

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Dazublys 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Dazublys 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Dazublys 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 150 mg trastuzumaba, humaniziranega monoklonskega protitelesa IgG1, pridobljenega iz suspenzijske celične kulture sesalcev (ovarijske celice kitajskega hrčka) in očiščenega z afinitetno ter ionsko izmenjevalno kromatografijo, ki vključuje specifično virusno inaktivacijo ter postopke odstranjevanja.

Dazublys 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 420 mg trastuzumaba, humaniziranega monoklonskega protitelesa IgG1, pridobljenega iz suspenzijske celične kulture sesalcev (ovarijske celice kitajskega hrčka) in očiščenega z afinitetno ter ionsko izmenjevalno kromatografijo, ki vključuje specifično virusno inaktivacijo ter postopke odstranjevanja.

Pripravljena raztopina zdravila Dazublys vsebuje 21 mg/ml trastuzumaba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

bel do rahlo rumen liofiliziran prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak dojk

Metastatski rak dojk

Zdravilo Dazublys je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivno metastatsko obliko raka dojk:

- kot monoterapija za zdravljenje tistih bolnikov, ki so za svojo metastatsko bolezen predhodno že prejeli najmanj dve liniji kemoterapije. Predhodna kemoterapija mora vsebovati vsaj en antraciklinski in taksanski derivat, razen če bolniki za takšno zdravljenje niso bili primerni. Bolniki s hormonsko odvisnimi tumorji, pri katerih je bolezen napredovala po predhodnem hormonskem zdravljenju, razen če za takšno zdravljenje niso bili primerni;

- v kombinaciji s paklitakselom za zdravljenje tistih bolnikov, ki še niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen in za katere antraciklini niso primerni;
- v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje tistih bolnikov, ki še niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen;
- v kombinaciji z zaviralcem aromataze za zdravljenje bolnic v postmenopavzi z metastatsko obliko raka dojk s pozitivnimi hormonskimi receptori, ki predhodno niso bile zdravljene s trastuzumabom.

Zgodnji rak dojk

Zdravilo Dazublys je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z zgodnjo obliko HER2-pozitivnega raka dojk:

- po operaciji, kemoterapiji (neoadjuvantni ali adjuvantni) in radioterapiji (če je primerno) (glejte poglavje 5.1);
- po adjuvantni kemoterapiji z doksorubicinom in ciklofosfamidom, v kombinaciji s paklitakselom ali docetakselom;
- v kombinaciji z adjuvantno kemoterapijo z docetakselom in karboplatinom;
- v kombinaciji z neoadjuvantno kemoterapijo, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom Dazublys, za lokalno napredovalo (tudi vnetno) bolezen ali tumorje > 2 cm v premeru (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravilo Dazublys se uporablja le za bolnike z metastatskim ali zgodnjim rakom dojk, katerih tumorji imajo ali čezmerno izražen HER2 ali amplifikacijo gena HER2, določeno s točno in validirano metodo (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Metastatski rak želodca

Zdravilo Dazublys je v kombinaciji s kapecitabinom ali 5-fluorouracilom in cisplatinom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim metastatskim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki še niso prejeli zdravil za zdravljenje raka za metastatsko bolezen.

Zdravilo Dazublys se uporablja le za bolnike z metastatskim rakom želodca, katerih tumorji imajo čezmerno izražen HER2, definiran kot IHC2+ z nadaljnjim potrditvenim SISH ali FISH rezultatom ali kot IHC3+. Treba je uporabljati točne in validirane metode (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred začetkom zdravljenja je potrebno testiranje na HER2 (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Zdravljenje s trastuzumabom mora vpeljati zdravnik z izkušnjami s citotoksično kemoterapijo (glejte poglavje 4.4). Zdravilo lahko daje le zdravstveno osebje.

Intravenska oblika zdravila Dazublys ni namenjena subkutani uporabi in se lahko daje le z intravensko infuzijo.

Če je potreben drug način dajanja, je treba uporabiti druga zdravila s trastuzumabom, ki takšno možnost omogočajo.

Za preprečitev napak pri zdravljenju je pomembno preveriti nalepke na vialah in tako zagotoviti, da je pripravljeno in uporabljeno zdravilo Dazublys (trastuzumab) in ne drugo zdravilo, ki vsebuje trastuzumab (npr. trastuzumab emtanzin ali trastuzumab derukstekan).

Odmerjanje

Metastatski rak dojk

3-tedenski režim

Priporočen uvajalni odmerek je 8 mg/kg telesne mase. Priporočen vzdrževalni odmerek je 6 mg/kg telesne mase po 3 tednih od prejema uvajalnega odmerka, in nato v tritedenskih razmakih.

Tedenski režim

Priporočen uvajalni odmerek trastuzumaba je 4 mg/kg telesne mase. Priporočen tedenski vzdrževalni odmerek je 2 mg/kg telesne mase, z začetkom en teden po uvajalnem odmerku.

Odmerjanje v kombinaciji s paklitakselom ali docetakselom

V ključnih študijah (H0648g, M77001) so paklitaksel ali docetaksel dali en dan po uvajalnem odmerku trastuzumaba (za odmerek glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za paklitaksel ali docetaksel) in takoj po nadaljnjih odmerkih trastuzumaba, če je bolnik predhoden odmerek trastuzumaba dobro prenašal.

Odmerjanje v kombinaciji z zaviralcem aromataze

V ključni študiji (BO16216) so trastuzumab in anastrozol dajali od 1. dne dalje. Časovnih omejitev glede dajanja trastuzumaba in anastrozola ni bilo (za odmerjanje glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za anastrozol ali druge zaviralce aromataze).

Zgodnji rak dojk

3-tedenski in tedenski režim

Pri 3-tedenskem režimu je priporočen uvajalni odmerek trastuzumaba 8 mg/kg telesne mase. Priporočen vzdrževalni odmerek trastuzumaba je 6 mg/kg telesne mase po 3 tednih od prejema uvajalnega odmerka, in nato v tritedenskih razmakih.

Pri tedenskem režimu (uvajalni odmerek 4 mg/kg telesne mase, nato 2 mg/kg telesne mase vsak teden) se trastuzumab daje sočasno s paklitakselom po kemoterapiji z doksorubicinom in ciklofosfamidom.

Glejte poglavje 5.1 za odmerjanje v kombinaciji s kemoterapijo.

Metastatski rak želodca

3-tedenski režim

Priporočen uvajalni odmerek je 8 mg/kg telesne mase. Priporočen vzdrževalni odmerek je 6 mg/kg telesne mase po 3 tednih od prejema uvajalnega odmerka, in nato v tritedenskih razmakih.

Rak dojk in rak želodca

Trajanje zdravljenja

Bolnike z metastatskim rakom dojk ali metastatskim rakom želodca je treba s trastuzumabom zdraviti do napredovanja bolezni. Bolnike z zgodnjim rakom dojk je treba s trastuzumabom zdraviti 1 leto ali do ponovitve bolezni, kar nastopi prej. Podaljšanje zdravljenja zgodnjega raka dojk na več kot eno leto ni priporočljivo (glejte poglavje 5.1).

Zmanjšanje odmerka

Med kliničnimi preskušnji niso zmanjševali odmerka trastuzumaba. Bolniki lahko nadaljujejo zdravljenje tudi med obdobji reverzibilne mielosupresije, ki je posledica kemoterapije, vendar pa jih je v tem času treba skrbno spremljati zaradi zapletov nevtropenije. Za zmanjšanje odmerka ali odlog dajanja paklitaksela, docetaksela ali zaviralcev aromataze glejte njihove Povzetke glavnih značilnosti zdravila.

Če odstotek iztisnega deleža levega prekata (LVEF) pade za ≥ 10 točk od začetne vrednosti IN pod 50 %, zdravljenje prekinemo in ponovno opravimo meritev LVEF v približno treh tednih. Če se LVEF ne izboljša ali pride do nadaljnjega zmanjšanja ali se razvije simptomatsko kongestivno srčno popuščanje, je potreben resen razmislek o prekinitvi zdravljenja s trastuzumabom, razen če je korist za posameznega bolnika večja od tveganja. Vse take bolnike je treba napotiti na pregled h kardiologu in jih spremljati.

Izpuščeni odmerki

Če je bolnik izpustil odmerek trastuzumaba za en teden ali manj, mu je treba običajni vzdrževalni odmerek (tedenski režim: 2 mg/kg; 3-tedenski režim: 6 mg/kg) dati čim prej. Ne čakamo do naslednjega planiranega cikla. Nadaljnje vzdrževalne odmerke dajemo 7 ali 21 dni zatem, odvisno od režima odmerjanja (tedenskega ali 3-tedenskega).

Če je bolnik izpustil odmerek trastuzumaba za več kot en teden, mu je treba čim prej ponovno dati uvaljni odmerek trastuzumaba v približno 90 minutah (tedenski režim: 4 mg/kg; 3-tedenski režim: 8 mg/kg). Nadaljnje vzdrževalne odmerke trastuzumaba (tedenski režim: 2 mg/kg; tritedenski režim: 6 mg/kg) je treba dajati 7 dni ali 21 dni pozneje v skladu s tedenskim oziroma tritedenskim režimom.

Posebne skupine bolnikov

Podrobnejših farmakokinetičnih študij pri starejših bolnikih in tistih z ledvično ali jetrno okvaro niso opravili. Farmakokinetična analiza skupin ni pokazala vplivov starosti in ledvične okvare na razpoložljivost trastuzumaba.

Pediatrična populacija

Uporaba trastuzumaba pri pediatrični populaciji ni smiselna.

Način uporabe

Uvaljni odmerek trastuzumaba se daje kot 90-minutna intravenska infuzija. Zdravila ne smemo dajati kot hitro intravensko infuzijo ali bolus. Intravensko infuzijo trastuzumaba mora dajati zdravstveno osebje, usposobljeno za ukrepanje ob anafilaksiji; na voljo mora biti oprema za urgentno ukrepanje. Bolniki morajo biti pod nadzorom vsaj šest ur po začetku prve infuzije in dve uri po začetku nadaljnjih infuzij zaradi nevarnosti pojava simptomov, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica in drugi simptomi, povezani z infundiranjem (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Prekinitev ali upočasnitev hitrosti dajanja infuzije lahko pomaga pri nadzoru teh simptomov. Ko simptomi izginejo, lahko z infuzijo nadaljujemo.

Če bolnik uvaljni odmerek dobro prenaša, lahko nadaljnje odmerke dajemo kot 30-minutne infuzije.

Za navodila glede rekonstitucije trastuzumaba v intravenski obliki pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Vrečke za infundiranje, uporabljene za dajanje končnega zdravila trastuzumaba, morajo biti brez DEHP.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na trastuzumab, murine beljakovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

- Pri bolnikih, ki imajo hudo dispnejo v mirovanju zaradi komplikacij napredovale maligne bolezni, ali pri tistih, ki potrebujejo zdravljenje s kisikom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti zaščiteno ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Testiranje na HER2 mora biti opravljeno v specializiranem laboratoriju, ki lahko zagotavlja ustrezno validacijo postopka testiranja (glejte poglavje 5.1).

Trenutno ni na voljo podatkov iz kliničnih preskušanj, kjer bi bili bolniki po adjuvantnem zdravljenju s trastuzumabom z njim ponovno zdravljeni.

Motnje v delovanju srca

Splošne opombe

Pri bolnikih, ki so se zdravili s trastuzumabom, obstaja večje tveganje za pojav kongestivnega srčnega popuščanja (New York Heart Association – NYHA, razred II–IV) ali asimptomatične motnje v delovanju srca. Te neželene učinke so opazili pri bolnikih, ki so prejeli trastuzumab v monoterapiji ali v kombinaciji s paklitakselom ali docetakselom, zlasti po kemoterapiji z antraciklini (doksorubicinom ali epirubicinom). Lahko so zmerni do hudi in povezani s smrtjo (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov s povečanim srčnim tveganjem, npr. hipertenzijo, dokumentirano koronarno arterijsko boleznijo, kongestivnim srčnim popuščanjem, LVEF < 55% in starejših bolnikih.

Vsi kandidati za zdravljenje s trastuzumabom, posebno tisti, ki so se predhodno zdravili z antraciklini in ciklofosfamidom, morajo opraviti osnovni pregled srca, vključno z anamnezo in fizičnim pregledom, elektrokardiogramom (EKG), ehokardiogramom in/ali radioizotopsko ventrikulografijo ali magnetnoresonančnim slikanjem. Spremljanje lahko olajša razpoznavo bolnikov, pri katerih se pojavijo motnje v delovanju srca. Preglede srca, enake kot je bil osnovni, je treba med zdravljenjem ponoviti vsake 3 mesece in vsakih 6 mesecev po končanem zdravljenju do 24 mesecev po prejemu zadnjega odmerka trastuzumaba. Pred odločitvijo za zdravljenje s trastuzumabom je treba skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem.

Trastuzumab je lahko po prenehanju zdravljenja z zdravilom Dazublys v krvnem obtoku prisoten še do 7 mesecev glede na populacijsko farmakokinetično analizo vseh razpoložljivih podatkov (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih, ki prejemajo antracikline po prenehanju zdravljenja s trastuzumabom, lahko obstaja večje tveganje za motnje v delovanju srca. Če je mogoče, se po prekinitvi zdravljenja s trastuzumabom do 7 mesecev izogibamo zdravljenju z antraciklini. Če bolnika zdravimo z antraciklini, je treba skrbno spremljati delovanje njegovega srca.

Pri bolnikih, pri katerih so po osnovnem pregledu odkrili kardiovaskularne težave, je treba razmisliti o celovitem kardiološkem pregledu. Med zdravljenjem je treba nadzorovati delovanje srca pri vseh bolnikih (npr. vsakih 12 tednov), kar olajša razpoznavo bolnikov, pri katerih se pojavijo motnje v delovanju srca. Za bolnike z asimptomatičnimi motnjami v delovanju srca je koristen pogostejši nadzor (npr. vsakih 6 do 8 tednov). Pri bolnikih s kontinuiranim upadanjem funkcije levega prekata, ki ostajajo asimptomatični, naj zdravnik razmisli o ukinitvi zdravljenja s trastuzumabom, če klinična korist ni bila opazna.

Varnosti nadaljevanja ali ponovnega dajanja trastuzumaba pri bolnikih, pri katerih se je pojavila motnja v delovanju srca, niso proučevali prospektivno. Če odstotek LVEF pade za ≥ 10 točk od začetne vrednosti IN pod 50%, zdravljenje prekinemo in ponovno opravimo meritev LVEF v približno treh tednih. Če se LVEF ne izboljša ali pride do nadaljnjega zmanjšanja ali se razvije simptomatsko

srčno popuščanje, je potreben resen razmislek o prekinitvi zdravljenja s trastuzumabom, razen če je korist za posameznega bolnika večja od tveganja. Vse take bolnike je treba napotiti na pregled h kardiologu in jih spremljati.

Če se med zdravljenjem s trastuzumabom razvije simptomatsko srčno popuščanje, ga zdravimo s standardnimi zdravili za kongestivno srčno popuščanje. V ključnih preskušanjih se je pri večini bolnikov, pri katerih se je razvilo srčno popuščanje ali so nastale asimptomatične motnje v delovanju srca, stanje izboljšalo s standardnim zdravljenjem za kongestivno srčno popuščanje. To vključuje zaviralec angiotenzinske konvertaze ali zaviralec angiotenzinskih receptorjev in antagonist receptorjev beta. Pri večini bolnikov s srčnimi simptomi in znaki klinične koristi zdravljenja s trastuzumabom je nadaljevanje zdravljenja z njim potekalo brez dodatnih kliničnih zapletov v delovanju srca.

Metastatski rak dojk

Pri zdravljenju metastatskega raka dojk kombinacije trastuzumaba in antraciklinov ne smemo dajati sočasno.

Pri bolnikih z metastatskim rakom dojk, ki so se predhodno zdravili z antraciklini, pri zdravljenju s trastuzumabom tveganje za motnje v delovanju srca še vedno obstaja, le da je manjše kot pri sočasni uporabi trastuzumaba in antraciklinov.

