nakon operacije ne smiju primati nikakvu drugu citotoksičnu kemoterapiju. U drugim se situacijama odluka o potrebi za dodatnom citotoksičnom kemoterapijom donosi na temelju individualnih čimbenika.

Iskustvo s istodobnom primjenom trastuzumaba i protokola s niskim dozama antraciklina zasada je ograničeno na dva ispitivanja (MO16432 i BO22227).

U pivotalnom ispitivanju MO16432, trastuzumab se primjenjivao istodobno s neoadjuvantnom kemoterapijom koja se sastojala od tri ciklusa doksorubicina (kumulativna doza 180 mg/m^2).

Incidencija simptomatske disfunkcije srca u skupini koja je primala trastuzumab iznosila je 1,7%.

U pivotalnom ispitivanju BO22227, trastuzumab se primjenjivao istodobno s neoadjuvantnom kemoterapijom koja se sastojala od četiri ciklusa epirubicina (kumulativna doza: 300 mg/m^2); nakon medijana praćenja od više od 70 mjeseci, incidencija kongestivnog zatajenja srca iznosila je 0,3% u skupini koja je primala trastuzumab za intravensku primjenu.

Kliničko iskustvo u bolesnika starijih od 65 godina je ograničeno.

Reakcije povezane s infuzijom i preosjetljivost

Zabilježene su ozbiljne reakcije povezane s infuzijom trastuzumaba, uključujući dispneju, hipotenziju, piskanje, hipertenziju, bronhospazam, supraventrikularnu tahiaritmiju, smanjenu zasićenost kisikom, anafilaksiju, respiratorni distres, urtikariju i angioedem (vidjeti dio 4.8). Rizik od pojave reakcija na primjenu lijeka može se smanjiti premedikacijom. Većina tih nuspojava javlja se unutar 2,5 sata od početka prve infuzije. U slučaju pojave infuzijske reakcije, infuziju je potrebno prekinuti ili usporiti, a bolesnika promatrati do povlačenja svih opaženih simptoma (vidjeti dio 4.2). Ovi se simptomi mogu liječiti analgeticima/antipireticima, poput meperidina ili paracetamola, ili antihistaminicima, poput difenhidramina. U većine bolesnika dolazi do povlačenja simptoma, nakon čega se nastavlja s daljnjim infuzijama trastuzumaba. Ozbiljne reakcije uspješno su liječene potpornom terapijom, primjerice kisikom, beta-agonistima i kortikosteroidima. U rijetkim slučajevima klinički tijek tih reakcija doveo je do smrtnog ishoda. Bolesnici s dispnejom u mirovanju uslijed komplikacija uznapredovale zloćudne bolesti i popratnih komorbiditeta, mogu imati povećan rizik od infuzijskih reakcija sa smrtnim ishodom. Te se bolesnike zato ne smije liječiti lijekom Tuznue (vidjeti dio 4.3).

Zabilježeni su i slučajevi početnog poboljšanja praćenog kliničkim pogoršanjem i odgođenim reakcijama s brzim kliničkim pogoršanjem nakon početnog poboljšanja. Smrtni ishod nastupio je u vremenu od nekoliko sati do jednog tjedna nakon infuzije. U vrlo rijetkim slučajevima infuzijski i plućni simptomi pojavili su se nakon više od 6 sati od početka infuzije trastuzumaba. Bolesnike je potrebno upozoriti na mogućnost kasne pojave simptoma te ih uputiti da se jave liječniku ako se ti simptomi pojave.

Plućne reakcije

Teške plućne reakcije pri primjeni trastuzumaba zabilježene su u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Ti su slučajevi ponekad imali smrtni ishod. Također su prijavljeni slučajevi intersticijske bolesti pluća uključujući plućne infiltrate, sindroma akutnog respiratornog distresa, upale pluća, pneumonitisa, pleuralnog izljeva, respiratornog distresa, akutnog plućnog edema i respiratorne insuficijencije. Faktori rizika za intersticijsku bolest pluća uključuju prethodnu ili istodobnu terapiju drugim antineoplastičnim lijekovima koje se povezuje s intersticijskom bolesti pluća, kao što su to taksani, gemcitabin, vinorelbin i terapija zračenjem. Te se nuspojave mogu pojaviti kao dio infuzijskih reakcija ili s odgođenim nastupom. Bolesnici s dispnejom u mirovanju uslijed komplikacija uznapredovale zloćudne bolesti i popratnih komorbiditeta, mogu imati povećan rizik od plućnih reakcija. Te se bolesnike zato ne smije liječiti lijekom Tuznue (vidjeti dio 4.3). Potreban je oprez u slučaju pneumonitisa, posebno u bolesnika koji istodobno primaju taksane.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Tuznue sadrži 0,6 mg polisorbata 20 u jednoj bočici od 150 mg, što odgovara 0,083 mg/ml (nakon rekonstitucije sa 7,2 ml sterilne vode za injekcije). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Tuznue sadrži 1,7 mg polisorbata 20 u jednoj bočici od 420 mg, što odgovara 0,085 mg/ml (nakon rekonstitucije sa 20 ml sterilne vode za injekcije). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. Nisu primijećene klinički značajne interakcije između trastuzumaba i istodobno primijenjenih lijekova koji su se koristili u kliničkim ispitivanjima.

Učinak trastuzumaba na farmakokinetiku drugih antineoplastika

Farmakokinetički podaci iz ispitivanja BO15935 i M77004 u žena s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke ukazali su da prisutnost trastuzumaba (intravenska udarna doza od 8 mg/kg odnosno 4 mg/kg, nakon koje slijedi intravenska doza od 6 mg/kg svaka 3 tjedna odnosno 2 mg/kg jedanput tjedno) nije promijenila izloženost paklitakselu i doksorubicinu (i njihovim glavnim metabolitima 6-α hidroksil-paklitakselu, POH, i doksorubicinolu, DOL).

Međutim, trastuzumab može povećati ukupnu izloženost jednome od metabolita doksorubicina (7-deoksi-13-dihidro-doksorubicinon, D7D). Nije bila razjašnjena bioaktivnost metabolita D7D niti klinički značaj povećanih koncentracija toga metabolita.

Podaci iz ispitivanja JP16003, ispitivanja s jednom skupinom, u kojem se trastuzumaba (udarna doza od 4 mg/kg intravenskom infuzijom, nakon koje slijedi doza od 2 mg/kg intravenskom infuzijom jedanput tjedno) i docetaksel (60 mg/m^2 intravenskom infuzijom) primjenjivao u žena japanskog podrijetla s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke, ukazali su da istodobna primjena trastuzumaba ne utječe na farmakokinetiku jednokratne doze docetaksela. Ispitivanje JP19959 bilo je podispitivanje ispitivanja BO18255 (ToGA), provedenoga u muškaraca i žena japanskog podrijetla s uznapredovalim rakom želuca u kojemu se ispitivala farmakokinetika kapecitabina i cisplatina primijenjenih u kombinaciji s trastuzumabom ili bez njega. Rezultati ovog podispitivanja ukazali su da istodobna primjena cisplatina ili istodobna primjena cisplatina i trastuzumaba ne utječe na izloženost bioaktivnim metabolitima (npr. 5-FU) kapecitabina. Međutim, kod istodobne primjene s trastuzumabom koncentracije samog kapecitabina bile su povećane, a njegov poluvijek produljen. Podaci su također ukazali da istodobna primjena kapecitabina ili istodobna primjena kapecitabina i trastuzumaba ne utječe na farmakokinetiku cisplatina.

Farmakokinetički podaci iz ispitivanja H4613g/GO01305 u bolesnika s metastatskim ili lokalno uznapredovalim inoperabilnim HER2 pozitivnim rakom ukazali su da trastuzumab nije utjecao na

farmakokinetiku karboplatina.

Učinak antineoplastika na farmakokinetiku trastuzumaba

Usporedbom simuliranih koncentracija trastuzumaba u serumu nakon monoterapije trastuzumabom (udarna doza od 4 mg/kg intravenski / 2 mg/kg intravenski jedanput tjedno) i opaženih koncentracija u serumu žena japanskog podrijetla s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke (ispitivanje JP16003) nisu pronađeni dokazi farmakokinetičkog učinka istodobne primjene docetaksela na farmakokinetiku trastuzumaba.

Usporedbom farmakokinetičkih rezultata iz dvaju ispitivanja faze II (BO15935 i M77004), jednoga ispitivanja faze III (H0648g) u kojemu su bolesnice istodobno liječene trastuzumabom i paklitakselom te dvaju ispitivanja faze II u kojima je trastuzumab primjenjivan u monoterapiji (W016229 i MO16982) u žena s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke, utvrđeno je da pojedinačne i srednje najniže koncentracije trastuzumaba u serumu variraju unutar svakoga ispitivanja i između svih ispitivanja, ali nije utvrđen jasan učinak istodobne primjene paklitaksela na farmakokinetiku trastuzumaba. Usporedba podataka o farmakokinetici trastuzumaba iz ispitivanja M77004, u kojem su žene s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojke bile istodobno liječene trastuzumabom, paklitakselom i doksorubicinom, s podacima o farmakokinetici trastuzumaba iz ispitivanja u kojima se trastuzumab primjenjivao u monoterapiji (H0649g) ili u kombinaciji s antraciklinom plus ciklofosfamidom ili paklitakselom (ispitivanje H0648g), ukazala je na to da doksorubicin i paklitaksel nemaju utjecaja na farmakokinetiku trastuzumaba.

Farmakokinetički podaci iz ispitivanja H4613g/GO01305 ukazali su da karboplatin ne utječe na farmakokinetiku trastuzumaba.

Čini se da istodobna primjena anastrozola ne utječe na farmakokinetiku trastuzumaba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ženama reproduktivne dobi potrebno je preporučiti učinkovitu kontracepciju tijekom terapije lijekom Tuznue i u razdoblju od 7 mjeseci nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 5.2).

Trudnoća

Ispitivanjima utjecaja na reprodukciju provedenima na makaki majmunima s dozama intravenske formulacije trastuzumaba do 25 puta većim od tjedne doze održavanja u ljudi od 2 mg/kg, nije dokazano smanjenje plodnosti niti opasnost za fetus. Primijećeno je da trastuzumab prolazi kroz posteljicu za vrijeme ranog (20.-50. dan gestacije) i kasnog (120.-150. dan gestacije) perioda fetalnog razvoja. Nije poznato može li primjena trastuzumaba utjecati na sposobnost reprodukcije. Budući da se na temelju ispitivanja provedenih na životinjama ne može pouzdano predvidjeti odgovor kod ljudi, primjenu trastuzumaba u trudnoći treba izbjegavati osim ako je moguća korist za majku veća od moguće opasnosti za fetus.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, u trudnica koje su primale trastuzumab prijavljeni su slučajevi narušenog rasta i/ili funkcije bubrega kod fetusa povezani s oligohidramnionom, od kojih su neki bili povezani s fatalnom pulmonalnom hipoplazijom fetusa. Žene koje zatrudne potrebno je upozoriti na mogućnost štetnog utjecaja na fetus. Ako se lijekom Tuznue liječi trudnicu, ili ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja lijekom Tuznue ili unutar 7 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Tuznue, poželjno je pažljivo praćenje od strane multidisciplinarnog tima.

Dojenje

Ispitivanje provedeno na makaki majmunima kojima su od 120. do 150. dana graviditeta davane doze intravenske formulacije trastuzumaba 25 puta veće od tjednih doza održavanja u ljudi od 2 mg/kg,

pokazalo je da se trastuzumab izlučuje u mlijeko nakon okota. Izlaganje trastuzumabu in utero i prisutnost trastuzumaba u serumu novookoćenih majmuna nije bila povezana sa štetnim učincima na rast i razvoj od rođenja do 1 mjeseca života. Nije poznato izlučuje li se trastuzumab u majčino mlijeko u ljudi. Budući da se humani IgG1 izlučuje u majčino mlijeko u ljudi, a nema spoznaja o mogućem štetnom učinku na novorođenče, žene ne bi smjele dojiti tijekom liječenja lijekom Tuznue i u razdoblju od 7 mjeseci nakon posljednje doze lijeka.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tuznue malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8). Tijekom liječenja lijekom Tuznue mogu se javiti omaglica i somnolencija (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima u kojih su se razvili simptomi izazvani infuzijskom reakcijom (vidjeti dio 4.4) treba savjetovati da ne upravljaju vozilima niti rukuju strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Među najozbiljnije i/ili najčešće nuspojave dosad prijavljene pri primjeni trastuzumaba ubrajaju se disfunkcija srca, reakcije povezane s infuzijom, hematotoksičnost (osobito neutropenija), infekcije i plućne nuspojave.

Tablični prikaz nuspojava

U ovom dijelu, za prikaz nuspojava prema učestalosti korišteni su sljedeći kriteriji: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1000 i <1/100), rijetko (≥1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategroije učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

U Tablici 1 prikazane su nuspojave prijavljene kod primjene intravenske formulacije trastuzumaba u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom u pivotalnim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet.