Zgodnji rak dojk

Pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk je treba pregled srca, kot je bil opravljen pred zdravljenjem, ponoviti vsake 3 mesece med zdravljenjem in vsakih 6 mesecev po končanem zdravljenju do 24 mesecev po zadnjem dajanju trastuzumaba. Pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo z antraciklini, je priporočljivo nadaljnje spremljanje, ki ga je treba izvajati letno do 5 let po zadnjem dajanju trastuzumaba ali dlje, če iztisni delež levega prekata (LVEF) stalno pada.

Bolniki z anamnezo miokardnega infarkta, angino pectoris, ki jo je treba zdraviti, anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja ali prisotnim kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA razred II–IV), LVEF < 55%, drugimi kardiomiopatijami, srčno aritmijo, ki jo je treba zdraviti, klinično pomembno boleznijo srčnih zaklopk, slabo uravnano hipertenzijo (hipertenzijo, ki bi bila primerno nadzorovana s standardnim zdravljenjem) in hemodinamsko efektivno perikardialno efuzijo niso bili vključeni v adjuvantna in neoadjuvantna ključna preskušanja zgodnjega raka dojk s trastuzumabom. Zato za te bolnike zdravljenja ne moremo priporočiti.

Adjuvantno zdravljenje

Pri adjuvantnem zdravljenju raka dojk, trastuzumaba in antraciklinov ne smemo dajati sočasno.

Pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk so opazili povišanje incidence simptomatskih in asimptomatskih neželenih učinkov, povezanih s srcem, ko so trastuzumab dajali po kemoterapiji, ki je vsebovala antraciklin v primerjavi s sočasnim dajanjem z neantraciklinskim režimom, ki je vseboval docetaksel in karboplatin. Povišanje incidence je bilo izrazitejše pri sočasnem dajanju trastuzumaba in taksanov kot pri zaporednem dajanju trastuzumaba po taksanih. Ne glede na uporabljeni režim se je večina simptomatskih neželenih učinkov, povezanih s srcem, pojavila v prvih 18 mesecih. V enem od treh ključnih preskušanj, v katerem je bila na voljo mediana časa sledenja 5,5 leta (BCIRG006), so pri bolnikih, ki so trastuzumab prejeli sočasno s taksanom po antraciklinski terapiji, opazili stalno rast v kumulativnem deležu simptomatskih neželenih učinkov, povezanih s srcem, ali neželenih učinkov, povezanih z iztisnim deležem levega prekata (LVEF), do 2,37%; v dveh primerjalnih skupinah (antraciklin in ciklofosamid, ki jima je sledil taksan in taksan, karboplatin in trastuzumab) pa je ta delež znašal približno 1%.

Dejavniki tveganja za pojav neželenega učinka, povezanega s srcem, ki so jih opazili v štirih velikih adjuvantnih študijah, so vključevali starost nad 50 let, majhno osnovno vrednost LVEF (< 55%), majhno vrednost LVEF pred začetkom zdravljenja s paklitakselom ali po njem, upad LVEF za 10 do

15 točk in predhodno ali sočasno uporabo zdravil za zniževanje krvnega tlaka. Pri bolnikih, ki so prejeli trastuzumab po zaključku adjuvantne kemoterapije, je bilo tveganje za pojav motnje v delovanju srca povezano z večjim kumulativnim odmerkom antraciklina, ki so ga dajali pred uvedbo trastuzumaba in visokim indeksom telesne mase (body mass index – BMI) > 25 kg/m².

Neoadjuvantno-adjuvantno zdravljenje

Pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk, ki so primerni za neoadjuvantno-adjuvantno zdravljenje, se trastuzumab uporablja sočasno z antraciklini le pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo, in to samo pri shemah z majhnimi odmerki antraciklinov (največji kumulativni odmerek doksorubicina 180 mg/m² ali epirubicina 360 mg/m²).

Če so se bolniki v neoadjuvantnem zdravljenju sočasno zdravili z majhnimi odmerki antraciklinov v celoti in s trastuzumabom, potem jim po operaciji ne smemo dati dodatne citotoksične kemoterapije. V drugih primerih odločitev za potrebo po dodatni citotoksični kemoterapiji temelji na dejavnikih posameznika.

Izkušnje z dajanjem trastuzumaba sočasno s shemami, ki vsebujejo majhne odmerke antraciklinov, so trenutno vezane na dve preskušnji (MO16432 in BO22227).

V ključni študiji MO16432 so trastuzumab dajali sočasno z neoadjuvantno kemoterapijo, ki je vključevala tri cikle doksorubicina (kumulativni odmerek 180 mg/m²).

Pogostnost simptomatske motnje v delovanju srca je bila v skupini, ki je prejela trastuzumab, 1,7 %.

V ključni študiji BO22227 so trastuzumab dajali sočasno z neoadjuvantno kemoterapijo, ki je vključevala štiri cikle epirubicina (kumulativni odmerek 300 mg/m²), mediana spremljanja je presegla 70 mesecev. Pogostnost srčnega popuščanja/kongestivnega srčnega popuščanja je bila v skupini, ki je prejela trastuzumab v intravenski obliki, 0,3 %.

Kliničnih izkušenj pri bolnikih, starejših od 65 let, je malo.

Reakcije, povezane z infuzijo, in preobčutljivost

Poročali so o resnih reakcijah, povezanih z infuzijo trastuzumaba, vključno z dispnejo, hipotenzijo, piskanjem, hipertenzijo, bronhospazmom, supraventrikularno tahiaritmijo, zmanjšano saturacijo arterijske krvi s kisikom, anafilaksijo, dihalno stisko, urtikarijo in angioedemom (glejte poglavje 4.8). Za zmanjšanje tveganja za pojav teh neželenih učinkov lahko uporabimo premedikacijo. Večina teh učinkov se pojavi med ali v 2,5 urah po začetku prvega infundiranja. Če se pojavi infuzijska reakcija, je potrebno infundiranje prekiniti ali upočasniti njegovo hitrost in bolnika nadzorovati, dokler vsi simptomi ne izzvenijo (glejte poglavje 4.2). Lahko jih zdravimo z analgetikom/antipiretikom, kot je meperidin ali paracetamol, ali antihistaminikom, kot je difenhidramin. Pri večini bolnikov so simptomi izzveneli in so z infundiranjem trastuzumaba nadaljevali. Resne reakcije so uspešno zdravili s podpornim zdravljenjem, kot so kisik, beta agonisti in kortikosteroidi. V redkih primerih so imele te reakcije klinični potek, ki je privedel do smrtnega izida. Pri bolnikih, ki imajo dispnejo v mirovanju zaradi komplikacij napredovale maligne bolezni in soobolenja, obstaja večje tveganje infuzijske reakcije s smrtnim izidom.

Zato takih bolnikov ne smemo zdraviti s trastuzumabom (glejte poglavje 4.3).

Poročali so tudi o primerih začetnega izboljšanja, ki mu je sledilo klinično poslabšanje, in zapoznelih reakcij s hitrim kliničnim poslabšanjem. Do smrtnih primerov je prišlo v nekaj urah ali do enega tedna po infuziji. V zelo redkih primerih so se infuzijski in pljučni simptomi pojavili več kot šest ur po začetku infuzije trastuzumaba. Bolnike je treba opozoriti na možnost tako poznega pojava simptomov in jim svetovati, da takoj obvestijo svojega zdravnika, če se ti simptomi pojavijo.

Pljučni zapleti

V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri uporabi trastuzumaba poročali o hudih pljučnih zapletih (glejte poglavje 4.8). Ti primeri so se občasno končali s smrtnim izidom. Poleg tega so poročali tudi o primerih intersticijske bolezni pljuč, vključno s pljučnimi infiltrati, akutnem respiratornem distresnem sindromu (ARDS), pljučnici, pnevmonitisu, plevralnem izlivu, dihalni stiski, akutnem pljučnem edemu in respiratorni insuficienci. Med dejavnike tveganja, povezane z intersticijsko boleznijo pljuč, spada predhodno ali sočasno zdravljenje z drugimi zdravili z delovanjem na novotvorbe, za katere je znana povezava s to boleznijo, kot so taksani, gemcitabin, vinorelbin in zdravljenje z obsevanjem. Ti učinki se lahko pojavijo kot del infuzijske reakcije ali pa nastopijo kasneje. Pri bolnikih, ki imajo dispnejo v mirovanju zaradi komplikacij napredovale maligne bolezni in soobolenj, obstaja večje tveganje pljučnih zapletov. Zato takih bolnikov ne smemo zdraviti s trastuzumabom (glejte poglavje 4.3). Pozorno je treba spremljati znake pnevmonitisa, še posebno pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s taksani.

Natrij

Zdravilo Dazublys vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

Polisorbat 20

To zdravilo vsebuje 0,6 mg ali 1,7 mg polisorbata 20 v eni 150 mg/viali oziroma 420 mg/viali, kar ustreza 0,6 mg/60 kg/7,4 ml oziroma 1,7 mg/60 kg/20.8 ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. V kliničnih preskušanjih niso opazili klinično pomembnega medsebojnega delovanja med trastuzumabom in zdravili, ki so jih bolniki jemali sočasno.

Učinek trastuzumaba na farmakokinetiko drugih zdravil z delovanjem na novotvorbe

Farmakokinetični podatki iz študij BO15935 in M77004 pri bolnicah s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke so nakazali, da izpostavljenost paklitakselu in doksorubicinu (in njunima glavnima metabolitoma 6- α hidroksil-paklitakselu, POH, in doksorubicinolu, DOL) ni bila spremenjena v prisotnosti trastuzumaba (uvajalni odmerek 8 mg/kg, ki mu je sledil odmerek 6 mg/kg iv. vsake tri tedne ali uvajalni odmerek 4 mg/kg iv., ki mu je sledil odmerek 2 mg/kg iv. enkrat na teden). Trastuzumab pa lahko zviša celokupno izpostavljenost enemu metabolitu doksorubicina (7-deoksi-13 dihidro-doksorubicinonu, D7D). Biološka aktivnost D7D in klinični vpliv zaradi dviga ravni tega metabolita nista bila jasna.

Podatki iz študije JP16003 z eno skupino, v kateri so japonske bolnice s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke prejemale trastuzumab (uvajalni odmerek 4 mg/kg iv. in 2 mg/kg iv. enkrat na teden) in docetaksel (60 mg/m² iv.) so nakazali, da sočasna aplikacija trastuzumaba ni imela vpliva na farmakokinetiko enkratnega odmerka docetaksela. Študija JP19959 je bila podštudija BO18255 (ToGA) pri japonskih bolnikih in bolnicah z napredovalim rakom želodca, v kateri so proučevali farmakokinetiko kapecitabina in cisplatina s trastuzumabom ali brez njega. Izsledki te podštudije so nakazali, da sočasna uporaba cisplatina ali sočasna uporaba cisplatina in Trastuzumaba ni vplivala na izpostavljenost biološko aktivnim metabolitom kapecitabina (npr. 5-FU). Koncentracije samega kapecitabina pa so bile ob sočasni uporabi trastuzumaba višje, prav tako se je podaljšal razpolovni čas. Podatki so tudi nakazali, da sočasna uporaba kapecitabina ali sočasna uporaba kapecitabina in trastuzumaba na farmakokinetiko cisplatina ni vplivala.

Farmakokinetični podatki iz študije H4613/GO01305 pri bolnikih z metastatskim ali lokalno napredovalim neoperabilnim HER2-pozitivnim rakom so nakazali, da trastuzumab ni imel vpliva na farmakokinetiko karboplatina.

Učinek zdravil z delovanjem na novotvorbe na farmakokinetiko trastuzumaba

S primerjavo simuliranih serumskih koncentracij trastuzumaba po monoterapiji s trastuzumabom (uvajalni odmerek 4 mg/kg, 2 mg/kg enkrat na teden, iv.) in opaženih serumskih koncentracijah pri japonskih bolnicah s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojk (študija JP16003) ni dokazov o farmakokinetičnem vplivu sočasne aplikacije docetaksela na farmakokinetiko trastuzumaba.

Primerjava farmakokinetičnih rezultatov iz dveh študij faze II (BO15935 in M77004) in ene študije faze III (H0648g), v kateri so bolnike sočasno zdravili s trastuzumabom in paklitakselom, ter dveh študij faze II, v katerih so dajali trastuzumab v monoterapiji (WO16229 in MO16982) bolnicam s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojk, nakazuje, da so se posamezne in povprečne najnižje serumske koncentracije trastuzumaba razlikovaleo znotraj študij in med njimi, jasnega vpliva sočasne aplikacije paklitaksela na farmakokinetiko trastuzumaba pa ni bilo. Primerjava med farmakokinetičnimi podatki trastuzumaba iz študije M77004, v kateri so bolnice s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojk sočasno zdravili s trastuzumabom, paklitakselom in doksorubicinom in študij, v katerih so trastuzumab dajali v monoterapiji (H0649g) ali v kombinaciji z antraciklinom in ciklofosfamidom ali paklitakselom (študija H0648g), so nakazali, da učinka doksorubicina in paklitaksela na farmakokinetiko trastuzumaba ni.

Farmakokinetični podatki iz študije H4613g/GO01305 so nakazali, da karboplatin ni imel vpliva na farmakokinetiko trastuzumaba.

Sočasno dajanje anastrozola ni imelo vpliva na farmakokinetiko trastuzumaba.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem s trastuzumabom ter še 7 mesecev po zaključku zdravljenja uporabljajo učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 5.2).

Nosečnost

Študije o vplivu na razmnoževanje so opravili pri opicah *Cynomolgus* z odmerki, ki so bili do 25-krat večji od tedenskega vzdrževalnega odmerka intravenske oblike trastuzumaba pri ljudeh (2 mg/kg). Študije ne kažejo škodljivih vplivov na plodnost in plod. Opazili so prehod trastuzumaba prek placente v zgodnjem obdobju (20. do 50. dan gestacije) in v poznem obdobju (120. do 150. dan gestacije) razvoja ploda. Ni znano, ali lahko trastuzumab škodljivo vpliva na razmnoževanje. Izsledki študij o vplivu na razmnoževanje pri živalih ne veljajo vedno tudi za ljudi, zato se moramo uporabiti trastuzumaba med nosečnostjo izogibati, razen v primerih, ko pričakovana korist za mater upravičuje tveganje za plod.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri nosečnicah, ki so prejemale trastuzumab, poročali o primerih motenj v rasti plodovih ledvic in/ali njihovem delovanju, v povezavi z oligohidramnijem, od katerih so bili nekateri povezani s smrtno hipoplazijo pljuč pri plodu. Ženske, ki zanosijo, je treba opozoriti na možnost poškodb ploda. Če se noseča ženska zdravi s trastuzumabom ali če bolnica zanosi med zdravljenjem s trastuzumabom ali v obdobju 7 mesecev po prejemu zadnjega odmerka trastuzumaba, je zaželeno, da jo skrbno spremlja multidisciplinarna ekipa.

Dojenje

Izsledki študije, opravljene pri opicah *Cynomolgus* z odmerki, 25-krat večjimi od tedenskega vzdrževalnega odmerka intravenske oblike trastuzumaba pri ljudeh (2 mg/kg), od 120. do 150. dneva

gestacije, so pokazali, da se trastuzumab po skotitvi izloča v mleko. Izpostavljenost trastuzumabu v maternici in prisotnost trastuzumaba v serumu opičjih mladičev ni bila povezana z nobenimi neželenimi učinki na njihovo rast ali razvoj od rojstva do enega meseca starosti. Ni znano, ali se trastuzumab izloča v materino mleko pri ljudeh. Ker se humani IgG izloča v materino mleko, potencialni škodljivi vpliv na otroka pa ni znan, naj ženske ne dojijo med zdravljenjem s trastuzumabom in še 7 mesecev po zadnjem odmerku.

Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Dazublys ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem s trastuzumabom se lahko pojavita omotica in somnolenca (glejte poglavje 4.8). Bolnikom, pri katerih se pojavijo simptomi, povezani z infundiranjem (glejte poglavje 4.4), je treba svetovati, naj ne vozijo avtomobilov ali upravlajo strojev, dokler ti ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med najbolj resnimi in/ali pogostimi neželenimi učinki, o katerih so do zdaj poročali pri uporabi intravenskih oblik trastuzumaba, so motnje v delovanju srca, infuzijske reakcije, hematotoksičnost (še posebno nevtropenija), okužbe in pljučni neželeni učinki.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V tem poglavju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

V preglednici 1 so zajeti neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi z uporabo intravenske oblike trastuzumaba samega ali v kombinaciji s kemoterapijo v ključnih kliničnih preskušanjih ter v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Pri vseh navedenih neželenih učinkih je upoštevan najvišji odstotek, opažen v ključnih kliničnih preskušanjih. Dodatno so v preglednici 1 vključeni neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri intravenski obliki trastuzumaba v monoterapiji ali v kombinaciji s kemoterapijo v ključnih kliničnih preskušanjih (n = 8386) in v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba	zelo pogosto
	nazofaringitis	zelo pogosto
	nevtropenična sepsa	pogosto
	cistitis	pogosto
	gripa	pogosto
	sinuzitis	pogosto
	okužba kože	pogosto
	rinitis	pogosto
	okužba zgornjih dihal	pogosto
	okužba sečil	pogosto
	faringitis	pogosto

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	napredovanje maligne neoplazme	neznano
	napredovanje neoplazme	neznano
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija	zelo pogosto
	anemija	zelo pogosto
	nevtropenija	zelo pogosto
	zmanjšano število belih krvnih celic/levkopenija	zelo pogosto
	trombocitopenija	zelo pogosto
	hipoprotrombinemija	neznano
	imunska trombocitopenija	neznano
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	pogosto
	⁺ anafilaktična reakcija	redko
	⁺ anafilaktični šok	redko
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšanje telesne mase/izguba telesne mase	zelo pogosto
	anoreksija	zelo pogosto
	sindrom tumorske lize	neznano
	hiperkaliemija	neznano
Psihiatrične motnje	nespečnost	zelo pogosto
	anksioznost	pogosto
	depresija	pogosto
Bolezni živčevja	¹ tremor	zelo pogosto
	omotica	zelo pogosto
	glavobol	zelo pogosto
	parestezija	zelo pogosto
	disgevzija	zelo pogosto
	periferna nevropatija	pogosto
	hipertonija	pogosto
	somnolenca	pogosto
Očesne bolezni	konjunktivitis	zelo pogosto
	povečano solzenje	zelo pogosto
	suhe oči	pogosto
	edem papile vidnega živca	neznano
	retinalna krvavitev	neznano
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	gluhost	občasno
Srčne bolezni	¹ znižanje krvnega tlaka	zelo pogosto
	¹ zvišanje krvnega tlaka	zelo pogosto
	¹ nereden srčni utrip	zelo pogosto
	¹ trepetanje srca	zelo pogosto
	zmanjšanje iztisnega deleža*	zelo pogosto
	⁺ (kongestivno) srčno popuščanje	pogosto
	¹ supraventrikularna tahiaritmija	pogosto
	kardiomiopatija	pogosto
	¹ palpitacije	pogosto
	perikardialni izliv	občasno
	kardiogeni šok	neznano
	galop	neznano
Žilne bolezni	vročinski oblivi	zelo pogosto
	¹ hipotenzija	pogosto
	vazodilatacija	pogosto
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	⁺ dispneja	zelo pogosto
	kašelj	zelo pogosto
	epistaksa	zelo pogosto
	rinoreja	zelo pogosto
	⁺ pljučnica	pogosto
	astma	pogosto
	motnje delovanja pljuč	pogosto
	⁺ plevralni izliv	pogosto
	¹ piskanje	občasno
	pnevmonitis	občasno
	⁺ pljučna fibroza	neznano

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
	⁺ dihalna stiska	neznano
	⁺ odpoved dihal	neznano
	⁺ pljučni infiltrati	neznano
	⁺ akutni pljučni edem	neznano
	⁺ akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS)	neznano
	⁺ bronhospazem	neznano
	⁺ hipoksija	neznano
	⁺ zmanjšana saturacija s kisikom	neznano
	edem grla	neznano
	ortopneja	neznano
	pljučni edem	neznano
	intersticijska pljučna bolezen	neznano
Bolezni prebavil	diareja	zelo pogosto
	bruhanje	zelo pogosto
	navzea	zelo pogosto
	^l otekanje ustnic	zelo pogosto
	bolečina v trebuhu	zelo pogosto
	dispepsija	zelo pogosto
	zaprtje	zelo pogosto
	stomatitis	zelo pogosto
	hemoroidi	pogosto
	suha usta	pogosto
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatocelularna poškodba	pogosto
	hepatitis	pogosto
	napetost in bolečina v predelu jeter	pogosto
	zlatenica	redko
Bolezni kože in podkožja	eritem	zelo pogosto
	izpuščaj	zelo pogosto
	^l otekanje obraza	zelo pogosto
	alopecija	zelo pogosto
	spremembe na nohtih	zelo pogosto
	sindrom palmarno-plantarne eritrodisesteziije	zelo pogosto
	akne	pogosto
	suha koža	pogosto
	ekhimioza	pogosto
	hiperhidroza	pogosto
	makulopapulozni izpuščaj	pogosto
	pruritus	pogosto
	lomljenje nohtov	pogosto
	dermatitis	pogosto
	urtikarija	občasno
	angioedem	neznano
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	zelo pogosto
	^l napetost mišic	zelo pogosto
	mialgija	zelo pogosto
	artritis	pogosto
	bolečina v hrbtu	pogosto
	bolečina v kosteh	pogosto
	mišični krči	pogosto
	bolečina v vratu	pogosto
	bolečina v okončini	pogosto
Bolezni sečil	motnje delovanja ledvic	pogosto
	membranski glomerulonefritis	neznano
	glomerulonefropatija	neznano
	ledvična odpoved	neznano
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju	oligohidramniji	neznano
	renalna hipoplazija	neznano
	pulmonalna hipoplazija	neznano
Motnje reprodukcije in dojk	vnetje dojk/mastitis	pogosto

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	zelo pogosto
	bolečina v prsnem košu	zelo pogosto
	mrzlica	zelo pogosto
	utrujenost	zelo pogosto
	gripi podobni simptomi	zelo pogosto
	reakcija, povezana z infundiranjem	zelo pogosto
	bolečina	zelo pogosto
	pireksija	zelo pogosto
	vnetje sluznic	zelo pogosto
	periferni edem	zelo pogosto
	neugodje	pogosto
	edem	pogosto
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	kontuzija	pogosto

⁺ Označuje neželene učinke, o katerih so poročali v povezavi s smrtnim izidom.

¹ Označuje neželene učinke, o katerih so večinoma poročali v zvezi z infuzijskimi reakcijami. O natančnih odstotkih ni podatkov.

* Opaženo pri kombinirani uporabi po antraciklinih in sočasno s taksani.

Opis izbranih neželenih učinkov

Motnje v delovanju srca

Kongestivno srčno popuščanje, NYHA razred II–IV, je pogost neželeni učinek, povezan z uporabo trastuzumaba; povezan je bil tudi s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4). Znake in simptome motenj v delovanju srca, kot so dispneja, ortopneja, povečan kašelj, pljučni edem, galop S3 ali zmanjšan ventrikularni srčni iztis, so opazili pri bolnikih, zdravljenih s trastuzumabom (glejte poglavje 4.4).

V treh ključnih kliničnih preskušanjih pri adjuvantnem zdravljenju s trastuzumabom v kombinaciji s kemoterapijo je bila incidenca motenj v delovanju srca stopnje 3/4 (še posebno simptomatskega kongestivnega srčnega popuščanja) podobna pri bolnikih, ki so prejeli le kemoterapijo (to je, da niso prejeli trastuzumaba), in pri bolnikih, ki so prejeli trastuzumab zaporedno po taksanu (0,3 do 0,4%). Delež je bil najvišji pri bolnikih, ki so trastuzumab prejeli sočasno s taksanom (2,0 %). Pri neoadjuvantnem zdravljenju je izkušenj z dajanjem trastuzumaba sočasno s shemami, ki vsebujejo majhne odmerke antraciklinov, malo (glejte poglavje 4.4).

Srčno popuščanje razreda III–IV po NYHA se je po mediani časa spremljanja 12 mesecev pojavilo pri 0,6 % bolnikov v skupini, ki se je s trastuzumabom po zaključku adjuvantne kemoterapije zdravila eno leto. Po mediani časa spremljanja 8 let v študiji BO16348 je bila incidenca hudega kongestivnega srčnega popuščanja (NYHA razred III in IV) v skupini, ki se je eno leto zdravila s trastuzumabom, 0,8 %, delež blage simptomatske in asimptomatske disfunkcije levega prekata pa 4,6%.

Pri 71,4 % bolnikov, zdravljenih s trastuzumabom, je bilo hudo kongestivno srčno popuščanje reverzibilno (opredeljeno kot zaporedje najmanj dveh zaporednih vrednosti LVEF $\geq$ 50% po dogodku). Reverzibilnost blage simptomatske in asimptomatske disfunkcije levega prekata je bila dokazana pri 79,5% bolnikov. Približno 17% dogodkov, povezanih z motnjo delovanja srca, je nastopilo po zaključku zdravljenja s trastuzumabom.

V ključnih preskušanjih z intravensko danim trastuzumabom pri metastatski bolezni je bila incidenca motenj v delovanju srca pri bolnikih, ki so zdravilo prejeli sočasno s paklitakselom, v razponu od 9 do 12% v primerjavi z 1 do 4% pri samostojnem jemanju paklitaksel. Za monoterapijo je bil odstotek 6 do 9. Najvišji delež motenj v delovanju srca je bil pri bolnikih, ki so trastuzumab prejeli sočasno z antraciklinom/ciklofosfamidom (27%), in bil je signifikantno višji kot pri jemanju samega antraciklina/ciklofosfamida (7 do 10%). V naslednjem preskušanju, v katerem so prospektivno spremljali srčno delovanje, je bila incidenca simptomatičnega kongestivnega srčnega popuščanja pri bolnikih, ki so prejeli trastuzumab in docetaksel, 2,2 % v primerjavi z 0% pri bolnikih, zdravljenih samo z docetakselom. Pri večini bolnikov (79%), pri katerih so se pojavile motnje v delovanju srca v teh preskušanjih, je prišlo do izboljšanja po standardnem zdravljenju za kongestivno srčno popuščanje.

Infuzijske reakcije, alergiji podobne reakcije in preobčutljivost

Ocenjujejo, da se pri približno 40% bolnikov, ki prejemajo trastuzumab, pojavi neka oblika reakcij, povezanih z infuzijo. Vendar pa je večina infuzijskih reakcij po izrazitosti blaga do zmerna (lestvica NCI-CTC). Ponavadi se pojavijo v zgodnejših fazah zdravljenja, torej med prvo, drugo in tretjo infuzijo, ter so manj pogoste pri naslednjih infuzijah. Te reakcije vključujejo mrzlico, zvišano telesno temperaturo, dispnejo, hipotenzijo, piskanje, bronhospazem, tahikardijo, zmanjšano nasičenost s kisikom, dihalno stisko, izpuščaj, navzeo, bruhanje in glavobol (glejte poglavje 4.4). Pogostnost infuzijskih reakcij vseh stopenj je bila različna po študijah glede na indikacijo, metodologijo zbiranja podatkov in glede na to, ali so trastuzumab dajali sočasno s kemoterapijo ali v monoterapiji.

Hude anafilaktične reakcije, ki zahtevajo takojšnje dodatno posredovanje se lahko pojavijo, ponavadi med prvo ali drugo infuzijo trastuzumaba (glejte poglavje 4.4); povezane so lahko tudi s smrtnim izidom.

Anafilaktoidne reakcije so opazili v posameznih primerih.

Hematotoksičnost

Febrilna nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija in nevtropenija so se pojavljale zelo pogosto. Pogostnost pojavljanja hipoprotrombinemije ni znana. Če trastuzumab dajemo z docetakselom po antraciklinski terapiji, je lahko tveganje za nevtropenijo rahlo povečano.

Pljučni zapleti

V povezavi z uporabo trastuzumaba se pojavljajo hudi pljučni neželeni učinki, ki so bili povezani tudi s smrtnim izidom. Ti med drugim vključujejo pljučne infiltrate, akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS), pljučnico, pnevmonitis, plevralni izliv, dihalno stisko, akutni pljučni edem in respiratorno insuficienco (glejte poglavje 4.4).

Podrobnosti o dejavnostih za zmanjšanje tveganja v skladu z evropskim načrtom za obvladovanje tveganja (RMP) so navedene v poglavju Posebna opozorila in previdnostni ukrepi (poglavje 4.4).

Imunogenost

V študiji neoadjuvantnega-adjuvantnega zgodnjega raka dojk (BO22227) z mediano spremljanja, ki je presegla 70 mesecev, so se pri 10,1% bolnikov (30/296), zdravljenih z intravensko obliko trastuzumaba, razvila protitelesa proti trastuzumabu. Nevtralizirajoča protitelesa proti trastuzumabu so odkrili v 2 od 30 vzorcev, odvzetih po začetku zdravljenja pri bolnikih iz skupine, ki je prejela trastuzumab v intravenski obliki.

Klinični pomen pojava protiteles ni znan. Prisotnost protiteles proti trastuzumabu ni vplivala na farmakokinetiko, učinkovitost (določeno s patološkim popolnim odgovorom [pCR] in preživetjem brez dogodka (*Event Free Survival* [EFS])) in varnost, določeno s pojavom reakcij, povezanih z aplikacijo trastuzumaba v intravenski obliki.

Za uporabo trastuzumaba pri raku želodca ni na voljo podatkov o imunogenosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem v kliničnih preskušanjih pri ljudeh nimamo. Enkratnih odmerkov trastuzumaba samega, večjih od 10 mg/kg, v kliničnih preskušanjih niso dajali; v kliničnem preskušanju pri bolnikih z metastatskim rakom želodca so proučevali vzdrževalni odmerek 10 mg/kg vsake tri tedne, ki je sledil uveljavljemu odmerku 8 mg/kg. Odmerke do te vrednosti so bolniki dobro prenašali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa; ATC oznaka: L01FD01

Dazublys je biološko podobno zdravilo. Podrobne informacije so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab je rekombinantno humanizirano IgG1 monoklonsko protitelo proti receptorjem humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2). Čezmerno izražanje HER2 so opazili pri 20 do 30 % primarnega raka dojk. Študije stopnje HER2-pozitivnosti pri raku želodca s pomočjo imunohistokemije (IHC) in fluorescenčne hibridizacije *in situ* (FISH) ali kromogene hibridizacije *in situ* (CISH) so pokazale veliko variabilnost HER2-pozitivnosti – od 6,8% do 34,0% za metodo IHC in 7,1% do 42,6% za metodo FISH. Študije kažejo, da imajo bolniki z rakom dojk, katerih tumorji čezmerno izražajo HER2, krajše preživetje brez bolezni v primerjavi z bolniki, katerih tumorji ne izražajo HER2. Zunajcelična domena receptorja (ECD, p105) se lahko odcepi v krvni obtok in jo lahko določamo v serumskih vzorcih.

Mehanizem delovanja

Trastuzumab se z visoko afiniteto in specifičnostjo veže na poddomeno IV, jukstamembransko regijo zunajcelične domene HER2. Vezava trastuzumaba na HER2 zavira od liganda neodvisno signalno pot HER2 in preprečuje proteolitično cepitev zunajcelične domene, ki predstavlja aktivacijski mehanizem HER2. Posledično je trastuzumab tako v *in vitro* študijah kot tudi pri živalih zaviral delitev človeških tumorskih celic, ki čezmerno izražajo HER2. Trastuzumab je tudi močan mediator od protiteles odvisne celične citotoksičnosti (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – ADCC). V *in vitro* študijah je do s trastuzumabom posredovane ADCC preferenčno prihajalo na rakastih celicah, ki so čezmerno izražale HER2, v primerjavi s celicami, pri katerih se HER2 ni čezmerno izražal.