Sve uključene nuspojave temelje se na najvišim zabilježenim postotcima iz pivotalnih kliničkih ispitivanja. Dodatno, u Tablici 1 navedene su i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 1. Nuspojave prijavljene kod primjene intravenske formulacije trastuzumaba u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom u pivotalnim kliničkim ispitivanjima (N=8386) i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojava**	**Učestalost**
Infekcije i infestacije	Infekcija	Vrlo često
	Nazofaringitis	Vrlo često
	Neutropenijska sepsa	Često
	Cistitis	Često
	Gripa	Često
	Sinusitis	Često
	Kožna infekcija	Često
	Rinitis	Često
	Infekcija gornjeg dišnog sustava	Često

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojava**	**Učestalost**
	Infekcija mokraćnih puteva	Često
	Faringitis	Često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Progresija zloćudnih neoplazmi	Nepoznato
	Progresija neoplazmi	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Febrilna neutropenija	Vrlo često
	Anemija	Vrlo često
	Neutropenija	Vrlo često
	Smanjeni broj bijelih krvnih stanica/Leukopenija	Vrlo često
	Trombocitopenija	Vrlo često
	Hipoprotrombinemija	Nepoznato
	Imunološka trombocitopenija	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Često
	[+]Anafilaktička reakcija	Rijetko
	[+]Anafilaktički šok	Rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Smanjenje težine/Gubitak težine	Vrlo često
	Anoreksija	Vrlo često
	Sindrom tumorske lize	Nepoznato
	Hiperkalijemija	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Vrlo često
	Anksioznost	Često
	Depresija	Često
Poremećaji živčanog sustava	[1]Tremor	Vrlo često
	Omaglica	Vrlo često
	Glavobolja	Vrlo često
	Parestezija	Vrlo često
	Disgeuzija	Vrlo često
	Periferna neuropatija	Često
	Hipertonija	Često
	Somnolencija	Često
Poremećaji oka	Konjunktivitis	Vrlo često
	Pojačano suzenje	Vrlo često
	Suhoća oka	Često
	Edem papile vidnog živca	Nepoznato
	Krvarenje mrežnice	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Gluhoća	Manje često
Srčani poremećaji	[1]Sniženi krvni tlak	Vrlo često
	[1]Povišeni krvni tlak	Vrlo često
	[1]Nepravilni otkucaji srca	Vrlo često
	[1]Undulacija srca	Vrlo često
	Smanjena ejekcijska frakcija*	Vrlo često
	[+]Zatajenje srca (kongestivno)	Često
	[+1]Supraventrikularna tahiaritmija	Često
	Kardiomiopatija	Često
	[1]Palpitacije	Često
	Perikardijalni izljev	Manje često
	Kardiogeni šok	Nepoznato

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojava**	**Učestalost**
	Galopni ritam	Nepoznato
Krvožilni poremećaji	Navale vrućine	Vrlo često
	[+1]Hipotenzija	Često
	Vazodilatacija	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	[+]Dispneja	Vrlo često
	Kašalj	Vrlo često
	Epistaksa	Vrlo često
	Rinoreja	Vrlo često
	[+]Pneumonija	Često
	Astma	Često
	Plućni poremećaji	Često
	[+]Pleuralni izljev	Često
	[+1]Piskanje	Manje često
	Pneumonitis	Manje često
	[+]Plućna fibroza	Nepoznato
	[+]Respiratorni distres	Nepoznato
	[+]Zatajenje dišnog sustava	Nepoznato
	[+]Plućni infiltrat	Nepoznato
	[+]Akutni plućni edem	Nepoznato
	[+]Akutni respiratorni distres sindrom	Nepoznato
	[+]Bronhospazam	Nepoznato
	[+]Hipoksija	Nepoznato
	[+]Smanjena zasićenost kisikom	Nepoznato
	Edem larinksa	Nepoznato
	Ortopneja	Nepoznato
	Edem pluća	Nepoznato
	Intersticijska bolest pluća	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Proljev	Vrlo često
	Povraćanje	Vrlo često
	Mučnina	Vrlo često
	[1]Oticanje usana	Vrlo često
	Bol u abdomenu	Vrlo često
	Dispepsija	Vrlo često
	Konstipacija	Vrlo često
	Stomatitis	Vrlo često
	Hemoroidi	Često
	Suha usta	Često
Poremećaji jetre i žuči	Oštećenje jetrenih stanica	Često
	Hepatitis	Često
	Osjetljivost jetre	Često
	Žutica	Rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Eritem	Vrlo često
	Osip	Vrlo često
	[1]Oticanje lica	Vrlo često
	Alopecija	Vrlo često
	Promjene na noktima	Vrlo često
	Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije	Vrlo često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
	Akne	Često
	Suhoća kože	Često
	Ekhimoza	Često
	Hiperhidroza	Često
	Makulopapularni osip	Često
	Pruritus	Često
	Onihoklaza	Često
	Dermatitis	Često
	Urtikarija	Manje često
	Angioedem	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	Vrlo često
	[1]Napetost mišića	Vrlo često
	Mialgija	Vrlo često
	Artritis	Često
	Bol u leđima	Često
	Bol u kostima	Često
	Grčevi u mišićima	Često
	Bol u vratu	Često
	Bol u ekstremitetima	Često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Poremećaj funkcije bubrega	Često
	Membranski glomerulonefritis	Nepoznato
	Glomerulonefropatija	Nepoznato
	Zatajenje bubrega	Nepoznato
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	Oligohidramnion	Nepoznato
	Renalna hipoplazija	Nepoznato
	Pulmonalna hipoplazija	Nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Upala dojke/Mastitis	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Vrlo često
	Bol u prsnom košu	Vrlo često
	Zimica	Vrlo često
	Umor	Vrlo često
	Simptomi nalik gripi	Vrlo često
	Reakcija povezana s infuzijom	Vrlo često
	Bol	Vrlo često
	Pireksija	Vrlo često
	Upala sluznica	Vrlo često
	Periferni edem	Vrlo često
	Malaksalost	Često
	Edem	Često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Kontuzije	Često

\+ Označava nuspojave povezane sa smrtnim ishodom.

1 Označava nuspojave koje su uglavnom prijavljivane u vezi s reakcijama povezanima s infuzijom. Nema podataka o točnim postotcima za te nuspojave.

* Opaženo u kombinacijskoj terapiji nakon antraciklina i u kombinaciji s taksanima.

Opis odabranih nuspojava

Disfunkcija srca

Kongestivno zatajenje srca (NYHA klase II – IV), česta je nuspojava primjene trastuzumaba, povezana i sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4). U bolesnika liječenih trastuzumabom primijećeni su znakovi i simptomi disfunkcije srca, poput dispneje, ortopneje, pojačanog kašlja, plućnog edema, trećeg srčanog zvuka ili smanjene ejekcijske frakcije klijetke (vidjeti dio 4.4).

U 3 pivotalna klinička ispitivanja adjuvantnoga liječenja lijekom trastuzumaba u kombinaciji s kemoterapijom, incidencija disfunkcije srca stupnja 3/4 (osobito simptomatsko kongestivno zatajenje srca) je bila slična u bolesnika koji su primili samo kemoterapiju (dakle, nisu primili trastuzumab) i u bolesnika koji su primili trastuzumab nakon taksana (0,3-0,4%). Učestalost je bila najviša u bolesnika koji su trastuzumab primali istodobno s taksanima (2,0%). U neoadjuvantnom liječenju, iskustvo s istodobnom primjenom trastuzumaba i niske doze antraciklina je ograničeno (vidjeti dio 4.4).

Kada se trastuzumab primjenjivao nakon završetka adjuvantne kemoterapije, zatajenje srca NYHA klase III-IV primijećeno je u 0,6% bolesnika iz skupine liječene godinu dana nakon medijana od 12 mjeseci praćenja. U ispitivanju BO16348, nakon medijana praćenja od 8 godina, incidencija teškog kongestivnog zatajenja srca (NYHA klase III i IV) u skupini liječenoj 1 godinu trastuzumabom iznosila je 0,8%, dok je stopa blage simptomatske i asimptomatske disfunkcije lijeve klijetke iznosila 4,6%.

Reverzibilnost teškog kongestivnog zatajenja srca (definirana kao slijed od najmanje dviju uzastopnih vrijednosti LVEF ≥ 50% nakon događaja) bila je primjetna u 71,4% bolesnika liječenih trastuzumabom. Reverzibilnost blage simptomatske i asimptomatske disfunkcije lijeve klijetke dokazana je u 79,5% bolesnika liječenih trastuzumabom. Približno 17% događaja povezanih s disfunkcijom srca nastupilo je nakon završetka liječenja trastuzumabom.

U pivotalnim ispitivanjima intravenske formulacije trastuzumaba u metastatskoj bolesti, incidencija srčane disfunkcije kretala se između 9% i 12% kod primjene u kombinaciji s paklitakselom, u usporedbi s 1% - 4% kod primjene samo paklitaksela. Kod primjene u monoterapiji, stopa je iznosila 6% do 9%. Najviša stopa srčane disfunkcije zabilježena je u bolesnica koje su primale trastuzumab istodobno s antraciklinom/ciklofosfamidom (27%), što je bilo značajno više nego kod primjene samo antraciklina/ciklofosfamida (7% – 10%). U kasnijem ispitivanju u kojem se prospektivno pratila srčana funkcija, incidencija simptomatskog kongestivnog zatajenja srca bila je 2,2% u bolesnica koje su primale trastuzumab i docetaksel, u usporedbi s 0% u bolesnika koje su primale samo docetaksel. U većine bolesnica (79%) u kojih se u tim ispitivanjima razvila srčana disfunkcija došlo je do poboljšanja nakon što su primile standardnu terapiju za kongestivno zatajenje srca.

Infuzijske reakcije, reakcije slične alergijama i preosjetljivost

Procjenjuje se da će otprilike 40 % bolesnika u tijeku liječenja trastuzumabom razviti neki oblik infuzijske reakcije. Međutim, većina infuzijskih reakcija je blagog do umjerenog intenziteta (prema NCI-CTC stupnjevanju) i uglavnom se javlja na početku liječenja tj. za vrijeme 1., 2. i 3. infuzije te im se učestalost smanjuje sa svakom sljedećom infuzijom. Te reakcije uključuju zimicu, vrućicu, dispneju, hipotenziju, piskanje pri disanju, bronhospazam, tahikardiju, smanjenu zasićenost kisikom, respiratorni distres, osip, mučninu i povraćanje i glavobolju (vidjeti dio 4.4). Stopa reakcija svih stupnjeva povezanih s infuzijom lijeka varirala je od ispitivanja do ispitivanja ovisno o indikaciji, metodologiji prikupljanja podataka te o tome je li se trastuzumab primjenjivao u kombinaciji s kemoterapijom ili kao monoterapija.

Teške anafilaktičke reakcije koje zahtijevaju dodatnu hitnu intervenciju obično se javljaju tijekom 1. ili 2. infuzije trastuzumaba (vidjeti dio 4.4) i mogu završiti smrtnim ishodom.

U izoliranim su slučajevima primijećene anafilaktoidne reakcije.

Hematotoksičnost

Febrilna neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija i neutropenija su vrlo česte. Učestalost

hipoprotrombinemije nije poznata. Rizik od pojave neutropenije neznatno je veći kada se trastuzumab primjenjuje s docetakselom nakon terapije antraciklinima.

Plućne reakcije

Pri primjeni trastuzumaba uočene su teške plućne nuspojave koje su povezane sa smrtnim ishodom. Te nuspojave, između ostalog, uključuju plućne infiltrate, akutni respiratorni distres sindrom, upalu pluća, pneumonitis, pleuralni izljev, respiratorni distres, akutni plućni edem i respiratornu insuficijenciju (vidjeti dio 4.4).

Pojedinosti o mjerama minimizacije rizika u skladu s europskim planom upravljanja rizikom navedene su u dijelu „Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi“ (dio 4.4).

Imunogenost

U sklopu ispitivanja neoadjuvantnog-adjuvantnog liječenja ranog raka dojke (BO22227), nakon medijana praćenja od više od 70 mjeseci, u 10,1% (30/296) bolesnika liječenih trastuzumabom u formulaciji za intravensku primjenu razvila su se protutijela na trastuzumab. Neutralizirajuća protutijela na trastuzumab pronađena su u uzorcima prikupljenima nakon početka ispitivanja u 2 od 30 bolesnika u skupini liječenoj trastuzumabom u formulaciji za intravensku primjenu.

Klinički značaj tih protutijela nije poznat. Prisutnost protutijela na trastuzumab nije utjecala na farmakokinetiku, djelotvornost (određenu potpunim patološkim odgovorom [engl. *pathological complete response*, pCR] i preživljenjem bez događaja [engl. *event-free survival*, EFS]) niti sigurnost određenu na temelju nastupa reakcija povezanih s primjenom trastuzumaba u formulaciji za intravensku primjenu.