Ugotavljanje čezmernega izražanja HER2 ali amplifikacije gena HER2

Ugotavljanje čezmernega izražanja HER2 ali amplifikacije gena HER2 pri raku dojk

Trastuzumab se uporablja le pri bolnikih, katerih tumorji čezmerno izražajo HER2 ali imajo amplifikacijo gena HER2, določeno s točno in validirano metodo. Čezmerno izražanje HER2 ugotavljamo z imunohistokemično (IHC) metodo fiksiranih tumorskih blokov (glejte poglavje 4.4). Amplifikacijo gena HER2 določamo z metodo fluorescenčne hibridizacije *in situ* (FISH) ali metodo kromogene hibridizacije *in situ* (CISH) fiksiranih tumorskih blokov. Za zdravljenje s trastuzumabom so primerni bolniki, katerih rezultat čezmernega izražanja HER2 po metodi IHC znaša 3+ ali bolniki, katerih rezultat metod FISH ali CISH je pozitiven.

Za zagotovitev točnih in ponovljivih rezultatov mora biti testiranje opravljeno v specializiranem laboratoriju, ki lahko zagotavlja ustrezno validacijo postopka testiranja.

Priporočeni način vrednotenja rezultatov obarvanja preparatov po metodi IHC je naveden v preglednici 2.

Preglednica 2: Priporočeno točkovanje za vrednotenje obarvanja preparatov po metodi IHC pri raku dojk

Rezultat	Videz preparata po barvanju	Ocena čezmernega izražanja HER2
0	Obarvanje ni prisotno ali pa so obarvane membrane pri < 10% vseh tumorskih celic v preparatu.	negativno
1+	Šibko, komaj zaznavno obarvanje membrane je prisotno pri > 10% tumorskih celic. Celične membrane so le delno obarvane.	negativno
2+	Šibko do srednje močno obarvane celotne membrane pri > 10% tumorskih celic.	nezanesljivo
3+	Močno obarvane celotne membrane pri > 10% tumorskih celic.	pozitivno

V splošnem velja, da je rezultat metode FISH pozitiven, če je razmerje med številom kopij gena HER2 na tumorsko celico in številom kopij kromosoma 17 večje ali enako 2, ali če je število kopij gena HER2 na tumorsko celico večje od 4, če ne uporabimo preverjanja s kromosomom 17.

V splošnem velja, da je rezultat metode CISH pozitiven, če obstaja več kot 5 kopij gena HER2 na jedro v več kot 50% tumorskih celic.

Za popolna navodila o učinkovitosti metod in interpretaciji rezultatov, prosimo, glejte navodila za uporabo validiranih metod FISH in CISH. Veljajo tudi uradna priporočila za testiranje na HER2.

Analize za katero koli drugo metodo, ki se lahko uporablja za oceno ekspresije beljakovine ali gena HER2, lahko izvajajo le laboratoriji, ki uporabljajo ustrezne sodobne validirane metode. Te metode morajo biti dovolj natančne in točne, da pokažejo čezmerno izražanje HER2 ter ločijo med srednjim (skladno z 2+) in močnim (skladno s 3+) čezmernim izražanjem HER2.

Ugotavljanje čezmernega izražanja HER2 ali amplifikacije gena HER2 pri raku želodca

Za ugotavljanje čezmernega izražanja HER2 ali amplifikacije gena HER2 se lahko uporablja le natančna in validirana metoda. Kot prva metoda je priporočena imunohistokemijska metoda, v primerih, ko pa je potreben tudi status amplifikacije gena HER2, pa je treba uporabiti s srebrom izboljšano hibridizacijo *in situ* (SISH) ali tehniko FISH. Vendar pa je za paralelno oceno histologije in morfologije tumorja priporočljiva tehnika SISH. Za zagotovitev validacije postopkov testiranja in pridobitev natančnih in ponovljivih rezultatov mora biti testiranje HER2 opravljeno v laboratoriju z ustrezno usposobljenim osebjem. Celotna navodila o učinkovitosti metod in interpretaciji rezultatov prosimo glejte navodila za uporabo, ki so priložena testnim metodam za določanje HER2.

V preskušanju ToGA (BO18255) so bolnike, katerih tumorji so bili IHC3+ ali FISH pozitivni, definirali kot HER2 pozitivne in jih vključili v preskušanje. Na osnovi rezultatov kliničnega preskušanja je bila korist ugotovljena pri bolnikih, ki so imeli najvišjo stopnjo čezmernega izražanja proteina HER2, kar pomeni rezultat po IHC metodi 3+ ali pa 2+ ter istočasno pozitiven rezultat po metodi FISH.

V študiji za primerjavo metod (študija D008548) so med tehnikama SISH in FISH za ugotavljanje amplifikacije gena HER2 pri bolnikih z rakom želodca opazili visoko stopnjo ujemanja (> 95%).

Čezmerno izražanje HER2 se ugotavlja z imunohistokemijsko (IHC) metodo fiksiranih tumorskih blokov. Amplifikacijo gena HER2 se določa z metodo hibridizacije *in situ*, torej s SISH ali FISH fiksiranih tumorskih blokov.

Priporočen način vrednotenja rezultatov obarvanja preparatov po metodi IHC je naveden v preglednici 3.

Preglednica 3: Priporočen sistem točkovanja za vrednotenje obarvanja preparatov po metodi IHC pri raku želodca

Rezultat	Kirurški vzorci – videz preparata po barvanju	Vzorci biopsije – videz preparata po barvanju	Ocena čezmernega izražanja HER2
0	Obarvanje ni prisotno ali pa je prisotno pri manj kot < 10% tumorskih celic.	Obarvanje ni prisotno pri nobeni tumorski celici.	negativno
1+	Šibko, komaj zaznavno obarvanje membrane je prisotno pri $\geq 10\%$ tumorskih celic. Celične membrane so le delno obarvane.	Klaster tumorskih celic ima šibko, komaj zaznavno obarvanje membrane, ne glede na odstotek obarvanih tumorskih celic.	negativno
2+	Šibko do srednje močno obarvane celotne, bazolateralne ali lateralne membrane pri $\geq 10\%$ tumorskih celic.	Klaster tumorskih celic ima šibko do srednje močno obarvane celotne, bazolateralne ali lateralne membrane, ne glede na odstotek obarvanih tumorskih celic.	nezanesljivo
3+	Močno obarvane celotne, bazolateralne ali lateralne membrane pri $\geq 10\%$ tumorskih celic.	Klaster tumorskih celic ima močno obarvane celotne, bazolateralne ali lateralne membrane, ne glede na odstotek obarvanih tumorskih celic.	pozitivno

V splošnem velja, da je rezultat metode SISH ali FISH pozitiven, če je razmerje med številom kopij gena HER2 na tumorsko celico in številom kopij kromosoma 17 večje ali enako 2.

Klinična učinkovitost in varnost

Metastatski rak dojk

Trastuzumab so v kliničnih preskušanjih uporabljali kot monoterapijo pri bolnikih z metastatsko obliko raka dojk, katerih tumorji so čezmerno izražali HER2 in pri katerih je prišlo do napredovanja bolezni po enem ali več kemoterapevtskih zdravljenjih njihove metastatske bolezni (le trastuzumab).

Trastuzumab so uporabljali tudi v kombinaciji s paklitakselom ali docetakselom za zdravljenje bolnikov, ki predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen. Bolnike, ki so predhodno prejeli adjuvantno kemoterapijo na osnovi antraciklinov, so zdravili s paklitakselom (175 mg/m², infundirano v 3 urah) samim ali skupaj s trastuzumabom. V ključnem preskušanju docetaksela (100 mg/m², infundirano v 1 uri) s trastuzumabom ali brez njega je 60% bolnikov predhodno prejelo adjuvantno kemoterapijo na osnovi antraciklinov. Bolniki so prejeli trastuzumab do napredovanja bolezni.

Učinkovitost trastuzumaba v kombinaciji s paklitakselom pri bolnikih, ki niso prejeli predhodne kemoterapije z antraciklinom, ni bila proučevana. Trastuzumab pa je bil skupaj z docetakselom učinkovit ne glede na to, ali so bolniki prej prejeli adjuvantno terapijo z antraciklini ali ne.

Testna metoda za določanje čezmerno izraženega HER2, s katero ugotovijo primernost bolnika, ki so jo uporabili v ključnih kliničnih preskušanjih monoterapije trastuzumaba in trastuzumaba z docetakselom, temelji na imunohistokemičnem barvanju HER2 v fiksiranih preparatih tumorjev dojk po uporabi murinih monoklonskih protiteles CB11 in 4D5. Tkiva so bila fiksirana s formalinom ali v Bouinsovem fiksativu. Preiskovalno metodo so zaradi kliničnega preskušanja izvajali v centralnem laboratoriju in za vrednotenje rezultatov uporabili lestvico od 0 do 3+. Bolniki z vrednostmi 2+ ali 3+ so bili vključeni, tisti z 0 ali 1+ pa izključeni. Več kot 70% vključenih bolnikov je izkazovalo čezmerno izražanje stopnje 3+. Podatki kažejo, da so bili koristni učinki pri bolnikih z višjo stopnjo čezmernega izražanja HER2 (3+) večji.

Glavna testna metoda, ki so jo uporabili za določitev pozitivnosti HER2 v ključnem preskušanju docetaksela skupaj s trastuzumabom ali brez njega, je bila imunohistokemija. Manjši del bolnikov so testirali z metodo fluorescenčne hibridizacije *in situ* (FISH). V tem preskušanju je 87% vključenih

bolnikov imelo bolezen, ki je bila IHC 3+, 95% vključenih bolnikov pa je imelo bolezen, ki je bila IHC 3+ in/ali FISH-pozitivna.

Tedensko odmerjanje pri metastatskem raku dojk

Preglednica 4 navaja rezultate učinkovitosti iz študij monoterapije in kombiniranega zdravljenja.

Preglednica 4. Rezultati učinkovitosti iz študij monoterapije in kombiniranega zdravljenja

Parameter	Monoterapija	Kombinirano zdravljenje			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab in paklitaksel ² N = 68	Paklitaksel ² N = 77	Trastuzumab in docetaksel ³ N = 92	Docetaksel ³ N = 94
Delež odgovora (95% IZ)	18% (13 – 25)	49% (36 – 61)	17% (9 – 27)	61% (50 – 71)	34% (25 – 45)
Mediana časa odgovora (meseči) (95% IZ)	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)
Mediana TTP (meseči) (95% IZ)	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)
Mediana preživetja (meseči) (95% IZ)	16,4 (12,3 – no)	24,8 (18,6 – 33,7)	17,9 (11,2 – 23,8)	31,2 (27,3 – 40,8)	22,74 (19,1 – 30,8)

TTP = čas do napredovanja bolezni (*time to progression*); “no” – ni bilo mogoče oceniti ali pa še ni bilo doseženo; IZ = interval zaupanja

1. Študija H0649g: IHC 3+ podskupina bolnikov

2. Študija H0648g: IHC 3+ podskupina bolnikov

3. Študija M77001: celotna skupina bolnikov (bolniki, ki so jih nameravali zdraviti, *intent-to-treat*), rezultati po 24 mesecih.

Kombinirano zdravljenje s trastuzumabom in anastrozolum

Trastuzumab so proučevali v kombinaciji z anastrozolum v prvi liniji zdravljenja metastatskega raka dojk pri bolnicah v postmenopavzi s čezmerno izraženim HER2 in pozitivnimi hormonskimi receptorji (estrogenski receptorji (ER) in/ali progesteronski receptorji (PR)). Preživetje brez napredovanja bolezni je bilo v skupini, ki je prejela trastuzumab in anastrozol, dvakrat daljše (4,8 meseca) kot v skupini, ki je jemala le anastrozol (2,4 meseca). Pri drugih parametrih so bila izboljšanja pri kombinaciji vidna pri celokupnem odgovoru (16,5% v primerjavi s 6,7%), deležu klinične koristi (42,7% v primerjavi s 27,9%) in času do napredovanja bolezni (4,8 meseca v primerjavi z 2,4 meseca). Med skupinama ni bilo razlik v času do odgovora na zdravljenje in trajanju odgovora. Mediana celokupnega preživetja je bila v skupini, ki je jemala kombinacijo zdravil, daljša za 4,6 meseca. Razlika ni bila statistično značilna, vendar pa je več kot polovica bolnikov iz skupine, ki je jemala le anastrozol po napredovanju bolezni, prešla na shemo, ki je vsebovala trastuzumab.

Odmerjanje enkrat na 3 tedne pri metastatskem raku dojk

Preglednica 5 navaja rezultate učinkovitosti monoterapije in kombiniranega zdravljenja iz študij brez primerjalne skupine.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti monoterapije in kombiniranega zdravljenja iz študij brez primerjalne skupine

Parameter	Monoterapija		Kombinirano zdravljenje	
	trastuzumab ¹ N = 105	trastuzumab ² N = 72	trastuzumab in paklitaksel ³ N = 32	trastuzumab in docetaksel ⁴ N = 110
Delež odgovora (95% IZ)	24% (15,0–35,0)	27% (14,0–43,0)	59% (41,0 – 76,0)	73% (63,0 – 81,0)
Mediana časa odgovora (meseči) (razpon)	10,1 (2,8 – 35,6)	7,9 (2,1 – 18,8)	10,5 (1,8 – 21)	13,4 (2,1 – 55,1)

Mediana TTP (meseči) (95% IZ)	3,4 (2,8 – 4,1)	7,7 (4,2 – 8,3)	12,2 (6,2 – no)	13,6 (11 – 16)
Mediana preživetja (meseči) (95% IZ)	no	no	no	47,3 (32,0 – no)

TTP = čas do napredovanja bolezni; "no" – ni bilo mogoče oceniti ali pa še ni bilo doseženo; IZ = interval zaupanja

1. Študija WO16229: uvajalni odmerek 8 mg/kg, sledil je odmerek 6 mg/kg po 3-tedenskem režimu.
2. Študija MO16982: uvajalni odmerek 6 mg/kg na teden 3 tedne; sledil je odmerek 6 mg/kg po 3tedenskem režimu.
3. Študija BO15935
4. Študija MO16419

Mesta napredovanja bolezni

Pogostnost napredovanja v jetrih je bila signifikantno zmanjšana pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo trastuzumaba in paklitaksela, v primerjavi s samim paklitakselom (21,8% v primerjavi s 45,7%; $p = 0,004$). Progresija v osrednjem živčnem sistemu je bila pri bolnikih, zdravljenih s trastuzumabom in paklitakselom, pogostejša kot pri tistih, ki so prejeli le paklitaksel (12,6% v primerjavi s 6,5%; $p = 0,377$).

Zgodnji rak dojk (adjuvantno zdravljenje)

Zgodnji rak dojk je definiran kot nemetastatski, primarni, invazivni karcinom dojk.

Pri adjuvantnem zdravljenju so trastuzumab proučevali v 4 obsežnih, multicentričnih, randomiziranih preskušanjih:

- Študija BO16348 je bila zasnovana za primerjavo enoletnega in dvoletnega zdravljenja s trastuzumabom (odmerjanjem na 3 tedne) z opazovanjem bolnikov z zgodnjo obliko HER2-pozitivnega raka dojk po operaciji, standardni kemoterapiji in radioterapiji (kar so uporabili). Poleg tega so izvedli primerjavo dvoletnega zdravljenja s trastuzumabom z enoletnim zdravljenjem s trastuzumabom. Bolniki, ki so bili določeni za prejemanje trastuzumaba, so prejeli začetni uvajalni odmerek 8 mg/kg telesne mase, nato pa so prejeli eno ali dve leti 6 mg/kg telesne mase vsake tri tedne.
- Preskušnji NSABP B-31 in NCCTG N9831, ki imata skupno analizo, sta bili zasnovani za proučevanje klinične koristi kombinacije zdravljenja s trastuzumabom in paklitakselom po kemoterapiji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (kemoterapiji AC). Dodatno so v preskušnju NCCTG N9831 pri bolnikih z zgodnjo obliko HER2-pozitivnega raka dojk po operaciji proučevali zaporedno dajanje trastuzumaba po kemoterapiji z doksorubicinom in ciklofosfamidom, ki jima je sledil paklitaksel (kemoterapiji AC → P).
- Preskušanje BCIRG 006 je bilo zasnovano za proučevanje kombinacije zdravljenja s trastuzumabom in docetakselom, bodisi po kemoterapiji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (kemoterapiji AC) bodisi v kombinaciji z docetakselom in karboplatinom pri bolnikih z zgodnjo obliko HER2-pozitivnega raka dojk po operaciji.