Nema dostupnih podataka o imunogenosti trastuzumaba kod raka želuca.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nema iskustva s predoziranjem u kliničkim ispitivanjima na ljudima. Nisu ispitivane pojedinačne doze trastuzumaba veće od 10 mg/kg; doza održavanja od 10 mg/kg svaka 3 tjedna nakon udarne doze od 8 mg/kg ispitivana je u kliničkom ispitivanju u bolesnika s metastatskim rakom želuca. Doze do te vrijednosti bolesnici su dobro podnosili.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01FD01

Tuznue je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Trastuzumab je rekombinantno humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo za receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2). Povećana ekspresija HER2 uočena je u 20 %-30 % primarnih karcinoma dojke. Ispitivanja stupnja ekspresije HER2 u bolesnika s rakom želuca uporabom imunohistokemije (IHC) i fluorescentne in-situ hibridizacije (FISH) ili kromogene in-situ hibridizacije

(CISH) pokazala su veliku varijabilnost ekspresije HER2 u rasponu od 6,8% do 34,0% kod IHC-a i od 7,1% do 42,6% kod FISH-a. Ispitivanja su pokazala da bolesnici s rakom dojke čije tumorske stanice pokazuju povećanu ekspresiju HER2 imaju kraće vrijeme preživljenja bez simptoma bolesti nego bolesnici s tumorom koji nemaju povećanu ekspresiju HER2. Izvanstanična domena receptora (ECD, p105) može se otpustiti u krvotok i mjeriti u uzorcima seruma.

Mehanizam djelovanja

Trastuzumab se visokim afinitetom i specifičnošću veže za poddomenu IV jukstamembranske regije ekstracelularne domene HER2. Vezanje trastuzumaba za HER2 inhibira HER2 signalni put neovisan od liganda i sprječava proteolitičko cijepanje njegove ekstracelularne domene, koje predstavlja aktivacijski mehanizam HER2. Kao rezultat toga, trastuzumab je i u pokusima *in vitro* i na životinjama inhibirao proliferaciju ljudskih tumorskih stanica koje imaju povećanu ekspresiju HER2. Osim toga, trastuzumab je snažan posrednik stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima. *In vitro* je pokazano da se trastuzumabom posredovana stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima odvija s većim afinitetom na tumorskim stanicama koje imaju povećanu ekspresiju HER2 u usporedbi s tumorskim stanicama koje nemaju povećanu ekspresiju HER2.

Određivanje povećane ekspresije HER2 ili genske amplifikacije HER2

Određivanje povećane ekspresije HER2 ili genske amplifikacije HER2 kod raka dojke

Trastuzumab se smije primjenjivati samo u onih bolesnika s tumorima čije stanice pokazuju povećanu ekspresiju HER2 ili HER2 gensku amplifikaciju utvrđenu preciznom i validiranom metodom. Povećana ekspresija HER2 treba biti utvrđena imunohistokemijskom metodom (IHC) određivanja fiksiranih blokova tumorskog tkiva (vidjeti dio 4.4). Genska amplifikacija HER2 treba biti utvrđena fluorescentnom *in situ* hibridizacijom (FISH) ili kromogenom *in situ* hibridizacijom (CISH) fiksiranih blokova tumorskog tkiva. Liječenje lijekom Tuznue preporučuje se onim bolesnicima koji imaju izrazitu ekspresiju HER2 opisanu stupnjem 3+ na temelju IHC ili pak pozitivan FISH ili CISH rezultat.

Da bi se dobili točni i ponovljivi rezultati, ispitivanje se mora provesti u specijaliziranom laboratoriju koji može osigurati primjenu validiranih postupaka ispitivanja.

Preporučena ljestvica vrednovanja rezultata bojanja preparata po IHC metodi nalazi se u Tablici 2:

Tablica 2.: Preporučena ljestvica vrednovanja rezultata bojanja preparata po IHC metodi kod raka dojke

Rezultat	**Karakteristika obojenja**	**Objašnjenje povećane ekspresije HER2**
0	Nema vidljive obojenosti ili se obojenost membrane primjećuje u < 10 % tumorskih stanica.	Negativna
1+	Blijeda, jedva uočljiva obojenost membrane u > 10 % tumorskih stanica. Obojeni su samo dijelovi stanične membrane.	Negativna
2+	Slaba do umjerena obojenost cijele membrane u > 10 % tumorskih stanica.	Nepouzdan rezultat
3+	Jaka obojenost cijele membrane otkrivena u > 10 % tumorskih stanica.	Pozitivna

Općenito, FISH se smatra pozitivnim ako je omjer broja genskih kopija HER2 po tumorskoj stanici i broja kopija kromosoma 17 veći ili jednak 2 ili ako postoje više od 4 kopije HER2 gena po tumorskoj stanici ako se ne koristi kromosomom 17 kao kontrola.

Općenito, CISH se smatra pozitivnim ako postoji više od pet kopija HER2 gena po jezgri u više od 50 % tumorskih stanica.

Detaljne upute o izvođenju testa i tumačenju rezultata analize potražite u pakiranjima validiranih FISH i CISH testova. Moguće je primijeniti i službene preporuke za testiranje HER2.

Što se tiče ostalih metoda koje se mogu koristiti za procjenu ekspresije HER2 proteina ili HER2 gena, analize je potrebno provoditi isključivo u laboratorijima koji raspolažu odgovarajućim, suvremenim validiranim metodama. Takve metode moraju biti dovoljno precizne i točne u procjeni povećane ekspresije HER2 te moraju biti u stanju razlikovati umjereno (2+) i izrazito (3+) povećanu ekspresiju HER2.

Određivanje pojačane ekspresije HER2 ili HER2 genske amplifikacije kod raka želuca

Za otkrivanje pojačane ekspresije HER2 ili HER2 genske amplifikacije potrebno je primjenjivati samo precizne i validirane metode. IHC se preporučuje kao prvi način testiranja, a u slučajevima kod kojih je potreban i status HER2 genske amplifikacije treba primijeniti ili srebrom povećanu *in situ* hibridizaciju (SISH) ili FISH metodu. SISH metoda se međutim preporučuje u svrhu istodobne procjene histologije i morfologije tumora. Kako bi se osigurala primjena validiranih postupaka testiranja i dobivanje preciznih i ponovljivih rezultata, ispitivanje HER2 mora provesti laboratorij s primjereno obučenim osobljem. Cjelovite upute o izvođenju testa i tumačenju rezultata treba potražiti u uputama za uporabu priloženim uz testove za ispitivanje HER2.

U ToGA ispitivanje (BO18255) bili su uključeni bolesnici s tumorima čije su tumorske stanice bile ili IHC3+ ili FISH pozitivne te su ocijenjeni HER2 pozitivni. Na temelju rezultata kliničkog ispitivanja, povoljni učinci su bili ograničeni na bolesnike s najvišom razinom povećane ekspresije HER2, definirane kao IHC3+ ili kao IHC2+ s pozitivnim FISH rezultatom.

U ispitivanju uspoređivanja metoda (ispitivanje D008548) u bolesnika s rakom želuca ustanovljen je visok stupanj podudarnosti (> 95 %) za SISH i FISH metode utvrđivanja genske amplifikacije HER2.

Povećana ekspresija HER2 se utvrđuje imunohistokemijskom (IHC) metodom procjene fiksiranih blokova tumorskog tkiva; HER2 genska amplifikacija utvrđuje se hibridizacijom *in situ*, npr. SISH ili FISH na fiksiranim blokovima tumorskog tkiva.

Preporučena ljestvica vrednovanja rezultata bojanja preparata po IHC metodi nalazi se u Tablici 3:

Tablica 3. Preporučena ljestvica vrednovanja rezultata bojanja preparata po IHC metodi u raku želuca

Rezultat	**Kirurški uzorak – karakteristika obojenja**	**Bioptat – karakteristika obojenja**	**Objašnjenje povećane ekspresije HER2**
0	Nema reaktivnosti ili membranske reaktivnosti u < 10 % tumorskih stanica	Nema reaktivnosti ili membranske reaktivnosti ni u jednoj tumorskoj stanici	Negativna
1+	Vrlo slaba/jedva primjetna membranska reaktivnost u ≥ 10 % tumorskih stanica; stanice su reaktivne samo u dijelu membrane	Nakupina tumorskih stanica s vrlo slabom/jedva primjetnom membranskom reaktivnošću bez obzira na postotak obojenih tumorskih stanica	Negativna
2+	Slaba do umjereno potpuna, bazolateralna ili lateralna membranska reaktivnost u ≥ 10 % tumorskih stanica	Nakupina tumorskih stanica sa slabom do umjerenom potpunom, bazolateralnom ili lateralnom membranskom reaktivnošću bez obzira na postotak obojenih tumorskih stanica	Nepouzdan rezultat

Rezultat	Kirurški uzorak – karakteristika obojenja	Bioptat – karakteristika obojenja	Objašnjenje povećane ekspresije HER2
3+	Jaka, potpuna, bazolateralna ili lateralna membranska reaktivnost u ≥ 10 % tumorskih stanica	Nakupina tumorskih stanica s jakom potpunom, bazolateralnom ili lateralnom membranskom reaktivnošću bez obzira na postotak obojenih tumorskih stanica	Pozitivna

SISH ili FISH se smatra pozitivnim ako je omjer broja genskih kopija HER2 po tumorskoj stanici i broja kopija kromosoma 17 veći ili jednak 2.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Metastatski rak dojke

Trastuzumab je u kliničkim ispitivanjima primjenjivan kao monoterapija u liječenju bolesnica s metastatskim rakom dojke s povećanom ekspresijom HER2 i progresijom bolesti nakon jedne ili više kemoterapijskih linija liječenja metastatske bolesti (samo trastuzumab).

Trastuzumab je također primjenjivan u kombinaciji s paklitakselom ili docetakselom u liječenju bolesnica koje nisu primale kemoterapiju za metastatsku bolest. Bolesnice koje su prethodno primale antraciklinsku adjuvantnu kemoterapiju liječene su paklitakselom (175 mg/m² u trosatnoj infuziji) u kombinaciji s trastuzumabom ili bez njega. U pivotalnom ispitivanju docetaksela (100 mg/m^2 u jednosatnoj infuziji) u kombinaciji s trastuzumabom ili bez njega, 60 % bolesnica prethodno je liječeno antraciklinskom adjuvantnom kemoterapijom. Bolesnice su primale trastuzumab sve do progresije bolesti.

Nije ispitana djelotvornost trastuzumaba u kombinaciji s paklitakselom u bolesnica koje prethodno nisu primile adjuvantnu terapiju antraciklinima. Kombinacija trastuzumaba i docetaksela bila je, međutim, učinkovita bez obzira na to jesu li bolesnice prethodno primale adjuvantnu antraciklinsku terapiju.

Metoda testiranja povećane ekspresije HER2, primijenjena u pivotalnim kliničkim ispitivanjima u svrhu odabira bolesnica pogodnih za monoterapiju trastuzumabom ili liječenje kombinacijom trastuzumaba i paklitaksela, uključivalo je imunohistokemijske metode određivanja HER2 u materijalu uzetom iz tumora dojke pomoću CB11 i 4D5 mišjih monoklonskih protutijela. Tkivo je bilo fiksirano u formalinu ili Bouinovu fiksativu. Navedene analize provedene su u središnjem laboratoriju, a rezultat je procjenjivan ljestvicom od 0 do 3+. Bolesnice s tumorima intenziteta obojenja od 2+ do 3+ uključene su u ispitivanje, a one s 0 do 1+ nisu. Više od 70 % uključenih bolesnica imalo je povećanu ekspresiju razine 3+. Podaci upućuju na to da je povoljan učinak bio izraženiji u bolesnica s većim stupnjem povećane ekspresije HER2 (3+).

Glavna metoda određivanja povećane ekspresije HER2 primijenjena u pivotalnom kliničkom ispitivanju docetaksela u monoterapiji ili kombinaciji s trastuzumabom bila je imunohistokemija. Kod manjeg broja bolesnica korištena je metoda fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH). U tom je ispitivanju 87 % bolesnica bilo IHC3+, a 95 % njih je bilo IHC3+ i/ili FISH pozitivno.

Tjedni ciklusi u liječenju metastatskog raka dojke

Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja monoterapije trastuzumabom ili njegove primjene u kombiniranoj terapiji prikazani su u Tablici 4:

Tablica 4. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja monoterapije i kombinirane terapije

Parametar	Monoterapija	Kombinirana terapija			
	Trastuzumab[1]	**Trastuzumab s paklitakselom[2]**	**Paklitaksel[2]**	**Trastuzumab s docetakselom[3]**	**Docetaksel[3]**
	N=172	**N=68**	**N=77**	**N=92**	**N=94**
Stopa odgovora (95% CI)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Medijan trajanja odgovora (mjeseci) (95% CI)	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)
Medijan TTP (mjeseci) (95% CI)	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)
Medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	16,4 (12,3-np)	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 = vrijeme do progresije; „np“ označava da nije bilo moguće procijeniti ili da još nije dostignuto.

1. Ispitivanje H0649g: IHC3+ podskupina bolesnica
2. Ispitivanje H0648g: IHC3+ podskupina bolesnica
3. Ispitivanje M77001: potpuni skup analiza (bolesnice predviđene za liječenje), rezultati nakon 24 mjeseca

Kombinirano liječenje trastuzumabom i anastrozolom

Trastuzumab je ispitivan u kombinaciji s anastrozolom u prvoj liniji liječenja postmenopauzalnih bolesnica s metastatskim rakom dojke pozitivnim na povećanu ekspresiju HER2 i hormonske receptore (tj. estrogenske (ER) i/ili progesteronske receptore (PR)). Preživljenje bez progresije bolesti udvostručeno je u skupini koja je primala trastuzumab u kombinaciji s anastrozolom u odnosu na skupinu koja je primala samo anastrozol (4,8 mjeseci naspram 2,4 mjeseca). Od ostalih parametara, pri primjeni kombinirane terapije uočeno je poboljšanje ukupne stope odgovora na liječenje (16,5% naspram 6,7%), stope kliničke koristi (42,7% naspram 27,9%), vremena do progresije bolesti (4,8 mjeseci naspram 2,4 mjeseca). Između ispitivanih skupina nije uočena razlika u vremenu potrebnom za postizanje odgovora ni trajanju odgovora. Medijan ukupnog preživljenja produljen je za 4,6 mjeseci u skupini koja je primala kombiniranu terapiju. Razlika nije bila statistički značajna, no više od polovine bolesnica koje su primale samo anastrozol, nakon progresije bolesti počelo je primati terapiju koja je uključivala trastuzumab.

Trotjedni ciklusi u liječenju metastatskog raka dojke

Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja monoterapije i kombinirane terapije trastuzumabom bez kontrolnih skupina prikazani su u Tablici 5:

Tablica 5. Rezultati djelotvornosti iz nekomparativnih ispitivanja monoterapije i kombinirane terapije

Parametar	Monoterapija		Kombinirana terapija	
	Trastuzumab[1]	**Trastuzumab[2]**	**Trastuzumab s paklitaksel[3]**	**Trastuzumab s docetaksel[4]**
	N=105	**N=72**	**N=32**	**N=110**
Stopa odgovora (95 % CI)	24% (15 – 35)	27% (14 – 43)	59% (41 – 76)	73% (63 – 81)
Medijan trajanja odgovora (mjeseci) (raspon)	10,1 (2,8 – 35,6)	7,9 (2,1 – 18,8)	10,5 (1,8 – 21)	13,4 (2,1 – 55,1)
Medijan TTP (mjeseci) (95 %CI)	3,4 (2,8 – 4,1)	7,7 (4,2 – 8,3)	12,2 (6,2 – np)	13,6 (11 – 16)
Medijan preživljenja (mjeseci) (95 %CI)	np	np	np	47,3 (32 – np)

TTP = vrijeme do progresije; "np" označava da nije bilo moguće procijeniti ili da još nije dostignuto.
1. Ispitivanje WO16229: udarna doza 8 mg/kg, zatim 6 mg/kg u trotjednim ciklusima
2. Ispitivanje MO16982: udarna doza 6 mg/kg tjedno kroz 3 tjedna, zatim 6 mg/kg u trotjednim ciklusima
3. Ispitivanje BO15935
4. Ispitivanje MO16419

Mjesta progresije bolesti

Učestalost pojave metastaza u jetri bila je znatno smanjena u bolesnica liječenih kombinacijom trastuzumaba i paklitaksela u usporedbi sa samim paklitakselom (21,8 % naspram 45,7 %; p=0,004). Pojava metastaza u središnjem živčanom sustavu bila je češća u bolesnica liječenih trastuzumabom i paklitakselom u odnosu na one liječene samo paklitakselom (12,6 % naspram 6,5 %; p=0,377).

Rani rak dojke (adjuvantno liječenje)

Rani rak dojke definira se kao primarni invazivni karcinom dojke bez metastaza. U adjuvantnom je liječenju trastuzumab ispitivan u 4 velika multicentrična, randomizirana ispitivanja.

- Ispitivanje BO16348 s ciljem usporedbe skupine liječene trastuzumabom u trotjednim ciklusima tijekom jedne i dvije godine i opservacijske skupine, u bolesnica s HER2 pozitivnim tumorom dojke u ranom stadiju nakon kirurškog zahvata, završene kemoterapije i radioterapije (ako su provedeni). Osim toga, napravljena je usporedba dvogodišnjeg liječenja trastuzumabom naspram jednogodišnjeg liječenja trastuzumabom. Trastuzumab je u pogodnih bolesnica primjenjivan u početnoj udarnoj dozi od 8 mg/kg, a zatim u dozi od 6 mg/kg svaka tri tjedna u trajanju od jedne ili dvije godine.

- Ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831, koja su obuhvaćena zajedničkom analizom, s ciljem istraživanja kliničke koristi kombiniranog liječenja trastuzumabom i paklitakselom nakon kemoterapije doksorubicinom i ciklofosfamidom (AC protokol), a u ispitivanju NCCTG N9831 dodatno je istraživana sekvencijska terapija trastuzumabom nakon AC→P kemoterapije, u bolesnica s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke nakon kirurškog zahvata.

- Ispitivanje BCIRG 006 s ciljem istraživanja kombiniranog liječenja trastuzumabom i docetakselom nakon AC kemoterapije ili u kombinaciji s docetakselom i karboplatinom u bolesnica s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke nakon kirurškog zahvata.

Rani rak dojke u ispitivanju HERA bio je ograničen isključivo na operabilni, primarni, invazivni adenokarcinom dojke, s pozitivnim ili negativnim aksilarnim čvorovima ako je promjer tumora iznosio najmanje 1 cm.

U skupnoj analizi ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831, rani rak dojke je bio ograničen isključivo na žene s operabilnim rakom dojke visokog rizika, definiranim kao HER2 pozitivan s pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima ili HER2 pozitivan s negativnim aksilarnim limfnim čvorovima sa značajkama visokog rizika (veličina tumora > 1 cm i ER negativan ili veličina tumora > 2 cm, bez obzira na hormonski status).

U ispitivanju BCIRG 006 HER2 pozitivni rani rak dojke bio je definiran bilo kao tumor s pozitivnim limfnim čvorovima ili visokorizični tumor s negativnim limfnim čvorovima (pN0) te barem jednim od sljedećih čimbenika: tumor veći od 2 cm, negativni estrogenski i progesteronski receptori, histološki i/ili nuklearni gradus 2 3 ili dob < 35 godina.

Rezultati djelotvornosti dobiveni ispitivanjem BO16348, nakon medijana praćenja od 12 mjeseci* i 8 godina**, sažeti su u Tablici 6:

Tablica 6. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja BO16348

	Medijan praćenja 12 mjeseci*		**Medijan praćenja 8 godina****	
Parametar	**Opservacija** **N=1693**	**Trastuzumab tijekom 1 godine N=1693**	**Opservacija** **N=1697*****	**Trastuzumab tijekom 1 godine N=1702*****
Preživljenje bez bolesti				
- broj bolesnica s događajem	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- broj bolesnica bez događaja	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
P-vrijednost naspram opservacije	<0,0001		<0,0001	
Omjer hazarda naspram opservacije	0,54		0,76	
Preživljenje bez povrata bolesti				
- broj bolesnica s događajem	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- broj bolesnica bez događaja	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
P-vrijednost naspram opservacije	<0,0001		<0,0001	
Omjer hazarda naspram opservacije	0,51		0,73	
Preživljenje bez udaljenih metastaza				
- broj bolesnica s događajem	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- broj bolesnica bez događaja	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
P-vrijednost naspram opservacije	<0,0001		<0,0001	
Omjer hazarda naspram opservacije	0,50		0,76	
Ukupno preživljenje (smrt)				
- broj bolesnica s događajem	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- broj bolesnica bez događaja	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
P-vrijednost naspram opservacije	0,24		0,0005	
Omjer hazarda naspram opservacije	0,75		0,76	

*Jedan od dvaju primarnih ishoda, preživljenje bez simptoma bolesti tijekom jedne godine naspram opservacije, dosegao je prethodno definiranu statističku graničnu vrijednost
**Završna analiza (uključujući prijelaz 52% bolesnika iz opservacijske skupine na trastuzumabu)
***Postoji nesrazmjer u ukupnoj veličini uzorka zbog malog broja bolesnika koji su randomizirani nakon završnog datuma za analizu medijana praćenja od 12 mjeseci

Rezultati djelotvornosti iz privremene analize djelotvornosti nadmašili su prethodno definiranu statističku graničnu vrijednost za usporedbu skupine liječene trastuzumabom tijekom 1 godine naspram opservacija. Nakon medijana praćenja od 12 mjeseci, omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za preživljenje bez simptoma bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS) iznosio je 0,54 (95% CI 0,44; 0,67), što znači da je apsolutno povoljan u smislu dvogodišnjeg preživljenja bez simptoma bolesti s razlikom od 7,6 postotnih bodova (85,8 % naspram 78,2 %) u korist skupine liječene trastuzumabom.

Završna analiza provedena nakon medijana praćenja od 8 godina ukazala je na smanjenje rizika od 24% u skupini liječenoj trastuzumabom tijekom 1 godine u usporedbi sa samo opservacijom (HR=0,76, 95% CI 0,67; 0,86). To ukazuje na apsolutnu povoljnost u smislu 8-godišnjeg preživljenja bez simptoma bolesti s razlikom od 6,4 postotnih bodova u korist skupine liječene 1 godinu trastuzumabom.

U toj završnoj analizi produljenje liječenja trastuzumabom na dvije godine nije pokazalo dodatne korisne učinke u odnosu na jednogodišnje liječenje [omjer hazarda za preživljenje bez simptoma bolesti (DFS HR) u populaciji koju se namjeravalo liječiti (ITT) tijekom 2 godine naspram 1 godine = 0,99 (95% CI: 0,87; 1,13), p-vrijednost =0,90 i omjer hazarda za ukupno preživljenje (OS HR) = 0,98 (0,83; 1,15); p-vrijednost= 0,78]. Stopa asimptomatske disfunkcije srca bila je povećana u skupini liječenoj tijekom 2 godine (8,1% naspram 4,6% u skupini liječenoj tijekom 1 godine). Barem jedan štetan događaj stupnja 3 ili 4 pojavio se u više bolesnika u skupini liječenoj tijekom 2 godine (20,4%)

u usporedbi sa skupinom liječenom tijekom 1 godine (16,3%).

U sklopu ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831 trastuzumab je primjenjivan u kombinaciji s paklitakselom nakon AC kemoterapije.

Doksorubicin i ciklofosfamid su primijenjeni istodobno na sljedeći način:

- brza intravenska injekcija doksorubicina u dozi od 60 mg/m^2, svaka 3 tjedna, u 4 ciklusa.
- intravenski ciklofosfamid u dozi od 600 mg/m^2 kroz 30 minuta, svaka 3 tjedna u 4 ciklusa.

Paklitaksel je u kombinaciji s trastuzumabom primjenjivan na sljedeći način:

- intravenski paklitaksel – 80 mg/m^2 u kontinuiranoj intravenskoj infuziji, jednom tjedno tijekom 12 tjedana

ili

- intravenski paklitaksel – 175 mg/m^2 u kontinuiranoj intravenskoj infuziji svaka 3 tjedna u 4 ciklusa (1. dan svakog ciklusa)

Rezultati djelotvornosti iz skupne analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG 9831 u trenutku konačne analize preživljenja bez bolesti* prikazani su sažeto u Tablici 7. Medijan trajanja praćenja iznosio je 1,8 godina za bolesnice u skupini koja je primila AC→P kemoterapiju i 2,0 godine za bolesnice u skupini koja je primala AC→PH kemoterapiju.

Tablica 7. Sažetak rezultata djelotvornosti iz skupne analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG 9831 u trenutku konačne analize preživljenja bez bolesti*

Parametar	**AC→P (n=1679)**	**AC→PH (n=1672)**	**Omjer hazarda naspram AC→P (95% CI) p-vrijednost**
Preživljenje bez bolesti broj bolesnica s događajem (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001
Pojava udaljenih metastaza broj bolesnica s događajem	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p<0,0001
Smrt (događaj ukupnog preživljenja) broj bolesnica s događajem	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p=0,014**

A: doksorubicin, C: ciklofosfamid, P: paklitaksel, H: trastuzumab
* Uz medijan trajanja praćenja od 1,8 godina za bolesnice u skupini koja je primala AC→P kemoterapiju i 2,0 godine za bolesnice u skupini koja je primala AC→PH kemoterapiju
** p-vrijednost za ukupno preživljenje nije nadmašila prethodno definiranu statističku graničnu vrijednost za usporedbu AC→PH kemoterapije naspram AC→P kemoterapije

Za primarnu mjeru ishoda, preživljenje bez bolesti, dodavanje trastuzumaba kemoterapiji paklitakselom rezultiralo je smanjenjem rizika od ponovne pojave bolesti za 52 %. Omjer hazarda apsolutno je povoljan u smislu trogodišnjeg preživljenja bez bolesti s razlikom od 11,8 postotnih bodova (87,2 % naspram 75,4 %) u korist skupine liječene AC→PH kemoterapijom (trastuzumabom).

U vrijeme kontrole sigurnosti primjene nakon medijana praćenja od 3,5-3,8 godina, analiza preživljenja bez bolesti ponovno je potvrdila značajnu korist prikazanu u konačnoj analizi preživljenja bez bolesti. Unatoč prijelazu na liječenje trastuzumabom u kontrolnoj skupini, dodavanje trastuzumaba kemoterapiji paklitakselom rezultiralo je smanjenjem rizika od ponovne pojave bolesti za 52 %. Dodavanje trastuzumaba kemoterapiji paklitakselom rezultiralo je i smanjenjem rizika od smrti za 37 %.