V kliničnem preskušanju je bil zgodnji rak dojk omejen na operabilni, primarni, invazivni adenokarcinom dojk, s pozitivnimi aksilarnimi bezgavkami ali negativnimi aksilarnimi bezgavkami, če so tumorji v premeru znašali vsaj 1 cm.

V skupni analizi preskušanj NSABP B-31 in NCCTG N9831 je bil zgodnji rak dojk omejen na ženske z operabilnim rakom dojk z visokim tveganjem, opredeljenim kot pozitivna oblika HER2 s pozitivnimi aksilarnimi bezgavkami ali pozitivna oblika HER2 z negativnimi bezgavkami z dejavniki visokega tveganja (velikost tumorja > 1 cm in negativni estrogenski receptorji ali velikost tumorja > 2 cm neodvisno od hormonskega statusa).

V preskušanju BCIRG 006 je bil HER2-pozitiven zgodnji rak dojk omejen bodisi na bolnike s pozitivnimi bezgavkami bodisi na bolnike z negativnimi bezgavkami z visokim tveganjem (brez prizadetih bezgavk (pN0) in z vsaj enim od naslednjih faktorjev: tumor, večji od 2 cm, negativni estrogenski in progesteronski receptorji, histološki in/ali jedrni gradus 2 do 3 ali starost < 35 let).

Rezultati učinkovitosti študije BO16348 po medianem času spremljanja 12 mesecev* in 8 let** so povzeti v preglednici 6.

Preglednica 6: Rezultati učinkovitosti študije BO16348

Parameter	Mediani čas spremljanja 12 mesecev		Mediani čas spremljanja 8 let	
	opazovanje N = 1693	trastuzumab ¹ leto N = 1693	opazovanje N = 1697***	trastuzumab ¹ leto N = 1702***
Preživetje brez bolezni				
- št. bolnikov z dogodkom	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- št. bolnikov brez dogodka	1474 (87,1%)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
P-vrednost v primerjavi z opazovanjem	< 0,0001		< 0,0001	
Razmerje ogroženosti v primerjavi z opazovanjem	0,54		0,76	
Preživetje brez ponovitve bolezni				
- št. bolnikov z dogodkom	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- št. bolnikov brez dogodka	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
P-vrednost v primerjavi z opazovanjem	< 0,0001		< 0,0001	
Razmerje ogroženosti v primerjavi z opazovanjem	0,51		0,73	
Preživetje brez pojava oddaljenih metastaz				
- št. bolnikov z dogodkom	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- št. bolnikov brez dogodka	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
P-vrednost v primerjavi z opazovanjem	< 0,0001		< 0,0001	
Razmerje ogroženosti v primerjavi z opazovanjem	0,50		0,76	
Celokupno preživetje (smrt)				
- št. bolnikov z dogodkom	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- št. bolnikov brez dogodka	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
P-vrednost v primerjavi z opazovanjem	0,24		0,0005	
Razmerje ogroženosti v primerjavi z opazovanjem	0,75		0,76	

* Eden izmed primarnih končnih ciljev, preživetje brez bolezni, je v primerjavi z opazovanjem po enem letu dosegel vnaprej določeno statistično mejo.

** Končna analiza (vključno s preходом 52% bolnikov z opazovanja na trastuzumab).

*** V celokupni velikosti vzorca je neskladje zaradi majhnega števila bolnikov, ki so jih randomizirali po preteku datuma, do katerega so upoštevali podatke za analizo po mediano 12-mesečnem spremljanju.

Rezultati učinkovitosti iz vmesne analize učinkovitosti so presegli s protokolom vnaprej določeno statistično mejo za primerjavo enoletnega zdravljenja s trastuzumabom z opazovanjem. Po mediano 12-mesečnem spremljanju je bilo razmerje ogroženosti za preživetje brez bolezni 0,54 (95% IZ: 0,44; 0,67). To se izraža kot absolutna korist skupine, ki je prejela trastuzumab, v smislu 2-letnega preživetja brez bolezni za 7,6 odstotne točke (85,8% v primerjavi z 78,2%).

Končna analiza je bila opravljena po mediano 8-letnem spremljanju. Pokazala je, da je 1-letno zdravljenje s trastuzumabom povezano s 24 % zmanjšanjem tveganja v primerjavi s samo opazovanjem (razmerje ogroženosti = 0,76; 95% IZ: 0,67; 0,86). To se izraža kot absolutna korist enoletnega zdravljenja s trastuzumabom v smislu 8-letnega preživetja brez bolezni za 6,4 odstotne točke.

Omenjena končna analiza ni pokazala dodatne koristi podaljšanja zdravljenja s trastuzumabom na dve leti v primerjavi z enoletnim zdravljenjem [razmerje ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti pri dvoletnem zdravljenju v primerjavi z enoletnim zdravljenjem = 0,99 (95% IZ: 0,87; 1,13), p-vrednost = 0,90 in razmerje ogroženosti za celokupno preživetje = 0,98 (0,83; 1,15), p-vrednost = 0,78]. Delež asimptomatskih motenj v delovanju srca je bil večji v skupini z dvoletnim zdravljenjem (8,1% v primerjavi s 4,6% v skupini z enoletnim zdravljenjem). Več bolnikov je doživelo najmanj en neželeni dogodek stopnje 3 ali 4 v skupini z dvoletnim zdravljenjem (20,4%) v primerjavi s skupino z enoletnim zdravljenjem (16,3%).

V študijah NSABP B-31 in NCCTG N9831 so trastuzumab dajali v kombinaciji s paklitakselom, po kemoterapiji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (kemoterapiji AC).

Odmerjanje doksorubicina in ciklofosfamida, ki so ju dajali sočasno, je bilo naslednje:

- doksorubicin v obliki intravenskega bolusa – 60 mg/m², vsake 3 tedne, 4 cikle;
- ciklofosfamid intravensko – 600 mg/m² v 30 minutah, vsake 3 tedne, 4 cikle.

Odmerjanje paklitaksela v kombinaciji s trastuzumabom je bilo naslednje:

- paklitaksel intravensko – 80 mg/m² v obliki kontinuirane intravenske infuzije, vsak teden, skupaj 12 tednov
- ali
- paklitaksel intravensko – 175 mg/m² v obliki kontinuirane intravenske infuzije, vsake 3 tedne, skupaj 4 cikle (na 1. dan vsakega cikla).

Rezultati učinkovitosti iz skupne analize preskušanj NSABP B-31 in NCCTG N9831 v času končne analize preživetja brez bolezni* so povzeti v preglednici 7. Mediana spremljanja je bila 1,8 leta za bolnike v skupini AC → P in 2,0 leta za bolnike v skupini AC → PH.

Preglednica 7: Povzetek rezultatov učinkovitosti iz skupne analize preskušanj NSABP B-31 in NCCTG N9831 v času končne analize preživetja brez bolezni*

Parameter	AC → P (n = 1679)	AC → PH (n = 1672)	Razmerje ogroženosti v primerjavi z AC → P (95% IZ) p-vrednost
Preživetje brez bolezni: število bolnikov z dogodkom (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001
Pojav oddaljenih metastaz: število bolnikov z dogodkom	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p < 0,0001
Smrt (dogodek celokupnega preživetja): število bolnikov z dogodkom	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p = 0,014**

A: doksorubicin; C: ciklofosfamid; P: paklitaksel; H: trastuzumab; IZ: interval zaupanja

* Po mediani spremljanja 1,8 leta za bolnike v skupini AC → P in 2,0 leta za bolnike v skupini AC → PH.

** Vrednost p za celokupno preživetje ni presegla vnaprej določene statistične meje za primerjavo AC → PH z AC → P.

Kar zadeva primarni cilj, preživetje brez bolezni, je dodatek trastuzumaba kemoterapiji s paklitakselom zmanjšal tveganje za ponovitev bolezni za 52%. Razmerje ogroženosti se izraža kot absolutna korist skupine, ki je prejela AC → PH (Trastuzumab), v smislu 3-letnega preživetja brez bolezni za 11,8 odstotne točke (87,2% v primerjavi s 75,4%).

Ob pregledu varnosti po mediani spremljanja 3,5 do 3,8 leta je analiza preživetja brez bolezni ponovno potrdila velikost koristi, prikazane v končni analizi preživetja brez bolezni. Kljub prehodu na trastuzumab v kontrolni skupini, je dodatek trastuzumaba kemoterapiji s paklitakselom zmanjšal tveganje za ponovitev bolezni za 52%. Hkrati je zmanjšal tudi tveganje za smrt za 37%.

Vnaprej načrtovana končna analiza celokupnega preživetja iz skupne analize študij NSABP B-31 in NCCTG N9831 je bila opravljena, ko je nastopilo 707 smrti (mediana spremljanja 8,3 leta v skupini AC → PH). Zdravljenje z AC → PH je statistično značilno izboljšalo celokupno preživetje v primerjavi z AC → P (stratificirano razmerje ogroženosti 0,64; 95% IZ [0,55; 0,74] p vrednost lograng < 0,0001). Po 8 letih je bil delež celokupnega preživetja ocenjen na 86,9 % v skupini AC → PH in 79,4% v skupini AC → P, z absolutno koristjo 7,4% (95% IZ 4,9%, 10%).

Končni rezultati za celokupno preživetje iz skupne analize študij NSABP B-31 in NCCTG N9831 so povzeti v spodnji preglednici 8.

Preglednica 8: Končna analiza celokupnega preživetja iz skupne analize preskušanj NSABP B-31 in NCCTG N9831

Parameter	AC → P (n = 2032)	AC → PH (n = 2031)	p-vrednost v primerjavi z AC → P	Razmerje ogroženosti v primerjavi z AC → P (95% IZ)
Smrt (dogodek celokupnega preživetja): Št. bolnikov z dogodkom (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doksorubicin; C: ciklofosfamid; P: paklitaksel; H: trastuzumab; IZ: interval zaupanja

Ob končni analizi celokupnega preživetja iz skupne analize študij NSABP B-31 in NCCTG N9831 so opravili tudi analizo preživetja brez bolezni. Posodobljeni rezultati analize preživetja brez bolezni (stratificirano razmerje ogroženosti 0,61; 95% IZ [0,54; 0,69] so pokazali podobno korist v preživetju brez bolezni v primerjavi s končno primarno analizo preživetja brez bolezni, ne glede na to, da je 24,8% bolnikov v skupini AC → P prešlo na zdravljenje s trastuzumabom. Po 8 letih je bil delež preživetja brez bolezni ocenjen na 77,2% (95% IZ: 75,4; 79,1) v skupini AC → PH, kar predstavlja absolutno korist 11,8% v primerjavi s skupino AC → P.

V študiji BCIRG 006 so trastuzumab dajali v kombinaciji z docetakselom po kemoterapiji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (AC → DH) ali v kombinaciji z docetakselom in karboplatinom (DCarbH).

Odmerjanje docetaksela je bilo naslednje:

- docetaksel intravensko – 100 mg/m² v obliki intravenske infuzije v 1 uri, vsake 3 tedne, skupaj 4 cikle (na 2. dan prvega cikla, potem pa na 1. dan vsakega nadaljnjega cikla)

ali

- docetaksel intravensko – 75 mg/m² v obliki intravenske infuzije v 1 uri, vsake 3 tedne, skupaj 6 ciklov (na 2. dan prvega cikla z docetakselom, nato na dan vsakega nadaljnjega cikla).

Temu je sledil:

- karboplatin (pri tarčni AUC 6 mg/ml/min) v obliki intravenske infuzije v 30 do 60 minutah, vsake 3 tedne, skupaj 6 ciklov.

Trastuzumab so dajali tedensko s kemoterapijo, nato pa vsake 3 tedne, skupaj 52 tednov.

Rezultati učinkovitosti iz preskušanja BCIRG 006 so povzeti v preglednicah 9 in 10. Mediana spremljanja je bila 2,9 leta v skupini AC → D in 3,0 leta v skupinah AC → DH in DCarbH.

Preglednica 9: Pregled analiz učinkovitosti za preskušanje BCIRG 006; AC → D v primerjavi z AC → DH

Parameter	AC → D (n = 1073)	AC → DH (n = 1074)	Razmerje ogroženosti v primerjavi z AC → D (95% IZ) p-vrednost
Preživetje brez bolezni: število bolnikov z dogodkom	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Pojav oddaljenih metastaz: število bolnikov z dogodkom	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Smrt (dogodek celokupnega preživetja): število bolnikov z dogodkom	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

AC → D = doksorubicin in ciklofosfamid, ki jima sledi docetaksel; AC → DH = doksorubicin in ciklofosfamid, ki jima sledita docetaksel in trastuzumab; IZ = interval zaupanja

Preglednica 10: Pregled analiz učinkovitosti za preskušanje BCIRG 006; AC → D v primerjavi DCarbH

Parameter	AC → D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Razmerje ogroženosti v primerjavi z AC → D (95% IZ)
Preživetje brez bolezni: število bolnikov z dogodkom	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Pojav oddaljenih metastaz: število bolnikov z dogodkom	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Smrt (dogodek celokupnega preživetja): število bolnikov z dogodkom	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

AC → D = doksorubicin in ciklofosfamid, ki jima sledi docetaksel; DCarbH = docetaksel, karboplatin in trastuzumab; IZ = interval zaupanja

V študiji BCIRG 006 se razmerje ogroženosti za primarni cilj, preživetje brez bolezni, izraža kot absolutna korist skupine AC → DH (trastuzumab) v smislu 3-letnega preživetja brez bolezni za 5,8 odstotne točke (86,7% v primerjavi z 80,9%), korist skupine DCarbH (trastuzumab) pa za 4,6 odstotne točke v primerjavi s skupino AC → D (85,5% v primerjavi z 80,9%) v.

V študiji BCIRG 006 je 213/1075 bolnikov v skupini DCarbH (TCH), 221/1074 bolnikov v skupini AC → DH (AC → TH) in 217/1073 bolnikov v skupini AC → D (AC → T) imelo stanje zmogljivosti po Karnofskem ≤ 90 (ali 80 ali 90). V preživetju brez bolezni v tej podskupini ni bilo opaziti koristi (razmerje ogroženosti = 1,16; 95% IZ [0,73; 1,83] za DCarbH (TCH) v primerjavi z AC → D (AC → T); razmerje ogroženosti 0,97; 95% IZ [0,60; 1,55] za AC → DH (AC → TH) v primerjavi z AC → D).

Dodatno so izvedli *post-hoc* eksplorativno analizo podatkov iz skupne analize kliničnih študij NSABP B-31/NCCTG N9831 in BCIRG006, ki vključujejo dogodke preživetja brez bolezni in simptomatske srčne dogodke. Analiza je povzeta v preglednici 11.

Preglednica 11: *Post-hoc* eksplorativna analiza podatkov iz skupne analize kliničnih študij NSABP B31/NCCTG N9831* in BCIRG 006, ki vključujejo dogodke preživetja brez bolezni in simptomatske srčne dogodke.