Unaprijed planirana konačna analiza ukupnog preživljenja iz skupne analize ispitivanja NSABP B-31 i

NCCTG N9831 provedena je nakon 707 smrtnih slučajeva (medijan praćenja od 8,3 godine u skupini koja je primala AC→PH kemoterapiju). Liječenje AC→PH kemoterapijom dovelo je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja u usporedbi s liječenjem AC→P kemoterapijom (stratificirani omjer hazarda = 0,64; 95% CI [0,55; 0,74]; log-rang p-vrijednost < 0,0001). Procijenjena stopa preživljenja nakon 8 godina iznosila je 86,9% u skupini liječenoj AC→PH kemoterapijom te 79,4% u skupini koja je primala AC→P kemoterapiju, što ukazuje na apsolutnu korist od 7,4% (95% CI 4,9%; 10,0%).

Konačni rezultati ukupnog preživljenja iz skupne analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831 sažeto su prikazani u Tablici 8 u nastavku:

Tablica 8. Konačna analiza ukupnog preživljenja iz skupne analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831

Parametar	**AC→P (N=2032)**	**AC→PH (N=2031)**	**p-vrijednost naspram AC→P**	**Omjer hazarda naspram AC→P (95% CI)**
Smrt (događaj ukupnog preživljenja): broj bolesnica s događajem (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doksorubicin; C: ciklofosfamid; P: paklitaksel; H: trastuzumab

Analiza preživljenja bez bolesti je također provedena prilikom konačne analize ukupnog preživljenja iz skupne analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831. Nadopunjeni rezultati analize preživljenja bez bolesti (stratificirani omjer hazarda = 0,61; 95% CI [0,54; 0,69]) pokazuju sličnu korist za preživljenje bez bolesti kao i konačna primarna analiza preživljenja bez bolesti, unatoč prijelazu 24,8% bolesnika iz skupine liječene AC→P kemoterapijom u skupinu koja je primala trastuzumab. Nakon 8 godina, procijenjena stopa preživljenja bez bolesti iznosila je 77,2% (95% CI: 75,4; 79,1) u skupini liječenoj AC→PH kemoterapijom, što ukazuje na apsolutnu korist od 11,8% u usporedbi s liječenjem AC→P kemoterapijom.

U sklopu ispitivanja BCIRG 006 trastuzumab je primjenjivan u kombinaciji s docetakselom nakon AC kemoterapije (AC→DH) ili u kombinaciji s docetakselom i karboplatinom (DCarbH).

Docetaksel je primjenjivan na sljedeći način:

- intravenski docetaksel – 100 mg/m^2 u intravenskoj infuziji tijekom 1 sata, svaka 3 tjedna u 4 ciklusa (2. dan 1. ciklusa docetaksela, a potom 1. dan svakog sljedećeg ciklusa)

ili

- intravenski docetaksel – 75 mg/m^2 u intravenskoj infuziji tijekom 1 sata, svaka 3 tjedna u 6 ciklusa (2. dan 1. ciklusa, a potom 1. dan svakog sljedećeg ciklusa)

nakon čega je slijedio:

- karboplatin – s ciljnom AUC 6 mg/mL/min, primijenjen u intravenskoj infuziji tijekom 30-60 minuta, svaka 3 tjedna, ukupno 6 ciklusa.

Trastuzumab je primjenjivan tjedno uz kemoterapiju i svaka 3 tjedna nakon toga, ukupno 52 tjedna.

Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja BCIRG 006 sažeto su prikazani u Tablicama 9 i 10. Medijan praćenja iznosio je 2,9 godina u AC→D skupini i 3,0 godine u skupinama AC→DH i DcarbH.

Tablica 9. Pregled analize djelotvornosti u ispitivanju BCIRG 006; AC→D naspram AC→DH

Parametar	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Omjer hazarda naspram AC→D (95% CI) p-vrijednost
Preživljenje bez bolesti Broj bolesnica s događajem	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001
Pojava udaljenih metastaza Broj bolesnica s događajem	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p<0,0001
Smrt (događaj ukupnog preživljenja) Broj bolesnica s događajem	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p=0,0024

AC→D = doksorubicin i ciklofosfamid nakon kojih slijedi docetaksel; AC→DH = doksorubicin i ciklofosfamid nakon kojih slijede docetaksel i trastuzumab; CI = interval pouzdanosti

Tablica 10. Pregled analize djelotvornosti u ispitivanju BCIRG 006; AC→D naspram DcarbH

Parametar	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Omjer hazarda naspram AC→D (95% CI) p-vrijednost
Preživljenje bez bolesti Broj bolesnica s događajem	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Pojava udaljenih metastaza Broj bolesnica s događajem	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p=0,0008
Smrt (događaj ukupnog preživljenja) Broj bolesnica s događajem	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p=0,0182

AC→D = doksorubicin i ciklofosfamid nakon kojih slijedi docetaksel; DCarbH = docetaksel, karboplatin i trastuzumab; CI = interval pouzdanosti

Za primarnu mjeru ishoda ispitivanja BCIRG 006, preživljenje bez bolesti, omjer hazarda apsolutno je povoljan u smislu trogodišnjeg preživljenja bez bolesti s razlikom od 5,8 postotnih bodova (86,7 % naspram 80,9 %) u korist AC→DH skupine (trastuzumab) i 4,6 postotnih bodova (85,5 % naspram na 80,9 %) u korist DCarbH skupine (trastuzumab) u usporedbi s AC→D skupinom.

U ispitivanju BCIRG 006 je 213/1075 bolesnica u skupini DCarbH (TCH), 221/1074 bolesnica u skupini AC→DH (AC→TH) i 217/1073 bolesnica u skupini AC→D (AC→T) imalo Karnofsky status ≤90 (bilo 80 ili 90). Nije primijećena prednost u pogledu preživljenja bez bolesti u toj podskupini bolesnica (omjer hazarda = 1,16; 95% CI [0,73; 1,83] za skupinu DCarbH (TCH), naspram AC→D (AC→T); omjer hazarda od 0,97; 95% CI [0,60; 1,55] za AC→DH (AC→TH) naspram AC→D.

Dodatno je provedena post-hoc eksplorativna analiza podataka dobivenih iz skupne analize kliničkih ispitivanja NSABP B-31/NCCTG N9831* i BCIRG006, koja uključuje preživljenje bez bolesti i simptomatske srčane događaje. Rezultati su sažeto prikazani u Tablici 11:

Tablica 11. Rezultati post-hoc eksplorativne analize podataka dobivenih iz skupne analize kliničkih ispitivanja NSABP B-31/NCCTG N9831* i BCIRG006, koja uključuje događaje preživljenja bez simptoma bolesti i simptomatske srčane događaje

Parametar	**AC→PH (naspram AC→P) (NSABP B-31 i NCCTG N9831)***	**AC→DH (naspram AC→D) BCIRG006**	**DCarbH (naspram AC→D) (BCIRG 006)**
Primarna analiza djelotvornosti Omjeri hazarda za preživljenje bez bolesti (95% CI) p-vrijednost	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
Analiza djelotvornosti tijekom dugoročnog praćenja** Omjeri hazarda za preživljenje bez bolesti (95% CI) p-vrijednost	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 eksplorativna analiza s preživljenjem bez bolesti i simptomatskim srčanim događajima Dugoročno praćenje** Omjeri hazarda (95% CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doksorubicin, C: ciklofosfamid, P: paklitaksel, D: docetaksel, Carb: karboplatin, H: trastuzumab
CI = interval pouzdanosti
*U trenutku konačne analize preživljenja bez bolesti. Medijan trajanja praćenja iznosio je 1,8 godina u skupini koja je primala AC→P kemoterapiju i 2,0 godine u skupini koja je primala AC→PH kemoterapiju
**Medijan trajanja dugoročnog praćenja za klinička ispitivanja obuhvaćena zajedničkom analizom iznosio je 8,3 godine (raspon: 0,1 do 12,1) u skupini koja je primala AC→PH kemoterapiju te 7,9 godina (raspon: 0,0 do 12,2) u skupini koja je primala AC→P kemoterapiju; medijan trajanja dugoročnog praćenja za ispitivanje BCIRG 006 iznosio je 10,3 godine i u skupini koja je primala AC→D (raspon: 0,0 do 12,6) i u onoj koja je primala DCarbH kemoterapiju (raspon: 0,0 do 13,1), dok je u skupini koja je primala AC→DH kemoterapiju iznosio 10,4 godine (raspon: 0,0 – 12,7)

Rani rak dojke (neoadjuvantno-adjuvantno liječenje)

Za sada nema rezultata usporedbe djelotvornosti trastuzumaba davanog s kemoterapijom kao adjuvantno liječenje i kao neoadjuvantno/adjuvantno liječenje.

U sklopu neoadjuvantnog-adjuvantnog liječenja, multicentrično, randomizirano ispitivanje MO16432 osmišljeno je kako bi se ispitala klinička djelotvornost istodobne primjene trastuzumaba s neoadjuvantnom kemoterapijom, koja je uključivala i antraciklin i taksan, nakon čega je slijedilo adjuvantno liječenje trastuzumabom do ukupno 1 godine liječenja. U ispitivanje su uključivane bolesnice s novo-dijagnosticiranim, lokalno uznapredovalim rakom dojke (stadija III) ili upalnim ranim rakom dojke. Bolesnice s HER2+ tumorima randomizirane su da primaju bilo neoadjuvantnu kemoterapiju istodobno s neoadjuvantnim-adjuvantnim trastuzumabom ili samo neoadjuvantnu kemoterapiju.

U ispitivanju MO16432, trastuzumab (udarna doza od 8 mg/kg, zatim doza održavanja od 6 mg/kg svaka 3 tjedna) je davan istodobno s 10 ciklusa neoadjuvantne kemoterapije

kako slijedi:

- doksorubicin 60 mg/m^2 i paklitaksel 150 mg/m^2, svaka 3 tjedna u 3 ciklusa,

a zatim

- paklitaksel 175 mg/m^2, svaka 3 tjedna u 4 ciklusa,

a zatim

- CMF 1. i 8. dana svaka 4 tjedna u 3 ciklusa

a zatim nakon kirurškog zahvata

- dodatni ciklusi adjuvantnog trastuzumaba (do dovršetka 1 godine liječenja)

Podaci o djelotvornosti liječenja iz ispitivanja MO16432 sažeto su prikazani u Tablici 12. Medijan trajanja praćenja u skupini koja je primala trastuzumab iznosio je 3,8 godina.

Tablica 12. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MO16432

Parametar	**Kemoterapija + trastuzumab (n=115)**	**Samo kemoterapija (n=116)**	
Preživljenje bez događaja Broj bolesnica s događajem	46	59	Omjer hazarda (95% CI) 0,65 (0,44; 0,96) p=0,0275
Ukupan potpuni patološki odgovor* (95% CI)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p=0,0014
Ukupno preživljenje Broj bolesnica s događajem	22	33	Omjer hazarda (95% CI) 0,59 (0,35; 1,02) p=0,0555

* definiran kao izostanak invazivnoga raka i u dojci i u aksilarnim čvorovima

Za skupinu koja je primala trastuzumab procijenjena je apsolutna korist od 13 postotnih bodova za stopu trogodišnjeg preživljenja bez događaja (65 % naspram 52 %).

Metastatski rak želuca

U randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze III ToGA (BO18255), liječenje trastuzumabom u kombinaciji s kemoterapijom uspoređivano je s liječenjem samo kemoterapijom.

Kemoterapija je primjenjivana na sljedeći način:

- kapecitabin – 1000 mg/m² peroralno, dvaput dnevno, tijekom 14 dana svaka 3 tjedna u 6 ciklusa (od večeri 1. dana do jutra 15. dana svakog ciklusa)

ili

- intravenski 5-fluorouracil – 800 mg/m²/dnevno u kontinuiranoj intravenskoj infuziji tijekom 5 dana, svaka 3 tjedna u 6 ciklusa (od 1. do 5. dana svakog ciklusa)

Bilo koja od navedenih terapija primjenjivana je uz:

- cisplatin - 80 mg/m^2 svaka 3 tjedna u 6 ciklusa, 1. dan svakog ciklusa.

Rezultati djelotvornosti dobiveni ispitivanjem BO18225 sažeti su u Tablici 13:

Tablica 13. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja BO18225

Parametar	FP N=290	FP + H N=294	HR (95% CI)	p-vrijednost
Ukupno preživljenje, medijan u mjesecima	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Preživljenje bez napredovanja bolesti, medijan u mjesecima	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Vrijeme do progresije bolesti, medijan u mjesecima	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Stopa ukupnog odgovora na liječenje, %	34,5%	47,3%	1,70[a] (1,22-2,38)	0,0017
Trajanje odgovora, medijan u mjesecima	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	<0,0001

FP + H: fluoropirimidin/cisplatin + trastuzumab
FP: fluoropirimidin/cisplatin
a: Omjer izgleda

U ispitivanje su uključeni bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni zbog HER2-pozitivnog inoperabilnog lokalno uznapredovalog ili rekurentnog i/ili metastatskog adenokarcinoma želuca ili gastroezofagealnog spoja nepogodnog za kurativno liječenje. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je ukupno preživljenje, utvrđeno kao vrijeme od dana randomizacije do dana smrti zbog bilo kojeg uzroka. U vrijeme analize umrlo je 349 od ukupnog broja randomiziranih bolesnika: 182 bolesnika (62,8%) u kontrolnoj skupini i 167 bolesnika (56,8%) u ispitivanoj skupini. Većina smrtnih slučajeva bila je posljedica komplikacija postojećeg tumora.

Rezultati post hoc analiza podskupina pokazuju da su pozitivni učinci liječenja ograničeni na tumore s višim razinama HER2 proteina (IHC 2+/FISH+ ili IHC 3+). Medijan ukupnog preživljenja u skupini s visokom ekspresijom HER2 koja nije primala trastuzumab iznosio je 11,8 mjeseci u usporedbi sa 16 mjeseci u skupini koja je primala trastuzumab, omjer hazarda (HR) 0,65 (95% CI 0,51-0,83). Medijan preživljenja bez napredovanja bolesti iznosio je 5,5 mjeseci u skupini koja nije primala trastuzumab u usporedbi sa 7,6 mjeseci u skupini koja je primala trastuzumab, HR 0,64 (95% CI 0,51-0,79). HR za ukupno preživljenje je bio 0,75 (95% CI 0,51-1,11) u skupini IHC 2+/FISH+ i 0,58 (95% CI 0,41-0,81) u skupini IHC 3+/FISH+.

U eksplorativnoj analizi podskupina provedenoj u ispitivanju ToGA (BO18255) nije bilo vidljive koristi u ukupnom preživljenju od uključivanja trastuzumaba u terapiju bolesnika s ECOG 2 statusom na početku liječenja [HR 0,96 (95 % CI 0,51-1,79)], kod bolesnika s nemjerljivom [HR 1,78 (95 % CI 0,87-3,66)] i lokalno uznapredovalom bolešću [HR 1,20 (95 % CI 0,29-4,97)].

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja trastuzumaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak dojke i želuca (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika trastuzumaba ocjenjivala se u analizi populacijskog farmakokinetičkog modela, u kojoj su se koristili objedinjeni podaci prikupljeni u 1582 ispitanika, uključujući bolesnike s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojke, ranim rakom dojke, uznapredovalim rakom želuca ili drugim vrstama tumora te zdrave dobrovoljce koji su primali intravensku formulaciju trastuzumaba u 18 ispitivanja faze I, II i III. Model s dva odjeljka te paralelnom linearnom i nelinearnom eliminacijom iz središnjeg odjeljka opisivao je profil koncentracije trastuzumaba kroz vrijeme. Zbog nelinearne eliminacije, ukupan se klirens povećavao sa smanjenjem koncentracije. Stoga se ne može izdvojiti konstantna vrijednost poluvijeka trastuzumaba. Poluvijek ($t_{1/2}$) se smanjuje s padom koncentracija

unutar jednog intervala doziranja (vidjeti Tablicu 16). Bolesnici s metastatskim rakom dojke i ranim rakom dojke imali su slične farmakokinetičke parametre (npr. klirens, volumen središnjeg odjeljka [V_c]) i razine izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže (C_{min}, C_{max} i AUC) predviđene za tu populaciju. Linearni klirens iznosio je 0,136 L/dan za metastatski rak dojke, 0,112 L/dan za rani rak dojke i 0,176 L/dan za uznapredovali rak želuca. Vrijednosti parametara nelinearne eliminacije bile su 8,81 mg/dan za maksimalnu brzinu eliminacije (V_{max}) i 8,92 µg/mL za Michaelis-Mentenovu konstantu (K_m) u bolesnika s metastatskim rakom dojke, ranim rakom dojke i uznapredovalim rakom želuca. Volumen središnjeg odjeljka iznosio je 2,62 L u bolesnika s metastatskim rakom dojke i ranim rakom dojke te 3,63 L u bolesnika s uznapredovalim rakom želuca. U konačnom populacijskom farmakokinetičkom modelu, kao statistički značajne kovarijante koje utječu na izloženost trastuzumabu su, uz primarnu vrstu tumora, identificirane i tjelesna težina te razina aspartat aminotransferaze i albumina u serumu. Međutim, veličina učinka tih kovarijanti na izloženost trastuzumabu upućuje na to da nije vjerojatno da bi te kovarijante klinički značajno utjecale na koncentracije trastuzumaba.

Vrijednosti farmakokinetičke izloženosti predviđene za populaciju (medijan i 5. do 95. percentil) i vrijednosti farmakokinetičkih parametara pri klinički značajnim koncentracijama (C_{max} i C_{min}) za bolesnike s metastatskim rakom dojke, ranim rakom dojke i uznapredovalim rakom želuca koji se liječe odobrenim režimima doziranja jedanput na tjedan i jedanput svaka 3 tjedna prikazane su u nastavku, u Tablici 14 (1. ciklus), Tablici 15 (stanje dinamičke ravnoteže) i Tablici 16 (farmakokinetički parametri).

Tablica 14. Vrijednosti farmakokinetičke izloženosti predviđene za populaciju u 1. ciklusu (medijan i 5. do 95. percentil) uz režime doziranja intravenske formulacije trastuzumaba u bolesnika s metastatskim rakom dojke, ranim rakom dojke i uznapredovalim rakom želuca

Režim	**Vrsta primarnog tumora**	**N**	**C_{min} (µg/mL)**	**C_{max} (µg/mL)**	**$AUC_{0-21\ dan}$ (µg.dan/mL)**
8 mg/kg + 6 mg/kg jedanput svaka 3 tjedna	Metastatski rak dojke	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	Rani rak dojke	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 277)	1390 (1039 - 1895)
	Uznapredovali rak želuca	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg jedanput na tjedan	Metastatski rak dojke	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 - 1584)
	Rani rak dojke	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Tablica 15. Vrijednosti farmakokinetičke izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže predviđene za populaciju (medijan i 5. do 95. percentil) uz režime doziranja intravenske formulacije trastuzumaba u bolesnika s metastatskim rakom dojke, ranim rakom dojke i uznapredovalim rakom želuca

Režim	**Vrsta primarnog tumora**	**N**	**$C_{min,ss}$* (µg/mL)**	**$C_{max,ss}$** (µg/mL)**	**$AUC_{ss,\ 0-21\ dan}$ (µg.dan/mL)**	**Vrijeme do stanja dinamičke ravnoteže*** (tjedni)**
8 mg/kg + 6 mg/kg jedanput svaka 3 tjedna	Metastatski rak dojke	805	44.2 (1.8 - 85.4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	Rani rak dojke	390	53.8 (28.7 - 85.8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	Uznapredovali rak želuca	274	32.9 (6.1 - 88.9)	131 (72.5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9

Režim	Vrsta primarnog tumora	N	$C_{min,ss}$* (µg/mL)	$C_{max,ss}$** (µg/mL)	$AUC_{ss,\ 0\text{-}21\ dan}$ (µg.dan/mL)	Vrijeme do stanja dinamičke ravnoteže*** (tjedni)
4 mg/kg + 2 mg/kg jedanput na tjedan	Metastatski rak dojke	805	63.1 (11.7 - 107)	107 (54.2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	Rani rak dojke	390	72.6 (46 - 109)	115 (82.6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	14

*$C_{min,ss}$ – C_{min} u stanju dinamičke ravnoteže
**$C_{max,ss}$ = C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže
*** Vrijeme do postizanja 90% stanja dinamičke ravnoteže

Tablica 16. Vrijednosti farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže predviđene za populaciju uz režime doziranja intravenske formulacije trastuzumaba u bolesnika s metastatskim rakom dojke, ranim rakom dojke i uznapredovalim rakom želuca

Režim	Vrsta primarnog tumora	N	Raspon ukupnog klirensa od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (L/dan)	Raspon $t_{1/2}$ od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (dan)
8 mg/kg + 6 mg/kg jedanput svaka 3 tjedna	Metastatski rak dojke	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	Rani rak dojke	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	Uznapredovali rak želuca	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg jedanput na tjedan	Metastatski rak dojke	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	Rani rak dojke	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Ispiranje trastuzumaba

Razdoblje ispiranja trastuzumaba ocijenjeno je nakon intravenske primjene lijeka jedanput na tjedan ili jedanput svaka 3 tjedna uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modela. Rezultati tih simulacija pokazuju da će najmanje 95% bolesnika postići koncentracije <1 µg/mL (približno 3% vrijednosti $C_{min,ss}$ predviđene za populaciju ili ispiranje od približno 97%) do 7. mjeseca.

Odcijepljeni HER2-ECD u cirkulaciji

Eksploracijske analize kovarijanti na temelju podataka prikupljenih samo u jednoj podskupini bolesnika pokazali su da su bolesnici s višom razinom odcjepljivanja HER2-ECD-a imali brži nelinearni klirens (niži K_m) (P<0,001). Postojala je korelacija između odcijepljenog antigena i razina SGOT-a/AST-a; dio utjecaja odcijepljenog antigena na klirens možda bi se mogao objasniti razinama SGOT-a/AST-a.

Opažene razine odcijepljenog HER2-ECD-a na početku liječenja bolesnika s metastatskim rakom želuca bile su usporedive s onima u bolesnika s metastatskim rakom dojke i ranim rakom dojke, a vidljivi utjecaj na klirens trastuzumaba nije opažen.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nije bilo dokaza akutne toksičnosti niti toksičnosti povezane s višekratnim dozama u ispitivanjima trajanja do 6 mjeseci, kao ni dokaza reprodukcijske toksičnosti u teratološkim ispitivanjima, ispitivanjima ženske plodnosti ili ispitivanjima kasne gestacijske toksičnosti/prolaza kroz placentu. Tuznue nije genotoksičan. Ispitivanja trehaloze, glavne pomoćne tvari u sastavu lijeka, nisu pokazala toksičan učinak.

Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama s ciljem utvrđivanja kancerogenog potencijala

lijeka Tuznue ili njegovih učinaka na plodnost muškaraca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Histidinklorid hidrat
Histidin
α, α-trehaloza dihidrat
Polisorbat 20 (E432)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati ni razrjeđivati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Za razrjeđivanje ne koristite otopine glukoze jer izazivaju taloženje proteina.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

6 godine (150 mg)
4 godine (420 mg)

Nakon aseptičke rekonstitucije i razrjeđivanja:

Nakon aseptičke rekonstitucije sa sterilnom vodom za injekcije rekonstituirana otopina je fizički i kemijski stabilna 48 sati na temperaturi 2 – 8 °C. Neupotrebljeni ostatak rekonstituirane otopine potrebno je zbrinuti.

Nakon aseptičkog razrjeđivanja u polipropilenskoj vrećici koja sadrži otopinu 9 mg/mL (0,9%) natrijevog klorida za injekciju, kemijska i fizička stabilnost lijeka Tuznue dokazana je 24 sata na temperaturama ispod 30 °C.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituiranu otopinu i infuzijsku otopinu lijeka Tuznue potrebno je odmah primijeniti. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe postaju odgovornost korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako su rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Rekonstituirana otopina ne smije se zamrzavati.

Uvjete čuvanja rekonstituiranog i razrijeđenog lijeka vidjeti u dijelovima 6.3 i 6.6.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tuznue 150 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Staklena bočica od 20 mL (bezbojno staklo tipa I) s butilnim gumenim čepom koja sadrži 150 mg trastuzumaba.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

Tuznue 420 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Staklena bočica od 50 mL (bezbojno staklo tipa I) s butilnim gumenim čepom koja sadrži 420 mg trastuzumaba.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Tuznue dolazi u sterilnim, bez konzervansa, nepirogenim bočicama za jednokratnu primjenu.

Trebaju se upotrijebiti prikladne aseptičke tehnike za postupke rekonstitucije i razrjeđivanja. Mora se paziti da bi se osigurala sterilnost pripremljenih otopina. Obzirom da lijek ne sadrži nikakve antimikrobne konzervanse ili bakteriostatske tvari, mora se primijeniti aseptička tehnika.

Aseptička priprema, rukovanje i čuvanje:

Aseptički uvjeti se moraju osigurati prilikom pripreme infuzije. Priprema mora biti:

- Pripremu mora provesti kvalificirano zdravstveno osoblje u skladu s pravilima dobre prakse, osobito onima koja se odnose na aseptičku pripremu lijekova za parenteralnu primjenu.
- Priprema se mora provesti u komori s laminarnim protokom ili mikrobiološkom zaštitnom kabinetu, uz standardne mjere opreza za sigurno rukovanje lijekovima za intravensku primjenu.
- Pripremljena otopina za intravensku infuziju mora se čuvati na odgovarajući način, kako bi se osiguralo održavanje aseptičkih uvjeta.

Tijekom rekonstitucije, lijekom Tuznue treba rukovati oprezno. Stvaranje prevelike pjene tijekom rekonstitucije ili protresanje rekonstituirane otopine može uzrokovati poteškoće s izvlačenjem odgovarajuće količine lijeka Tuznue iz bočice.