	AC → PH (v primerjavi z AC → P) (NSABP B-31 in NCCTG N9831)	AC → DH (v primerjavi z AC → D) (BCIRG 006)	DCarbH (v primerjavi z AC → D) (BCIRG 006)
Primarna analiza učinkovitosti Razmerje ogroženosti za preživetje brez bolezni (95% IZ) p-vrednost	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 dolgoročnega spremljanja učinkovitosti** Razmerje ogroženosti za preživetje brez bolezni (95% IZ) p-vrednost	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
<i>Post-hoc</i> eksplorativna analiza z dogodki preživetja brez bolezni in simptomatskimi srčnimi dogodki Dolgoročno spremljanje** razmerje ogroženosti (95% IZ)	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
IZ = interval zaupanja

* V času končne analize preživetja brez bolezni. Po mediani spremljanja 1,8 leta za bolnike v skupini AC → P in 2,0 leta za bolnike v skupini AC → PH.

** Mediana dolgoročnega spremljanja v skupni analizi kliničnih študij je bila 8,3 leta (razpon: 0,1-12,1) za bolnike v skupini AC → PH in 7,9 let (razpon: 0,0-12,2) za bolnike v skupini AC → P. Mediana dolgoročnega spremljanja v študiji BCIRG 006 je bila 10,3 leta za bolnike v skupinah AC → D (razpon: 0,0-12,6) in DCarbH (razpon: 0,0-13,1) ter 10,4 leta za bolnike v skupini AC → DH (razpon: 0,0-12,7).

Zgodnji rak dojke (neoadjuvantno-adjuvantno zdravljenje)

Trenutno še ni na voljo rezultatov, ki bi primerjali učinkovitost trastuzumaba, danega skupaj s kemoterapijo pri adjuvantnem zdravljenju, z učinkovitostjo pri neoadjuvantnem/adjuvantnem zdravljenju.

Študija MO16432 je bila multicentrično randomizirano preskušanje na področju neoadjuvantneoadjuvantnega zdravljenja, zasnovano za proučevanje klinične učinkovitosti sočasnega dajanja trastuzumaba in neoadjuvantne kemoterapije, ki je vsebovala antraciklin in taksan. Temu je sledilo adjuvantno dajanje trastuzumaba do skupno enega leta zdravljenja. V študijo so vključili bolnike z novo diagnosticiranim lokalno napredujočim rakom dojke (stadij III) ali z zgodnjo obliko vnetnega raka dojke. Bolniki s HER2-pozitivnimi tumorji so bili randomizirani v skupino, ki je prejela neoadjuvantno kemoterapijo sočasno z neoadjuvantnim trastuzumabom najprej, nato pa še adjuvantno, ali v skupino, ki je prejela le neoadjuvantno kemoterapijo.

V študiji MO16432 so trastuzumab (uvajalni odmerek 8 mg/kg, sledil je vzdrževalni odmerek 6 mg/kg vsake tri tedne) dajali sočasno z 10 cikli neoadjuvantne kemoterapije, in sicer:

- doksorubicin 60 mg/m² in paklitaksel 150 mg/m², dana enkrat na tri tedne, 3 cikle;

temu je sledil

- paklitaksel 175 mg/m², dan enkrat na tri tedne, 4 cikle;

sledili so

- ciklofosfamid, metotreksat in 5-fluorouracil na dneve 1 in 8 vsake štiri tedne, 3 cikle;

po operaciji so sledili:

- dodatni cikli trastuzumaba, danega adjuvantno (do zaključitve prvega leta zdravljenja).

Rezultati učinkovitosti študije MO16432 so povzeti v preglednici 12. Mediana spremljanja v skupini, ki je prejela trastuzumab, je bila 3,8 let.

Preglednica 12: Rezultati učinkovitosti preskušanja MO16432

Parameter	Kemoterapija + trastuzumab (n = 115)	Samo kemoterapija (n = 116)	
Preživetje brez bolezni			Razmerje ogroženosti (95% IZ)
Število bolnikov z dogodkom	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p = 0,0275
Skupni popolni patološki odgovor* (95% IZ)	40 % (31,0; 49,6)	20,7 % (13,7; 29,2)	p = 0,0014
Celokupno preživetje			Razmerje ogroženosti (95% IZ)
Število bolnikov z dogodkom	22	33	0,59 (0,35; 1,02) p = 0,0555

* Definiran kot odsotnost kakršnega koli invazivnega raka v dojkah in aksilarnih bezgavkah IZ = interval zaupanja

Absolutna korist 13 odstotnih točk v prid skupini, ki je prejela trastuzumab, je bila ocenjena v smislu 3-letnega preživetja brez bolezni (65% proti 52%).

Metastatski rak želodca

Trastuzumab so proučevali v randomiziranem, odprtem preskušanju faze III ToGA (BO18255) v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s samo kemoterapijo.

Kemoterapijo so dajali, kot je navedeno spodaj:

- kapecitabin – 1000 mg/m² peroralno dvakrat na dan 14 dni vsake 3 tedne, skupaj 6 ciklov (zvečer prvega dne do jutra dneva 15 vsakega cikla)
- ali
- 5-fluorouracil intravensko – 800 mg/m²/dan v obliki kontinuirane intravenske infuzije 5 dni, dano vsake 3 tedne, skupaj šest ciklov (dnevi 1 do 5 vsakega cikla).

Kapecitabin ali 5-fluorouracil so dajali skupaj s:

- cisplatinom – 80 mg/m² vsake 3 tedne 6 ciklov, 1. dan vsakega cikla.

Rezultati učinkovitosti za preskušanje BO18225 so povzeti v preglednici 13.

Preglednica 13: Rezultati učinkovitosti preskušanja BO18225

Parameter	FP n = 290	FP+H n = 294	Razmerje ogroženosti (95% IZ)	p-vrednost
Celokupno preživetje, mediana (mesece)	11,1	13,8	0,74 (0,60 – 0,91)	0,0046
Preživetje brez napredovanja bolezni, mediana (mesece)	5,5	6,7	0,71 (0,59 – 0,85)	0,0002
Čas do napredovanja bolezni, mediana (mesece)	5,6	7,1	0,70 (0,58 – 0,85)	0,0003
Celokupni odgovor na zdravljenje, %	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22; 2,38)	0,0017
Trajanje odgovora, mediana (mesece)	4,8	6,9	0,54 (0,40 – 0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropirimidin/cisplatin + Trastuzumab; FP: Fluoropirimidin/cisplatin; a:razmerje obov
V preskušanje so vključili bolnike, ki predhodno za HER2-pozitivni neoperabilni lokalno napredovali ali ponavljajoči se in/ali metastatski adenokarcinom želodca ali gastroezofagealnega prehoda niso bili zdravljeni ali primerni za zdravljenje. Primarni končni cilj preskušanja je bilo celokupno preživetje, ki so ga definirali kot čas od dneva randomizacije do dneva smrti iz katerega koli vzroka. Do časa analize je umrlo skupaj 349 randomiziranih bolnikov: 182 bolnikov (62,8%) v kontrolni skupini in 167 bolnikov (56,8%) v skupini, ki je prejela tudi zdravilo. Večina smrti je nastopila zaradi dogodkov, ki so bili povezani z obstoječim rakom.

Rezultati *post hoc* analiz podskupin kažejo, da zdravljenje tumorjev z višjimi koncentracijami HER2 proteina (IHC 2+/FISH+ ali IHC 3+) daje boljše rezultate. Mediana celokupnega preživetja v skupini, ki je imela visoko izražen HER2, je bila 11,8 meseca za skupino, ki ni prejela zdravila, v primerjavi s 16 meseci za skupino, ki je prejela tudi zdravilo – razmerje ogroženosti 0,65 (95% interval zaupanja; 0,51 - 0,83). Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila 5,5 meseca v skupini, ki ni prejela zdravila v primerjavi s 7,6 mesecev v skupini, ki je prejela zdravilo – razmerje ogroženosti 0,64 (95% interval zaupanja; 0,51 do 0,79). Razmerje ogroženosti za celokupno preživetje je bilo 0,75 (95% interval zaupanja 0,51 do 1,11) v IHC 2+/FISH+ skupini, v IHC 3+/FISH+ skupini pa je razmerje ogroženosti bilo 0,58 (95% interval zaupanja 0,41 do 0,81).

V eksplorativni analizi podskupin, ki so jo opravili v preskušanju ToGA (BO18255), ni bilo opazne koristi v celokupnem preživetju z dodatkom trastuzumaba pri bolnikih z oceno splošnega stanja zmogljivosti po ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 2 pred začetkom zdravljenja [razmerje ogroženosti 0,96 (95% interval zaupanja 0,51 do 1,79)], bolnikih z nemerljivo boleznijo [razmerje ogroženosti 1,78 (95% interval zaupanja 0,87 do 3,66)] in bolnikih z lokalno napredovalo boleznijo [razmerje ogroženosti 1,20 (95% interval zaupanja 0,29 do 4,97)].

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom za vse podskupine pediatrične populacije za raka dojke in želodca (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika trastuzumaba je bila ocenjena z analizo populacijskega farmakokinetičnega modela z uporabo združenih podatkov 1582 preizkušancev, vključno z bolniki s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojk (metastatic breast cancer – MBC), zgodnjim rakom dojk (early breast cancer – EBC), napredovalim rakom želodca (advanced gastric cancer – AGC) ali drugimi vrstami tumorjev in zdravimi prostovoljci, ki so v 18 kliničnih preskušanjih faze I, II in III prejeli trastuzumab v intravenski obliki. Časovno-koncentracijski profil trastuzumaba je bil opisan z dvoprostornim modelom z vzporednim linearnim in nelinearnim izločanjem iz centralnega prostora. Zaradi nelinearnega izločanja se celotni očistek poveča z zmanjševanjem koncentracije, zato ni mogoče sklepati o konstantni vrednosti razpolovnega časa trastuzumaba. Razpolovni čas se zmanjšuje z zmanjševanjem koncentracije v odmernem intervalu (glejte preglednico 16). Bolniki z MBC in EBC so imeli podobne farmakokinetične parametre (npr. očistek, volumen centralnega prostora (V_c)) in izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{min} , C_{max} in AUC), predvidene za populacijo. Linearni očistek je bil 0,136 l/dan za bolnike z MBC, 0,112 l/dan za bolnike z EBC in 0,176 l/dan za bolnike z AGC. Vrednosti parametrov nelinearnega izločanja so bile 8,81 mg/dan za največjo hitrost izločanja (V_{max}) in 8,92 $\mu\text{g/ml}$ za Michaelis-Mentenovo konstanto (K_m) za bolnike z MBC, EBC in AGC. Volumen centralnega prostora je bil 2,62 l za bolnike z MBC in EBC ter 3,63 l za bolnike z AGC. V končnem populacijskem farmakokinetičnem modelu so bile kot statistično pomembne sopsremenljivke, ki vplivajo na izpostavljenost trastuzumabu, poleg vrste primarnega tumorja opredeljene tudi telesna masa, serumska aspartat-aminotransferaza in albumin. Vendar velikost učinka teh sopsremenljivk na izpostavljenost trastuzumabu nakazuje, da je malo verjetno, da bi te sopsremenljivke klinično pomembno vplivale na koncentracijo trastuzumaba.

Farmakokinetične vrednosti izpostavljenosti, predvidene za populacijo (mediana s 5 – 95 percentilom), in vrednosti farmakokinetičnih parametrov pri klinično pomembnih koncentracijah (C_{max} in C_{min}) za bolnike z MBC, EBC in AGC, zdravljeni z odobrenim tedenskim in 3-tedenskim režimom odmerjanja, so prikazane v preglednici 14 (cikel 1), preglednici 15 (stanje dinamičnega ravnovesja) in preglednici 16 (farmakokinetični parametri).

Preglednica 14: Farmakokinetične vrednosti izpostavljenosti, predvidene za populacijo, za cikel 1 (mediana s 5th–95th percentilom) za režima odmerjanja trastuzumaba v intravenski obliki pri bolnikih z MBC, EBC in AGC

Režim	Vrsta primarnega tumorja	n	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{0-21. Dan} ($\mu\text{g}\cdot\text{dan/ml}$)
8 mg/kg + 6 mg/kg na 3 tedne	MBC	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 – 280)	1376 (728 – 1998)
	EBC	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 – 227)	1390 (1039 – 1895)
	AGC	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1109 (588 – 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg na teden	MBC	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 – 114)	1073 (597 – 1584)
	EBC	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 – 104)	1074 (783 – 1502)

Preglednica 15: Farmakokinetične vrednosti izpostavljenosti, predvidene za populacijo, v stanju dinamičnega ravnovesja (mediana s 5th – 95th percentilom) za režima odmerjanja trastuzumaba v intravenski obliki pri bolnikih z MBC, EBC in AGC

Režim	Vrsta primarnega tumorja	n	C _{min, ss} * (µg/ml)	C _{max, ss} ** (µg/ml)	AUC _{ss, 0-21. dan} (µg.dan/ml)	Čas do stanja dinamičnega ravnovesja*** (tedni)
8 mg/kg + 6 mg/kg na tri tedne	MBC	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 – 266)	1736 (618 – 2756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 – 247)	1927 (1332 – 2771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 – 251)	1338 (557 – 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg na teden	MBC	805	63,1 (11,7 – 107)	107 (54,2 – 164)	1710 (581 – 2715)	12
	EBC	390	72,6 (46 – 109)	115 (82,6 – 160)	1893 (1309 – 2734)	14

* C_{min, ss} – C_{min} v stanju dinamičnega ravnovesja

** C_{max, ss} = C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja

*** čas do 90% stanja dinamičnega ravnovesja

Preglednica 16: Farmakokinetične vrednosti izpostavljenosti, predvidene za populacijo, v stanju dinamičnega ravnovesja za režima odmerjanja trastuzumaba v intravenski obliki pri bolnikih z MBC, EBC in AGC

Režim	Vrsta primarnega tumorja	n	Obseg celokupnega očistka od C _{max, ss} do C _{min, ss} (l/dan)	Obseg t _½ od C _{max, ss} Do C _{min, ss} (dan)
8 mg/kg + 6mg/kg na tri tedne	MBC	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	EBC	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	AGC	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4mg/kg + 2mg/kg na teden	MBC	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	EBC	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Izpiranje trastuzumaba

Obdobje izpiranja trastuzumaba je bilo ocenjeno po intravenski aplikaciji zdravila enkrat na teden ali enkrat na tri tedne s pomočjo populacijskega farmakokinetičnega modela. Rezultati teh simulacij kažejo, da bo najmanj 95% bolnikov do 7. meseca doseglo koncentracije < 1 µg/ml (približno 3% C_{min, ss} predvidene za populacijo ali približno 97% izpiranje).

Krožeča odcepljena zunajcelična domena receptorja HER2 (extracellular domain of the receptor – ECD)

Eksplorativne analize sospremenljivk, opravljene samo s podatki za podskupino bolnikov, kažejo, da so imeli bolniki z višjimi vrednostmi odcepljene HER2-ECD hitrejši nelinearni očistek (nižjo K_m) (p < 0,001). Obstajala je povezanost med odcepljenim antigenom in vrednostmi SGOT/AST. Del vpliva odcepljenega antigena na očistek bi bilo mogoče pojasniti z vrednostmi SGOT/AST.

Izhodiščne vrednosti odcepljene HER2-ECD, ki so jih opazili pri bolnikih z metastatskim rakom želodca, so bile primerljive s tistimi pri bolnikih z metastatskim rakom dojk in zgodnjim rakom dojk; očitnega vpliva na očistek trastuzumaba niso opazili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah teratogenosti, ženske plodnosti ali pozne gestacijske toksičnosti/placentnega prehoda, ki so trajale do šest mesecev, niso ugotovili akutne ali s ponavljajočimi odmerki povezane toksičnosti. Trastuzumab ni genotoksičen. Študija trehaloze, glavne pomožne snovi, ni pokazala nobene toksičnosti.

Za ugotovitev kancerogenega potenciala trastuzumaba ali učinkov na plodnost pri moških niso opravili nobenih dolgotrajnih študij na živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
L-histidinijev klorid monohidrat
 α,α -trehaloza dihidrat
polisorbat 20 (E 432)**

** To zdravilo vsebuje 0,6 mg ali 1,7 mg polisorbata 20 v eni 150 mg/viali oziroma 420 mg/viali, kar ustreza 0,6 mg/60 kg/7,4 ml oziroma 1,7 mg/60 kg/20.8 ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati ali redčiti z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Ne redčite z raztopinami glukoze, ker to povzroči agregacijo beljakovin.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Aseptična rekonstitucija in redčenje:

Po aseptični rekonstituciji s sterilno vodo za injekcije je bila kemijska in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine dokazana za 48 ur pri temperaturi od 2 °C – 8 °C.

Po aseptičnem redčenju v vrečke iz polivinilklorida, polietilena ali polipropilena, ki vsebujejo 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, je bila kemična in fizikalna stabilnost trastuzumaba dokazana za do 48 ur pri 5 °C $\pm$ 3 °C in 30 °C $\pm$ 2 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba rekonstituirano raztopino in raztopino trastuzumaba za infundiranje uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa ne sme biti daljši od 24 ur pri temperature od 2 °C do 8 °C, razen če sta rekonstitucija in redčenje potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirane raztopine na zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavji 6.3 in 6.6.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Dazublys 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Ena 15 mililitrska viala iz brezbarvnega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, laminiranim s folijo iz fluoridne smole, ki vsebuje 150 mg trastuzumaba.

Ena škatla vsebuje eno vialo.

Dazublys 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Ena 50 mililitrska viala iz brezbarvnega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, laminiranim s folijo iz fluoridne smole, ki vsebuje 420 mg trastuzumaba.

Ena škatla vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Intravenska oblika Dazublys je na voljo v sterilnih, apirogenih vialah za enkratno uporabo, ki so brez konzervansa.

Za postopkih rekonstitucije in redčenja je treba uporabljati ustrezno aseptično tehniko. Paziti je treba na sterilnost pripravljenih raztopin. Ker zdravilo ne vsebuje protimikrobnih konzervansov ali bakteriostatikov, je treba upoštevati aseptično tehniko.

Aseptična priprava, rokovanje in shranjevanje:

Pri pripravi infuzije je treba zagotoviti aseptično rokovanje.

- Pripravo mora izvesti usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih v skladu s pravili dobre prakse, zlasti glede aseptične priprave parenteralnih zdravil;
- Priprava mora potekati v komori z laminarnim pretokom zraka ali v varnostni komori za pripravo bioloških zdravil; upoštevati je treba standardne previdnostne ukrepe za varno rokovanje z intravenskimi zdravili;
- Po pripravi je treba pripravljeno raztopino za intravensko infundiranje ustrezno shraniti, da je zagotovljeno vzdrževanje aseptičnih pogojev.

Dazublys 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Vsebino ene 150 mg viala z zdravilom Dazublys rekonstituiramo v 7,2 ml sterilne vode za injekcije (ni dodana). Uporaba drugih topil za rekonstitucijo ni dovoljena.

Rekonstitucija da 7,4 ml raztopine za enkratno uporabo, ki vsebuje približno 21 mg/ml trastuzumaba, s pH približno 6,0. Štiri odstoten presežek volumna omogoča, da na nalepki naveden odmerek 150 mg res odvezamo iz viala.

Dazublys 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Vsebino ene 420mg viala z zdravilom Dazublys rekonstituiramo v 20 ml sterilne vode za injekcije (ni dodana). Uporaba drugih topil za rekonstitucijo ni dovoljena.

Rekonstitucija da 20,8 ml raztopine za enkratno uporabo, ki vsebuje približno 21 mg/ml trastuzumaba, s pH približno 6,0. Štiri odstoten presežek volumna omogoča, da na nalepki naveden odmerek 420 mg res odvezamo iz viala.

Viala z zdravilom	Volumen sterilne vode za injekcije	Končna koncentracija
-------------------	------------------------------------	----------------------

Dazublys		
150 mg viala	7.2 ml	21 mg/ml
420 mg viala	20 ml	21 mg/ml

Med rekonstitucijo moramo Dazublys pazljivo ravnati. Povzročitev pretiranega penjenja med rekonstitucijo ali tresenje že pripravljene raztopine lahko povzroči težave s količino trastuzumaba, ki ga odvajamo iz vial.

Pripravljene raztopine ne zamrzujte.

Navodila za aseptično rekonstitucijo

- 1) Uporabite sterilno injekcijsko brizgo, počasi injicirajte ustrezen volumen (kot je navedeno zgoraj) sterilne vode za injekcije v vialo, ki vsebuje liofiliziran trastuzumab, tako da usmerite curek na liofiliziran prašek.
- 2) Vialo rahlo vrtite do raztopitve. NE STRESAJTE!

Rahlo penjenje zdravila po rekonstituciji ni nenavadno. Pustite stati vialo pri miru približno pet minut. Raztopljeni trastuzumab je brezbarvna do rahlo rumena prozorna tekočina, ki mora biti brez vidnih delcev.

Navodila za aseptično redčenje rekonstituirane raztopine

Volumen raztopine, ki jo potrebujete, izračunate:

- za uvajalni odmerek 4 mg trastuzumaba/kg telesne mase ali za nadaljnje tedenske odmerke 2 mg trastuzumaba/kg telesne mase s pomočjo formule:

volumen (ml) = $\frac{\text{telesna masa (kg)} \times \text{odmerek (4 mg/kg za uvajanje ali 2 mg/kg za vzdrževanje)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentracija pripravljene raztopine)}}$

- za uvajalni odmerek 8 mg trastuzumaba/kg telesne mase ali za nadaljnje tritedenske odmerke 6 mg trastuzumaba/kg telesne mase s pomočjo formule:

volumen (ml) = $\frac{\text{telesna masa (kg)} \times \text{odmerek (8 mg/kg za uvajanje ali 6 mg/kg za vzdrževanje)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentracija pripravljene raztopine)}}$

Primerno količino raztopine je treba odvzeti iz vial z uporabo sterilne injekcijske igle in brizge ter jo dodati infuzijski vrečki, ki vsebuje 250 ml 0,9% raztopine natrijevega klorida. Ne uporabljajte raztopin, ki vsebujejo glukozo (glejte poglavje 6.2). Vrečko je treba nežno obračati in zmešati raztopino tako, da se izognemo penjenju.

Zdravila za parenteralno dajanje je treba pred uporabo vizualno pregledati, saj ne smejo vsebovati delcev ali biti obarvana.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Med trastuzumabom in vrečke iz polivinilklorida, polietilena ali polipropilena niso opazili inkompatibilnosti. Vrečke za infundiranje, uporabljene za dajanje končnega zdravila trastuzumaba, morajo biti brez DEHP.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Vault 14 Level 2,
Valletta Waterfront, Floriana,

FRN 1914, Malta

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1949/001

EU/1/25/1949/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30 junij 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu> .

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

CuraTeQ Biologics Private Limited,
Survey No. 77/78, Indrakaran Village,
Kandi Mandal, SangaReddy District
Hyderabad - 502329,
Indija

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

APL Swift Services Malta Ltd.
HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravil je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Dazublys 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
trastuzumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 150 mg trastuzumaba. Po rekonstituciji 1 ml koncentrata vsebuje 21 mg trastuzumaba. Rekonstituirati s 7,2 ml sterilne vode za injiciranje.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

L-histidinijev klorid monohidrat, L-histidin, polisorbat 20 (E 432), α,α -trehaloza dihidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo po rekonstituciji in razredčitvi
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Rekonstituirane raztopine ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Vault 14 Level 2,
Valletta Waterfront, Floriana,
FRN 1914, Malta

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1949/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

Po rekonstituciji ne stresajte.
samo za enkratno uporabo

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Utemeljitev za ne vključitev Braillove pisave je sprejeta

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKE NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Dazublys 150 mg prašek za koncentrat
trastuzumab

2. POSTOPEK UPORABE

samo za intravensko uporabo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Dazublys 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
trastuzumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 420 mg trastuzumaba. Po rekonstituciji 1 ml koncentrata vsebuje 21 mg trastuzumaba. Rekonstituirati z 20 ml sterilne vode za injekcije.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

L-histidinijev klorid monohidrat, L-histidin, polisorbat 20 (E 432), α,α -trehaloza dihidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo po rekonstituciji in razredčitvi
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Rekonstituirane raztopine ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Vault 14 Level 2,
Valletta Waterfront, Floriana,
FRN 1914, Malta

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1949/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

Po rekonstituciji ne stresajte.
samo za enkratno uporabo

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Utemeljitev za ne vključitev Braillove pisave je sprejeta

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKE NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Dazublys 420 mg prašek za koncentrat

trastuzumab

2. POSTOPEK UPORABE

samo za intravensko uporabo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Dazublys 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Dazublys 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

trastuzumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Dazublys in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Dazublys
3. Kako se daje zdravilo Dazublys
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dazublys
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Dazublys in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Dazublys vsebuje učinkovino trastuzumab, ki je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa se vežejo na posebne beljakovine ali antigene. Trastuzumab je oblikovan tako, da se selektivno veže na antigen, ki se imenuje humani receptor za epidermalni rastni dejavnik 2 (HER2). HER2 najdemo v velikih količinah na površini nekaterih rakavih celic, kjer spodbuja njihovo rast. Ko se trastuzumab veže na HER2, zaustavi rast teh celic in povzroči njihovo smrt.

Zdravnik vam lahko zdravilo Dazublys predpiše za zdravljenje raka dojke in raka želodca, če:

- imate zgodnjega raka dojke, pri katerem so izražene velike količine beljakovine, ki se imenuje HER2;
- imate metastatskega raka dojke (raka dojke, ki se je razširil še na druga mesta zunaj prvotnega tumorja), pri katerem so izražene velike količine HER2. Trastuzumab se lahko predpiše v kombinaciji s citostatikom paklitakselom ali docetakselom kot prvo zdravljenje metastatskega raka dojke ali pa se uporablja samostojno, če so bile ostale oblike zdravljenja neuspešne. Uporablja se tudi v kombinaciji z zdravili, imenovanimi zaviralci aromataze, za zdravljenje bolnikov z metastatsko obliko raka dojke z velikimi količinami HER2 in pozitivnimi hormonskimi receptorji (to pomeni, da je tumor občutljiv na prisotnost ženskih spolnih hormonov);
- imate metastatskega raka želodca, pri katerem so izražene velike količine HER2, v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje raka, kapecitabinom ali 5-fluorouracilom in cisplatinom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Dazublys

Ne uporabljajte zdravila Dazublys, če:

- ste alergični na trastuzumab, murine (mišje) beljakovine ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- imate hude težave z dihanjem v mirovanju zaradi raka ali če potrebujete zdravljenje s kisikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravnik bo vaše zdravljenje pozorno spremljal.

Pregledi srca

Samostojno zdravljenje z zdravilom Dazublys ali v kombinaciji s taksanom lahko vpliva na srce, še posebno, če ste se kdaj zdravili z antraciklinom (taksani in antraciklini sta dve drugi vrsti zdravil, ki se uporabljata za zdravljenje raka). Učinki so lahko zmerni do hudi in lahko povzročijo smrt. Zato bo zdravnik preveril delovanje vašega srca pred zdravljenjem, med njim (vsake tri mesece) in po zdravljenju z zdravilom Dazublys (od dve do pet let). Če bodo pri vas nastopili kakršni koli znaki srčnega popuščanja (to je, da vaše srce ne črpa krvi v zadostni meri), bo zdravnik delovanje vašega srca preveril pogosteje (vsakih šest do osem tednov); lahko prejmete zdravila proti srčnemu popuščanju ali pa boste morda morali prenehati z zdravljenjem z zdravilom Dazublys.

Preden boste prejeli zdravilo Dazublys zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri povejte, če:

- ste imeli srčno popuščanje, koronarno arterijsko bolezen, bolezen srčnih zaklopk (šum na srcu), visok krvni tlak, če jemljete ali ste jemali zdravila proti visokemu krvnemu tlaku;
- prejimate ali ste kadar koli prejeli zdravilo, ki se imenuje doksorubicin ali epirubicin (zdravili, ki se uporabljata za zdravljenje raka). Ta zdravila (ali kateri koli antraciklin) lahko poškodujejo srčno mišico in zvečajo tveganje za nastanek težav s srcem ob uporabi zdravila Dazublys;
- težko dihate, še posebno, če se trenutno zdravite s taksanom. Zdravilo Dazublys lahko povzroči težave z dihanjem, še zlasti, ko ga prejmete prvič. Težave so lahko bolj resne, če že težko dihate. Zelo redko je pri bolnikih, ki so imeli hude težave z dihanjem pred začetkom zdravljenja, pri uporabi zdravila Dazublys prišlo do smrtnih primerov;
- ste se že zdravili zaradi raka.

Če prejimate zdravilo Dazublys z drugimi zdravili za zdravljenje raka, kot so paklitaksel, docetaksel, zaviralec aromataze, kapecitabin, 5-fluorouracil ali cisplatin, preberite tudi navodila za uporabo teh zdravil.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Dazublys ni priporočljivo za mlajše od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Dazublys

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Da se zdravilo Dazublys popolnoma izloči iz vašega telesa, lahko traja tudi do 7 mesecev. Če se v obdobju do sedem mesecev po prenehanju zdravljenja z zdravilom Dazublys začnete zdraviti s katerim koli drugim zdravilom, povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri, da ste prejeli zdravilo Dazublys.

Nosečnost

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden boste prejeli to zdravilo.

- Med zdravljenjem z zdravilom Dazublys in vsaj še 7 mesecev po zaključku zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Zdravnik vam bo svetoval glede tveganja in koristi uporabe zdravila Dazublys v času nosečnosti. V redkih primerih so pri nosečnicah, ki so prejemale trastuzumab, opazili zmanjšanje količine (amnijske) tekočine, ki obdaja razvijajočega se otroka v maternici. Tako stanje lahko škodi otroku v maternici in je povezano z nedozorelostjo pljuč ter lahko privede do plodove smrti.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Dazublys in 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila ne smete dojiti, ker lahko to zdravilo prehaja v materino mleko in s tem do vašega otroka.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden boste vzeli katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Dazublys lahko vpliva na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev. Če se med zdravljenjem pojavijo simptomi, kot je omotica, zaspanost, mrzlica ali zvišana telesna temperatura, ne smete voziti ali upravljati strojev, dokler ti simptomi ne izginejo.

Natrij

Zdravilo Dazublys vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

Polisorbat 20

To zdravilo vsebuje 0,6 mg ali 1,7 mg polisorbata 20 v eni viali s 150 mg ali 420 mg, kar ustreza 0,6 mg/60 kg/7,4 ml oziroma 1,7 mg/60 kg/20.8 ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

3. Kako se daje zdravilo Dazublys

Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik določil količino HER2 v vašem tumorju. Le bolniki z velikim številom HER2 bodo zdravljeni z zdravilom Dazublys. Zdravilo Dazublys lahko daje le zdravnik ali medicinska sestra. Zdravnik vam bo predpisal odmerek in režim zdravljenja, ki bo primeren le za **vas**. Odmerek zdravila Dazublys je odvisen od vaše telesne mase.

Prvi odmerek vašega zdravljenja se daje v 90 minutah; med dajanjem boste zaradi možnosti pojava neželenih učinkov pod nadzorom zdravstvenega osebja. Če boste začetni odmerek dobro prenašali, boste nadaljnje odmerke prejeli v 30 minutah (glejte poglavje 2, »Opozorila in previdnostni ukrepi«). Število infuzij, ki jih boste prejeli, bo odvisno od tega, kako se boste odzvali na zdravljenje. Zdravnik se bo z vami o tem pogovoril.

Zdravilo Dazublys se daje v obliki infuzije v veno (intravenska infuzija, "s kapljanjem"); ta intravenska formulacija ni namenjena podkožni (subkutani) uporabi in jo je treba dajati samo v obliki intravenske infuzije.

Za preprečitev napak pri dajanju zdravila je pomembno preveriti nalepke na vialah in tako zagotoviti, da je pripravljeno in uporabljeno zdravilo Dazublys (trastuzumab) in ne drugo zdravilo, ki vsebuje trastuzumab (npr. trastuzumab emtanzin ali trastuzumab derukstekan).