Rekonstituirana otopina se ne smije zamrzavati.

Tuznue 150 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Sadržaj jedne bočice lijeka Tuznue rekonstituira se sa 7,2 mL sterilne vode za injekcije (nije priložena u pakiranju). Uporabu drugih otapala za rekonstituciju potrebno je izbjegavati. Time se dobiva 7,4 mL otopine za jednokratnu primjenu, koja sadrži približno 21 mg/mL trastuzumaba, s pH vrijednošću od približno 6,0. Višak volumena od 4 % jamči da se naznačena doza od 150 mg može izvući iz svake bočice.

Tuznue 420 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Sadržaj jedne bočice lijeka Tuznue rekonstituira se sa 20 mL sterilne vode za injekcije (nije priložena u pakiranju). Uporabu drugih otapala za rekonstituciju potrebno je izbjegavati. Time se dobiva 21 mL otopine za jednokratnu primjenu, koja sadrži približno 21 mg/mL trastuzumaba, s pH vrijednošću od približno 6,0. Višak volumena od 4,8 % jamči da se naznačena doza od 420 mg može izvući iz svake bočice.

Tuznue bočica		Volumen sterilne vode za injekcije		Konačna koncentracija
Bočica od 150 mg	+	7,2 mL	=	21 mg/mL
Bočica od 420 mg	+	20 mL	=	21 mg/mL

Upute za aseptičku rekonstituciju:

1) Sterilnom štrcaljkom polagano ubrizgajte odgovarajući volumen (kao što je gore navedeno) sterilne vode za injekcije (nije priložena u pakiranju) u bočicu koja sadrži liofilizirani lijek

Tuznue, usmjeravajući mlaz u liofilizirani kolačić.
2) Bočicu nježno zaokrećite kako bi se pospješila rekonstitucija. NE TRESITE BOČICU!

Nakon rekonstitucije, pripravak se može lagano zapjeniti. Ostavite bočicu da odstoji približno 5 minuta. Rekonstituirani Tuznue je bezbojna do blijedožuta prozirna otopina bez vidljivih čestica.

Upute za aseptičko razrjeđivanje rekonstituirane otopine

Odredite potrebni volumen otopine:

- za udarnu dozu trastuzumaba od 4 mg/kg tjelesne težine ili tjedne doze održavanja od 2 mg/kg tjelesne težine na sljedeći način:

$$\textbf{Volumen}\ (\text{mL}) = \frac{\textbf{Tjelesna težina}\ (\text{kg}) \times \textbf{doza}\ (\textbf{4}\ \text{mg/kg udarna doza ili}\ \textbf{2}\ \text{mg/kg doze održavanja})}{\textbf{21}\ (\text{mg/mL, koncentracija rekonstituirane otopine})}$$

- za udarnu dozu trastuzumaba od 8 mg/kg tjelesne težine ili daljnje trotjedne doze održavanja od 6 mg/kg tjelesne težine na sljedeći način:

$$\textbf{Volumen}\ (\text{mL}) = \frac{\textbf{Tjelesna težina}\ (\text{kg}) \times \textbf{doza}\ (\textbf{8}\ \text{mg/kg udarna doza ili}\ \textbf{6}\ \text{mg/kg doze održavanja})}{\textbf{21}\ (\text{mg/mL, koncentracija rekonstituirane otopine})}$$

Odgovarajuću količinu otopine potrebno je izvući iz bočice sterilnom iglom i štrcaljkom i dodati u infuzijsku vrećicu koja sadrži 250 mL otopine 9 mg/mL (0,9 %-tnog) natrijevog klorida. Ne smiju se koristiti otopine koje sadrže glukozu (vidjeti dio 6.2). Vrećicu treba lagano okretati kako bi se otopina izmiješala bez stvaranja pjene.

Prije primjene, parenteralne lijekove treba pregledati zbog mogućih zaostalih čestica ili promjene boje.

Nisu primijećene inkompatibilnosti između lijeka Tuznue i polipropilenskih vrećica.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpensesteenweg 449
3090 Overijse, Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tuznue 150 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

EU/1/24/1864/001

Tuznue 420 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

EU/1/24/1864/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom RMP-u, koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;

- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tuznue 150 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
trastuzumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 150 mg trastuzumaba. Nakon rekonstitucije 1 mL koncentrata sadrži 21 mg trastuzumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i: histidinklorid hidrat, histidin, α,α-trehalozu dihidrat, polisorbat 20.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpensesteenweg 449
3090 Overijse, Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1864/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tuznue 150 mg prašak za koncentrat
trastuzumab
Samo za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tuznue 420 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
trastuzumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 420 mg trastuzumaba. Nakon rekonstitucije 1 mL koncentrata sadrži 21 mg trastuzumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i: histidinklorid hidrat, histidin, α,α-trehalozu dihidrat, polisorbat 20.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpensesteenweg 449
3090 Overijse, Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1864/002

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tuznue 420 mg prašak za koncentrat
trastuzumab
Samo za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tuznue 150 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Tuznue 420 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
trastuzumab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Tuznue i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Tuznue
3. Kako ćete primati Tuznue
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tuznue
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tuznue i za što se koristi

Tuznue sadrži djelatnu tvar trastuzumab, koji je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela se vežu za specifične proteine ili antigene. Trastuzumab je dizajniran za selektivno vezanje na antigen koji se zove receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2). HER2 se u velikim količinama nalazi na površini nekih stanica raka te stimulira njihov rast. Kada se Tuznue veže na HER2, zaustavlja rast tih stanica i uzrokuje njihovo odumiranje.

Vaš liječnik Vam može propisati Tuznue za liječenje raka dojke i želuca ako:

- bolujete od ranog raka dojke s visokom razinom proteina koji se zove HER2.
- bolujete od metastatskog raka dojke (tumora dojke koji se proširio izvan dojke) s visokom razinom proteina HER2. Tuznue može biti propisan u kombinaciji s kemoterapijskim lijekovima paklitakselom ili docetakselom u prvoj liniji liječenja metastatskog raka dojke ili može biti propisan sam ako su se drugi oblici liječenja pokazali neuspješnima. Također se primjenjuje u kombinaciji s lijekovima koji se zovu inhibitori aromataze u liječenju bolesnika s visokom razinom proteina HER2 i metastatskim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore (rakom dojke kojeg spolni hormoni potiču na rast).
- bolujete od metastatskog raka želuca s visokom razinom proteina HER2, u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka, kapecitabinom ili 5-fluorouracilom i cisplatinom.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Tuznue

Nemojte primati Tuznue

- ako ste alergični na trastuzumab, mišje proteine ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u

dijelu 6).
- ako zbog raka imate ozbiljnih poteškoća s disanjem u mirovanju ili Vam je potrebno liječenje kisikom.

Upozorenja i mjere opreza

Liječnik će pomno nadzirati Vašu terapiju.

Kontrole rada srca

Liječenje lijekom Tuznue samim ili u kombinaciji s taksanom može utjecati na srce, osobito ako ste nekada već uzimali antracikline (taksani i antraciklini su dvije vrste lijekova koji se koriste za liječenje raka). Učinci mogu biti umjereni do teški te mogu dovesti do smrti. Stoga će se srčana funkcija kontrolirati prije, tijekom (svaka tri mjeseca) i nakon (najviše dvije do pet godina) liječenja lijekom Tuznue. Ako se pojave znakovi zatajenja srca (srce nedostatno pumpa krv), možda ćete srčanu funkciju kontrolirati češće (svakih šest do osam tjedana), a možda ćete primati terapiju za zatajenje srca ili ćete morati prekinuti liječenje lijekom Tuznue.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Tuznue:

- Ako ste imali zatajenje srca, bolest srčanih arterija, bolest srčanih zalistaka (šum na srcu), visok krvni tlak, ako ste uzimali lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka ili trenutno uzimate lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka.
- Ako ste ikada primali ili trenutno primate lijek koji se zove doksorubicin ili epirubicin (lijekovi za liječenje raka). Ti lijekovi (ili neki drugi antraciklini) mogu oštetiti srčani mišić i povećati rizik od srčanih problema pri primjeni lijeka Tuznue.
- Ako imate nedostatak zraka, osobito ako trenutno primate taksan. Tuznue može izazvati poteškoće u disanju, osobito prilikom prve primjene. Problemi mogu biti još ozbiljniji ako već imate osjećaj nedostatka zraka. Vrlo rijetko su bolesnici koji su i prije liječenja imali znatne poteškoće s disanjem preminuli nakon primjene lijeka Tuznue.
- Ako ste nekada primali bilo koju drugu terapiju za rak.

Ako primate Tuznue u kombinaciji s nekim drugim lijekom za liječenje raka, poput paklitaksela, docetaksela, inhibitora aromataze, kapecitabina, 5-fluorouracila ili cisplatina, pročitajte uputu o lijeku i za te lijekove.

Djeca i adolescenti

Tuznue se ne preporučuje osobama mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Tuznue

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Da bi se Tuznue uklonio iz tijela, potrebno je i do 7 mjeseci. Ako započnete uzimanje bilo kojeg novog lijeka tijekom razdoblja od 7 mjeseci nakon prestanka terapije lijekom Tuznue, recite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri da ste primali Tuznue.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovaj lijek.
- Tijekom liječenja lijekom Tuznue i u razdoblju od najmanje 7 mjeseci nakon završetka liječenja potrebno je koristiti učinkovitu kontracepciju.
- Liječnik će Vam objasniti rizike i koristi primjene lijeka Tuznue tijekom trudnoće. U rijetkim je slučajevima u trudnica koje primaju trastuzumab primijećeno smanjenje količine (amnijske)

tekućine koja okružuje bebu u razvoju unutar maternice. Ovo stanje može naškoditi Vašoj bebi u maternici i povezuje se sa smrću ploda uslijed nepotpunog razvoja pluća.

Nemojte dojiti dijete za vrijeme terapije lijekom Tuznue ni u razdoblju od 7 mjeseci nakon posljednje doze lijeka jer se Tuznue preko Vašeg mlijeka može prenijeti na Vaše dijete.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tuznue može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Ukoliko tijekom liječenja primijetite simptome poput omaglice, pospanosti, zimice ili vrućice, ne smijete upravljati vozilima niti rukovati strojevima sve dok se ti simptomi ne povuku.

Tuznue sadrži polisorbat
Tuznue sadrži 0,6 mg polisorbata 20 u jednoj bočici od 150 mg, što odgovara 0,083 mg/ml (nakon rekonstitucije sa 7,2 ml sterilne vode za injekcije). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

Tuznue sadrži 1,7 mg polisorbata 20 u jednoj bočici od 420 mg, što odgovara 0,085 mg/ml (nakon rekonstitucije sa 20 ml sterilne vode za injekcije). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako ćete primati Tuznue

Prije započinjanja terapije liječnik će odrediti razinu HER2 u Vašem tumoru. Lijekom Tuznue će biti liječeni samo bolesnici s visokom razinom HER2. Ovaj lijek smije primijeniti samo liječnik ili medicinska sestra. Liječnik će Vam propisati dozu i režim liječenja koji ***Vama*** najviše odgovara. Potrebna doza lijeka Tuznue ovisi o Vašoj tjelesnoj težini.

Tuznue se primjenjuje infuzijom izravno u venu (intravenska infuzija, „drip“). Ta intravenska formulacija nije namijenjena za potkožnu primjenu i smije se primijeniti isključivo intravenskom infuzijom.

Tijekom primjene prve doze, koju ćete primati u infuziji trajanja 90 minuta, zbog mogućnosti razvoja nuspojava bit ćete pod nadzorom stručne medicinske osobe (pogledajte dio 2 pod „Upozorenja i mjere opreza“). U slučaju dobrog podnošenja prve doze, sljedeće se doze mogu primijeniti u infuziji trajanja 30 minuta. Broj infuzija koje ćete primiti ovisit će o načinu na koji reagirate na liječenje. O tome ćete podrobnije razgovarati s liječnikom.

U svrhu sprečavanja medikacijskih pogrešaka, važno je provjeriti naljepnice na bočicama kako biste bili sigurni da je lijek koji se priprema i primjenjuje Tuznue (trastuzumab), a ne neki drugi lijek koji sadrži trastuzumab (npr. trastuzumab emtanzin ili trastuzumab derukstekan).

Tuznue se primjenjuje svaka 3 tjedna za rani rak dojke, metastatski rak dojke i metastatski rak želuca. Ovaj lijek se također može davati jednom tjedno za metastatski rak dojke.

Ako prestanete primati Tuznue

Nemojte prestati primati ovaj lijek ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom. Svaku dozu treba primijeniti u odgovarajuće vrijeme svaki tjedan ili svaka tri tjedna (ovisno o Vašem rasporedu doziranja). Na taj se način omogućuje najbolje djelovanje lijeka.

Može biti potrebno i do 7 mjeseci da se ovaj je lijek ukloni iz Vašeg tijela. Stoga će liječnik možda odlučiti nastaviti kontrolirati Vašu srčanu funkciju čak i nakon završetka liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti ozbiljne i zahtijevati hospitalizaciju.