Pri zgodnji obliki raka dojk, metastatskem raku dojk in metastatskem raku želodca se zdravilo Dazublys daje vsake 3 tedne. Pri metastatskem raku dojk lahko zdravilo Dazublys dajemo tudi enkrat na teden.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Dazublys

Ne prenehajte uporabljati tega zdravila brez posvetovanja z zdravnikom. Vse odmerke morate prejeti v ustreznem času vsak teden ali vsake tri tedne (glede na vašo shemo odmerjanja). To omogoči vašemu zdravilu, da deluje kar najbolj učinkovito.

Izločanje zdravila Dazublys iz vašega telesa lahko traja do 7 mesecev. Zato se bo zdravnik morda odločil za nadaljevanje spremljanja delovanja vašega srca tudi po končanem zdravljenju.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi trastuzumab neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri od teh neželenih učinkov so lahko resni in vas lahko zaradi njih zdravijo v bolnišnici.

Med infuzijo zdravila Dazublys se lahko pojavijo mrzlica, zvišana telesna temperatura in drugi simptomi, podobni gripi. Ti so zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov). Drugi z infuzijo povezani simptomi so lahko še občutek slabosti (navzea), bruhanje, bolečina, povečana napetost mišic in tresenje, glavobol, omotica, težave z dihanjem, visok ali nizek krvni tlak, motnje srčnega ritma (hitro ali močno utripanje srca, trepetanje srca ali nereden srčni utrip), otekanje obraza in ustnic, izpuščaj in občutek utrujenosti. Nekateri od teh simptomov so lahko resni in opisani so primeri smrti (glejte poglavje 2, »Opozorila in previdnostni ukrepi«).

Ti učinki se pojavijo predvsem med prvo intravensko infuzijo (»kapljanjem« zdravila v žilo) in prvih nekaj ur po pričetku infuzije. Običajno so prehodni. Med infuzijo in še najmanj šest ur po pričetku prve infuzije ter dve uri po začetku nadaljnjih infuzij boste pod nadzorom zdravstvenega osebja. Če se bo pri vas pojavila reakcija, bodo infuzijo upočasnili ali prekinili in vas po potrebi zdravili zaradi neželenih učinkov. Po izboljšanju simptomov boste lahko z infuzijo nadaljevali.

Občasno se lahko simptomi pojavijo po več kot šestih urah po pričetku infuzije. Če se vam to zgodi, nemudoma obvestite zdravnika. Včasih se lahko simptomi izboljšajo in kasneje ponovno poslabšajo.

Resni neželeni učinki

Drugi neželeni učinki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem z zdravilom Dazublys in niso povezani le z infuzijo.

Zdravniku ali medicinski sestri morate takoj povedati, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- Včasih se lahko med zdravljenjem ali občasno tudi po končanem zdravljenju pojavijo težave s srcem, ki so lahko resne. Vključujejo slabenje srčne mišice z možnim preходом v srčno popuščanje, vnetje osrčnika in motnje srčnega ritma. To lahko privede do simptomov, kot so težave z dihanjem (vključno s težavami z dihanjem ponoči), kašelj, zadrževanje tekočine (otekanje) v nogah ali rokah in palpitacije (trepetanje srca ali nereden srčni utrip) (glejte poglavje 2, "Pregledi srca").

Zdravnik bo med zdravljenjem in po njem redno nadzoroval vaše srce, če pa opazite katerega koli od zgoraj naštetih simptomov, nemudoma obvestite zdravnika.

- Sindrom tumorske lize (skupina presnovnih zapletov, ki se pojavijo po zdravljenju raka, za katero so značilne visoke vrednosti kalija in fosfata ter nizke vrednosti kalcija v krvi). Simptomi lahko vključujejo težave z ledvicami (oslabelelost, kratko sapo, utrujenost in zmedenost), težave s srcem (trepetanje srca ali hitrejša ali počasnejša bitja srca), krče, bruhanje ali drisko in mravljinčenje v ustih, dlaneh ali stopalih.

Če se kateri koli izmed zgoraj naštetih simptomov pojavi po končanem zdravljenju z zdravilom Dazublys, obiščite zdravnika in ga obvestite o tem, da ste se zdravili z zdravilom Dazublys.

Zelo pogosti neželeni učinki trastuzumaba, ki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov, so:

- okužbe
- driska
- zaprtje
- zgaga (dispepsija)
- utrujenost
- kožni izpuščaj
- bolečina v prsnem košu
- bolečina v trebuhu
- bolečina v sklepih
- majhno število rdečih in belih krvnih celic (ki pomagajo pri boju z okužbo), včasih s povišano telesno temperaturo
- bolečina v mišicah
- konjunktivitis
- solzne oči
- krvavitve iz nosu
- izcedek iz nosu
- izpadanje las
- tresenje (tremor)
- vročinski oblivi
- omotica
- spremembe na nohtih
- izguba telesne mase
- izguba apetita
- nespečnost (insomnija)
- sprememba okusa
- majhno število krvnih ploščic
- modrice
- otrplost ali zbadanje v prstih rok in nog, ki se lahko občasno razširi po celotni okončini
- rdečina, otekline ali ranice v ustih in/ali žrelu
- bolečina, otekline, rdečina ali zbadanje v rokah in/ali nogah
- težave z dihanjem (zasoplost)
- glavobol
- kašelj
- bruhanje
- slabost, siljenje na bruhanje (navzea)

Pogosti neželeni učinki trastuzumaba, ki se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov, so:

- alergijske reakcije
- okužbe grla
- okužbe mehurja in kože
- vnetje dojk
- vnetje jeter
- bolezni ledvic
- povečan mišični tonus ali napetost (hipertonija)
- bolečina v rokah in/ali nogah
- srbeč izpuščaj
- alergijske reakcije
- okužbe grla
- okužbe mehurja in kože

- zaspanost (somnolenca)
- hemoroidi
- srbenje
- suha usta in koža
- suhe oči
- znojenje
- občutek šibkosti in slabo počutje
- tesnoba
- depresija
- astma
- okužba pljuč
- motnje delovanja pljuč
- bolečina v hrbtu
- bolečina v vratu
- bolečina v kosteh
- akne
- krči v nogah

Občasni neželeni učinki trastuzumaba, ki se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov, so:

- gluhost
- izpuščaj z bunčicami
- piskanje pri dihanju
- vneta ali zabrazgotinjena pljuča

Redki neželeni učinki trastuzumaba, ki se lahko pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov, so:

- zlatenica
- anafilaktične reakcije

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi trastuzumaba: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov:

- nenormalno ali okrnjeno strjevanje krvi
- visoke koncentracije kalija v krvi
- otekanje ali krvavitev v ozadju oči
- šok
- nenormalen srčni ritem
- dihalna stiska
- odpoved dihal
- akutno nabiranje tekočine v pljučih
- akutna zožitev dihalnih poti
- nenormalno malo kisika v krvi
- oteženo dihanje v ležečem položaju
- okvara jeter
- otekanje obraza, ustnic in grla
- odpoved ledvic
- nenormalno malo tekočine, ki obkroža plod v maternici
- okvara pri razvoju pljuč otroka v maternici
- nenormalen razvoj ledvic otroka v maternici

Vzrok nekaterim neželenim učinkom, ki jih opazite, je lahko vaša bolezen – rak. Če prejimate skupaj z zdravilom Dazublys tudi kemoterapijo, so lahko nekateri neželeni učinki nastali tudi zaradi kemoterapije.

Če se pri vas pojavi kateri koli neželen učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Dazublys

Zdravilo Dazublys shranjujejo zdravstveni delavci v bolnišnici ali na kliniki.

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Neodprto vialo shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).
- Rekonstituirane raztopine ne zamrzujte.
- Infuzijsko raztopino je treba uporabiti takoj po razredčitvi. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa ne sme biti daljši od 48 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C.
- Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Ne uporabljajte zdravila Dazublys, če pred dajanjem opazite kakršne koli delce ali obarvanje.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Dazublys

- Učinkovina je trastuzumab. Ena viala vsebuje:
 - 150 mg trastuzumaba, ki ga je treba raztopiti v 7,2 ml sterilne vode za injekcije, ali
 - 420 mg trastuzumaba, ki ga je treba raztopiti v 20 ml sterilne vode za injekcije. Nastala raztopina vsebuje približno 21 mg/ml trastuzumaba.
- Pomožne snovi so L-histidinijev klorid monohidrat, L-histidin, α,α -trehaloza dihidrat in polisorbit 20 (E 432).

Izgled trastuzumaba in vsebina pakiranja

Trastuzumab je prašek za koncentrat za raztopino za intravensko infundiranje, ki je na voljo v stekleni viali z gumijastim zamaškom, ki vsebuje 150 mg ali 420 mg trastuzumaba. Prašek je bele do rahlo rumene barve. Ena škatla vsebuje 1 vialo s praškom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Vault 14 Level 2,
Valletta Waterfront, Floriana,
FRN 1914, Malta

Proizvajalec

APL Swift Services Malta Ltd.

HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540	Lietuva UAB Orion Pharma Tel: +370 5 276 9499
България CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Тел: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Luxembourg/Luxemburg Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540
Česká republika CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Magyarország Orion Pharma Kft. Tel.: +36 1 239 9095
Danmark Orion Pharma A/S Tlf.: +45 8614 0000	Malta CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com
Deutschland PUREN Pharma GmbH Co. KG Tel: + 49 895589090	Nederland Aurobindo Pharma B.V. Tel: +31 35 542 99 33
Eesti Orion Pharma Eesti OÜ Tel: +372 66 44 550	Norge Orion Pharma AS Tlf: +47 4000 42 10
Ελλάδα CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Τηλ: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Österreich Orion Pharma GmbH Tel: +49 40 899 6890
España Aurovitas Spain, S.A.U Tel: +34 91 630 86 45	Polska Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 311 20 00
France ARROW GENERIQUES Tél: + 33 4 72 72 60 72	Portugal Generis Farmaceutica S. A Tel: +351 21 4967120
Hrvatska CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	România CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com
Ireland CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Slovenija Orion Pharma d.o.o. Tel: +386 (0) 1 600 8015
Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000	Slovenská republika CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com
Italia Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. Tel: +39 02 9639 2601	Suomi/Finland Orion Corporation Puh/Tel: +358 10 4261

Κύπρος CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Τηλ.: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Sverige Orion Pharma AB Tel: + 46 8 623 6440
Latvija Orion Corporation Orion Pharma pārstāvniecība Tel: +371 20028332	

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>. To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Intravenska oblika Dazublys je na voljo v sterilnih, apirogenih vialah za enkratno uporabo, ki so brez konzervansa.

Za preprečitev napak pri dajanju zdravila je pomembno preveriti nalepke na vialah in tako zagotoviti, da je pripravljeno in uporabljeno zdravilo Dazublys in ne drugo zdravilo, ki vsebuje trastuzumab (npr. trastuzumab emtanzin ali trastuzumab derukstekan).

Zdravilo vedno shranjujte v zaprti originalni ovojnini pri temperaturi 2 °C – 8 °C, v hladilniku.

Za postopkih rekonstitucije in redčenja je treba uporabljati ustrezno aseptično tehniko. Paziti je treba na sterilnost pripravljenih raztopin. Ker zdravilo ne vsebuje protimikrobnih konzervansov ali bakteriostatikov, je treba uporabiti aseptično tehniko.

Po aseptični rekonstituciji vsebine vial zdravila Dazublys s sterilno vodo za injekcije (ni dodana) je pripravljena raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 48 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C in se je ne sme zamrzniti.

Po aseptičnem razredčenju v vrečke iz polivinilklorida, polietilena ali polipropilena, ki vsebujejo 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, je kemijska in fizikalna stabilnost zdravila Dazublys dokazana do 48 ur pri 5 °C ± 3 °C in 30 °C ± 2 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba rekonstituirano raztopino in raztopino trastuzumaba za infundiranje uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če sta rekonstitucija in redčenje potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Aseptična priprava, rokovanje in shranjevanje:

Pri pripravi infuzije je treba zagotoviti aseptično rokovanje.

- Pripravo mora izvesti usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih v skladu s pravili dobre prakse, zlasti glede aseptične priprave parenteralnih zdravil.
- Priprava mora potekati v komori z laminarnim pretokom zraka ali v varnostni komori za pripravo bioloških zdravil; upoštevati je treba standardne previdnostne ukrepe za varno rokovanje z intravenskimi zdravili.
- Po pripravi je treba pripravljeno raztopino za intravensko infundiranje ustrezno shraniti, da je zagotovljeno vzdrževanje aseptičnih pogojev.

Dazublys 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Vsebino 150 mg viala zdravila Dazublys raztopimo v 7,2 ml vode za injekcije (ni dodana). Uporaba drugih topil za rekonstitucijo ni dovoljena. Rekonstitucija da 7,4 ml raztopine za enkratno uporabo in vsebuje približno 21 mg/ml trastuzumaba. 4% presežek volumna omogoča, da na nalepki naveden odmerek 150 mg res odvezamemo iz viala.

Dazublys 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Vsebino 420 mg viala zdravila Dazublys raztopimo v 20 ml vode za injekcije (ni dodana). Uporaba drugih topil za rekonstitucijo ni dovoljena. Rekonstitucija da 20,8 ml raztopine za enkratno uporabo in vsebuje približno 21 mg/ml trastuzumaba. 4% presežek volumna omogoča, da na nalepki naveden odmerek 420 mg res odvezamemo iz viala.

Med rekonstitucijo moramo z zdravilom Dazublys pazljivo ravnati. Povzročitev pretiranega penjenja med rekonstitucijo ali tresenje že pripravljene raztopine trastuzumaba lahko povzroči težave s količino trastuzumaba, ki ga odvezamemo iz viala.

Navodila za rekonstitucijo:

- 1) Uporabite sterilno injekcijsko brizgo, počasi injicirajte injicirajte ustrezen volumen (kot je navedeno zgoraj)vode za injekcije v vialo, ki vsebuje liofilizirano zdravilo Dazublys, tako da usmerite curek na liofiliziran prašek.
- 2) Nežno zavrtite vialo, da se lažje rekonstituira. NE STRESAJTE!

Rahlo penjenje zdravila po rekonstituciji ni nenavadno. Pustite stati vialo pri miru približno 5 minut. Rekonstituirano zdravilo Dazublys je brezbarvna do rahlo rumena prozorna tekočina, ki mora biti brez vidnih delcev.

Volumen raztopine, ki jo potrebujete, izračunate:

- za uveljavni odmerek 4 mg trastuzumaba/kg telesne mase ali za nadaljnje tedenske odmerke 2 mg trastuzumaba/kg telesne mase s pomočjo formule:

$$\text{volumen (ml)} = \frac{\text{telesna masa (kg)} \times \text{odmerek (4 mg/kg za uveljavljanje ali 2 mg/kg za vzdrževanje)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentracija pripravljene raztopine)}}$$

- za uveljavni odmerek 8 mg trastuzumaba/kg telesne mase ali za nadaljnje tritedenske odmerke 6 mg trastuzumaba/kg telesne mase s pomočjo formule:

$$\text{volumen (ml)} = \frac{\text{telesna masa (kg)} \times \text{odmerek (8 mg/kg za uveljavljanje ali 6 mg/kg za vzdrževanje)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentracija pripravljene raztopine)}}$$

Ustrezno količino raztopine je treba odvzeti iz viala s sterilno iglo in injekcijsko brizgo ter jo dodati v vrečke iz polivinilklorida, polietilena ali polipropilena 250 ml 0,9% raztopine natrijevega klorida. Ne uporabljajte z raztopinami, ki vsebujejo glukozo. Vrečko je treba nežno obračati, da se raztopina premeša in prepreči penjenje. Parenteralne raztopine je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede delcev in spremembe barve. Ko je infuzija pripravljena, jo je treba uporabiti takoj. Če se redči aseptično, se lahko hrani 48 ur pri $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ in $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.