Za vrijeme infuzije lijeka Tuznue mogu se pojaviti zimica, vrućica i drugi simptomi nalik gripi. Oni su vrlo česti (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba). Ostale nuspojave povezane s infuzijom su: mučnina, povraćanje, bol, povećana napetost mišića i drhtanje, glavobolja, omaglica, otežano disanje, visok ili nizak krvni tlak, poremećaji srčanog ritma (osjećaj lupanja srca, lepršanje srca ili nepravilni otkucaji srca), oticanje lica i usana, osip i umor. Neki od ovih simptoma mogu biti ozbiljni, a neke su bolesnice preminule (pogledajte dio 2 pod "Upozorenja i mjere opreza").

Ove nuspojave pojavljuju se uglavnom pri prvoj intravenskoj infuziji (drip u venu) i tijekom prvih nekoliko sati nakon početka infuzije. Obično su privremene. Za vrijeme infuzije i najmanje 6 sati nakon početka prve infuzije te 2 sata nakon početka sljedećih infuzija bit ćete pod nadzorom zdravstvenog radnika. Ako razvijete reakciju, infuziju će usporiti ili prekinuti te ćete možda primiti terapiju za suzbijanje nuspojava. Infuzija se može nastaviti nakon smanjenja simptoma.

Simptomi ponekad mogu početi i više od 6 sati nakon početka infuzije. Ako Vam se to dogodi, odmah se obratite svom liječniku. Ponekad se simptomi mogu ublažiti, a kasnije opet pogoršati.

Ozbiljne nuspojave

Ostale nuspojave mogu se pojaviti bilo kada tijekom liječenja ovim lijekom, a ne samo u svezi s infuzijom. **Odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:**

- Ponekad se tijekom liječenja, a katkad i nakon prestanka liječenja mogu javiti srčane tegobe, koje mogu biti ozbiljne. One uključuju slabljenje srčanog mišića, što može uzrokovati zatajivanje srca, upalu srčane ovojnice i poremećaje srčanog ritma. To može dovesti do simptoma kao što su nedostatak zraka (uključujući nedostatak zraka tijekom noći), kašalj, zadržavanje tekućine (oticanje) u nogama ili rukama te osjećaj lupanja srca (lepršanje srca ili nepravilni otkucaji srca) (pogledajte odlomak „Kontrole rada srca“ u dijelu 2).

  Liječnik će Vam tijekom i nakon liječenja redovito kontrolirati srce, ali ako primijetite neki od gore navedenih simptoma, o tome odmah obavijestite svog liječnika.

- Sindrom tumorske lize (skup metaboličkih komplikacija koje se javljaju nakon terapije za rak, a očituju se visokim razinama kalija i fosfata te niskim razinama kalcija u krvi). Simptomi mogu uključivati bubrežne tegobe (slabost, nedostatak zraka, umor i smetenost), srčane tegobe (lepršanje srca te ubrzani ili usporeni otkucaji srca), napadaje, povraćanje ili proljev te trnce u ustima, šakama ili stopalima.

Ako se neki od gore navedenih simptoma jave nakon prestanka liječenja, javite se svojem liječniku i recite mu da ste prethodno bili liječeni lijekom Tuznue.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije
- proljev
- zatvor
- žgaravica (dispepsija)
- umor

- osipi na koži
- bol u prsnom košu
- bol u trbuhu
- bol u zglobovima
- nizak broj crvenih krvnih stanica i bijelih krvnih stanica (koje pomažu u borbi protiv infekcije), ponekad praćen vrućicom
- bol u mišićima
- konjunktivitis
- suzne oči
- krvarenje iz nosa
- curenje iz nosa
- gubitak kose
- nevoljno drhtanje
- navale vrućine
- omaglica
- promjene na noktima
- gubitak težine
- gubitak apetita
- nemogućnost spavanja (nesanica)
- poremećaj osjeta okusa
- nizak broj krvnih pločica
- stvaranje modrica
- utrnulost ili trnci u prstima ruku i nogu, koji se ponekad mogu proširiti na ostatak uda
- crvenilo, oticanje ili ranice u ustima i/ili grlu
- bol, oticanje, crvenilo ili trnci u šakama i/ili stopalima
- nedostatak zraka
- glavobolja
- kašalj
- povraćanje
- mučnina

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- alergijske reakcije
- infekcije grla
- infekcije mjehura i kože
- upala dojke
- upala jetre
- poremećaji bubrega
- povećani tonus ili napetost mišića (hipertonija)
- bol u rukama i/ili nogama
- osip koji svrbi
- pospanost (izrazita pospanost)
- hemoroidi
- svrbež
- suhoća usta i kože
- suhe oči
- znojenje
- osjećaj slabosti i loše osjećanje
- tjeskoba
- depresija
- astma
- plućna infekcija
- plućni poremećaji

- bol u leđima
- bol u vratu
- bol u kostima
- akne
- grčevi u nogama

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- gluhoća
- uzdignuti osip
- piskanje
- upala ili ožiljci na plućima

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- žutica
- anafilaktičke reakcije

Ostale nuspojave koje su uočene (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- abnormalno ili poremećeno zgrušavanje krvi
- visoke razine kalija
- oticanje ili krvarenje u pozadini oka
- šok
- abnormalan ritam srca
- respiratorni distres
- zatajenje disanja
- akutno nakupljanje tekućine u plućima
- akutno sužavanje dišnih puteva
- abnormalno niske razine kisika u krvi
- otežano disanje u ležećem položaju
- oštećenje jetre
- oticanje lica, usana i grla
- zatajenje bubrega
- abnormalno niska razina tekućine koja okružuje plod u maternici
- neuspjeli razvoj pluća djeteta u maternici
- abnormalni razvoj bubrega djeteta u maternici

Neke nuspojave koje primijetite mogu biti posljedica samog raka. Ako primate Tuznue u kombinaciji s kemoterapijom, neke od njih mogu biti i posljedica primljene kemoterapije.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tuznue

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Infuzijske otopine potrebno je primijeniti odmah nakon razrjeđivanja. Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakve čestice ili promjenu boje prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tuznue sadrži

- Djelatna tvar je trastuzumab. Jedna bočica sadrži:
  - 150 mg trastuzumaba koji treba otopiti u 7,2 mL sterilne vode za injekcije, ili
  - 420 mg trastuzumaba koji treba otopiti u 20 mL sterilne vode za injekcije.

  Tako pripremljena otopina sadrži otprilike 21 mg/mL trastuzumaba.

- Drugi sastojci su histidinklorid hidrat, histidin, α,α-trehaloza dihidrat, polisorbat 20 (E432). (pogledajte dio 2 „Tuznue sadrži polisorbat“)

Kako Tuznue izgleda i sadržaj pakiranja

Tuznue je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, dostupan u staklenoj bočici s gumenim čepom te sadrži 150 mg ili 420 mg trastuzumaba. Prašak čini bijeli do blijedožuti kolačić.

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu s praškom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpensesteenweg 449
3090 Overijse, Belgija

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland
ratiopharm GmbH
Tel: +49 (0) 73140202

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta
TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU/EEA na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Tuznue za intravensku primjenu dolazi u sterilnim, nepirogenim bočicama za jednokratnu uporabu koje ne sadrže konzervans.

U svrhu sprečavanja medikacijskih pogrešaka, važno je provjeriti naljepnice na bočicama kako biste bili sigurni da je lijek koji se priprema i primjenjuje Tuznue (trastuzumab), a ne neki drugi lijek koji sadrži trastuzumab (npr. trastuzumab emtanzin ili trastuzumab derukstekan).

Uvijek čuvajte ovaj lijek u zatvorenom originalnom pakiranju u hladnjaku na temperaturi od 2 °C – 8 °C.

Sadržaj bočice lijeka Tuznue rekonstituiran sa vodom za injekcije (nije priložena u pakiranju) stabilan je 48 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon rekonstitucije i ne smije se zamrzavati.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituiranu otopinu i infuzijsku otopinu lijeka Tuznue potrebno je odmah primijeniti. Čuvanje lijeka nakon rekonstitucije i razrjeđivanja nije predviđeno, osim ukoliko ono nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

Tijekom postupaka rekonstitucije i razrjeđivanja potrebno je primijeniti odgovarajuću aseptičku tehniku. Moraju se poduzeti mjere da bi se osigurala sterilnost pripremljenih otopina. Budući da lijek ne sadrži antimikrobne konzervanse ni bakteriostatska sredstva, mora se poštivati aseptička tehnika.

Aseptička priprema, rukovanje i čuvanje:

Kod pripreme infuzije moraju se osigurati aseptički uvjeti rukovanja:

- pripremu mora provesti kvalificirano zdravstveno osoblje u skladu s pravilima dobre prakse, osobito onima koja se odnose na aseptičku pripremu lijekova za parenteralnu primjenu.
- priprema se mora provesti u komori s laminarnim protokom ili mikrobiološkom zaštitnom kabinetu, uz standardne mjere opreza za sigurno rukovanje lijekovima za intravensku primjenu.
- pripremljena otopina za intravensku infuziju mora se čuvati na odgovarajući način, kako bi se osiguralo održavanje aseptičkih uvjeta.

Tijekom rekonstitucije, lijekom Tuznue treba rukovati oprezno. Stvaranje prevelike pjene tijekom rekonstitucije ili protresanje rekonstituiranog lijeka Tuznue može uzrokovati poteškoće s izvlačenjem odgovarajuće količine lijeka Tuznue iz bočice.

Tuznue 150 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Potrebno je primijeniti odgovarajuću aseptičku tehniku. Svaka bočica sa 150 mg lijeka Tuznue rekonstituira se sa 7,2 mL sterilne vode za injekcije (nije priložena u pakiranju). Uporabu drugih otapala za rekonstituciju potrebno je izbjegavati. Time se dobiva 7,4 mL otopine za jednokratnu primjenu, koja sadrži približno 21 mg/mL trastuzumaba. Suvišak volumena od 4% jamči da se naznačena doza od 150 mg može izvući iz svake bočice.

Tuznue 420 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Potrebno je primijeniti odgovarajuću aseptičku tehniku. Svaka bočica sa 420 mg lijeka Tuznue rekonstituira se sa 20 mL sterilne vode za injekcije (nije priložena u pakiranju). Uporabu drugih otapala za rekonstituciju potrebno je izbjegavati. Time se dobiva 21 mL otopine za jednokratnu primjenu, koja sadrži približno 21 mg/mL trastuzumaba. Suvišak volumena od 4,8% jamči da se naznačena doza od 420 mg može izvući iz svake bočice.

Tuznue bočica		Volumen sterilne vode za injekcije		Konačna koncentracija
bočica od 150 mg	+	7,2 mL	=	21 mg/mL
bočica od 420 mg	+	20 mL	=	21 mg/mL

Upute za rekonstituciju:

1) Sterilnom štrcaljkom polagano ubrizgajte odgovarajući volumen (naveden gore) sterilne vode za injekcije (nije priložena u pakiranju) u bočicu koja sadrži liofilizirani lijek Tuznue, usmjeravajući mlaz u liofilizirani kolačić.

2) Bočicu nježno vrtite kako bi se pospješila rekonstitucija. NE TRESITE BOČICU!

Nakon rekonstitucije pripravak se može lagano zapjeniti. Ostavite bočicu da odstoji približno 5 minuta. Rekonstituirani Tuznue je bistra, bezbojna do blijedožuta prozirna otopina bez vidljivih čestica.

Upute za aseptičko razrjeđivanje rekonstituirane otopine:

Odredite potrebni volumen otopine:

- za udarnu dozu trastuzumaba od 4 mg/kg tjelesne težine ili daljnje tjedne doze održavanja od 2 mg/kg tjelesne težine na sljedeći način:

$$\textbf{Volumen}\ (\text{mL}) = \frac{\textbf{Tjelesna težina}\ (\text{kg}) \times \textbf{doza}\ (\textbf{4}\ \text{mg/kg udarna doza ili}\ \textbf{2}\ \text{mg/kg doze održavanja})}{\textbf{21}\ (\text{mg/mL, koncentracija rekonstituirane otopine})}$$

- za udarnu dozu trastuzumaba od 8 mg/kg tjelesne težine ili daljnje trotjedne doze održavanja od 6 mg/kg tjelesne težine na sljedeći način:

$$\textbf{Volumen}\ (\text{mL}) = \frac{\textbf{Tjelesna težina}\ (\text{kg}) \times \textbf{doza}\ (\textbf{8}\ \text{mg/kg udarna doza ili}\ \textbf{6}\ \text{mg/kg doze održavanja})}{\textbf{21}\ (\text{mg/mL, koncentracija rekonstituirane otopine})}$$

Odgovarajuću količinu otopine potrebno je izvući iz bočice sterilnom iglom i štrcaljkom i dodati u polipropilensku infuzijsku vrećicu koja sadrži 250 mL 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida. Ne smiju se koristiti otopine koje sadrže glukozu. Vrećicu treba lagano okretati kako bi se otopina izmiješala bez stvaranja pjene. Prije primjene, parenteralne otopine treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Pripremljenu infuziju potrebno je odmah primijeniti. Ako je razrijeđena u aseptičkim uvjetima, može se čuvati tijekom 24 sata na temperaturama ne višim od 30 °C.