

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ontruzant 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ontruzant 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ontruzant 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 150 mg trastuzumaba, humaniziranega monoklonskega protitelesa IgG1, ki je pridobljeno iz suspenzije kulture celic sesalcev (ovarijske celice kitajskega hrčka) in očiščeno z več kromatografskimi stopnjami, vključno s specifičnimi postopki inaktivacije ter odstranjevanja virusov.

Ontruzant 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 420 mg trastuzumaba, humaniziranega monoklonskega protitelesa IgG1, ki je pridobljeno iz suspenzije kulture celic sesalcev (ovarijske celice kitajskega hrčka) in očiščeno z več kromatografskimi stopnjami, vključno s specifičnimi postopki inaktivacije ter odstranjevanja virusov.

Pripravljena raztopina zdravila Ontruzant vsebuje 21 mg/ml trastuzumaba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Bel do rahlo rumen liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak dojk

Metastatski rak dojk

Zdravilo Ontruzant 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. Pri bolnikih, pozitivnih na hormonske receptorje, je moralo biti neuspešno tudi hormonsko zdravljenje, razen če za takšno zdravljenje niso bili primerni;
- v kombinaciji s paklitakselom za zdravljenje tistih bolnikov, ki še niso prejeli kemoterapije za svojo metastatsko bolezen in za katere antraciklini niso primerni;
- v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje tistih bolnikov, ki še niso prejeli kemoterapije za svojo metastatsko bolezen;

- v kombinaciji z zaviralcem aromataze za zdravljenje bolnic v pomenopavzi z metastatsko obliko raka dojk s pozitivnimi hormonskimi receptorji, ki predhodno niso bile zdravljene s trastuzumabom.

Zgodnji rak dojk

Zdravilo Ontruzant 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 Ontruzant, za lokalno napredujočo (tudi vnetno) bolezen ali tumorje > 2 cm v premeru (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravilo Ontruzant 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 Ontruzant 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 z delovanjem na novotvorbe za svojo metastatsko bolezen.

Zdravilo Ontruzant se uporablja le za bolnike z metastatskim rakom želodca, katerih tumorji imajo čezmerno izražen HER2, definiran kot rezultat IHC2+ s potrditvenim rezultatom SISH ali FISH, ali kot rezultat 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 z zdravilom Ontruzant mora vpeljati zdravnik z izkušnjami s citotoksično kemoterapijo (glejte poglavje 4.4). Zdravilo lahko daje le zdravstveno osebje.

Intravenska oblika zdravila Ontruzant ni namenjena subkutani aplikaciji in se lahko daje le z intravensko infuzijo.

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

Odmerjanje

Metastatski rak dojk

3-tedenski režim

Priporočen začetni (polnilni) odmerek je 8 mg/kg telesne mase. Priporočen vzdrževalni odmerek je 6 mg/kg telesne mase na 3 tedne, s katerim začnemo po 3 tednih od prejema polnilnega odmerka.

Tedenski režim

Priporočen začetni polnilni odmerek zdravila Ontruzant je 4 mg/kg telesne mase. Priporočen tedenski vzdrževalni odmerek zdravila Ontruzant je 2 mg/kg telesne mase, s katerim začnemo en teden po polnilnem odmerku.

Odmerjanje v kombinaciji s paklitakselom ali docetakselom

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

Dajanje v kombinaciji z zaviralcem aromataze

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

Zgodnji rak dojk

3-tedenski in tedenski režim

Pri 3-tedenskem režimu je priporočen začetni polnilni odmerek zdravila Ontruzant 8 mg/kg telesne mase. Priporočen vzdrževalni odmerek zdravila Ontruzant je 6 mg/kg telesne mase na 3 tedne, s katerim začnemo po 3 tednih od prejema polnilnega odmerka.

Pri tedenskem režimu (začetni polnilni odmerek 4 mg/kg telesne mase, nato 2 mg/kg telesne mase vsak teden) 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 začetni polnilni odmerek je 8 mg/kg telesne mase. Priporočen vzdrževalni odmerek je 6 mg/kg telesne mase na 3 tedne, s katerim začnemo po 3 tednih od prejema polnilnega odmerka.

Rak dojk in rak želodca

Trajanje zdravljenja

Bolnike z metastatskim rakom dojk ali metastatskim rakom želodca je treba zdraviti z zdravilom Ontruzant do napredovanja bolezni. Bolnike z zgodnjim rakom dojk je treba z zdravilom Ontruzant 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 zaviralca 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 z zdravilom Ontruzant, 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 zdravila Ontruzant 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/-a odmerek zdravila Ontruzant za več kot en teden, mu je treba čim prej dati ponoven polnilni odmerek zdravila Ontruzant v približno 90 minutah (tedenski režim: 4 mg/kg; 3-tedenski režim: 8 mg/kg). Nadaljnje vzdrževalne odmerke zdravila Ontruzant (tedenski režim: 2 mg/kg; 3-tedenski režim 6 mg/kg) dajemo od 7 ali 21 dni zatem, odvisno od režima odmerjanja (tedenskega ali 3-tedenskega).

Posebne skupine bolnikov

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

Pediatrična populacija

Zdravilo Ontruzant ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Zdravilo Ontruzant je za intravensko uporabo. Polnilni odmerek zdravila Ontruzant se daje kot 90-minutna intravenska infuzija. Dajanje zdravila v obliki hitre intravenske injekcije ali bolusa je prepovedano. Intravensko infuzijo zdravila Ontruzant 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 infuzije lahko pomaga pri nadzoru teh simptomov. Ko simptomi izginejo, lahko z infuzijo nadaljujemo.

Če je bolnik začetni polnilni odmerek dobro prenesel, lahko nadaljnje odmerke dajemo kot 30-minutne infuzije.

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na trastuzumab, murine (mišje) beljakovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki, ki imajo hudo dispnejo v mirovanju zaradi komplikacij napredovale maligne bolezni, ali tisti, ki potrebujejo zdravljenje s kisikom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti 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, zdravljenih 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 z zvečanim srčnim tveganjem, npr. hipertenzijo, dokumentirano koronarno arterijsko boleznijo, kongestivnim srčnim popuščanjem, LVEF < 55 %, starejših bolnikov.

Vsi kandidati za zdravljenje s trastuzumabom, posebno tisti, ki so se predhodno zdravili z antraciklini in ciklofosfamidom (AC), morajo opraviti osnovni pregled srca, vključno z anamnezo in fizikalnim pregledom, elektrokardiogramom (EKG), ehokardiogramom in/ali radioizotopsko ventrikulografijo (multigated acquisition scan - MUGA) ali magnetnoresonančnim slikanjem. Spremljanje lahko olajša prepoznati bolnike, 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 s trastuzumabom v krvnem obtoku prisoten 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 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 prepoznati bolnike, 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 posamezno 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 antagonist angiotenzinskih receptorjev in antagonist adrenergičnih 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 vsako leto do 5 let po zadnjem dajanju trastuzumaba ali dlje, če iztisni delež levega prekata (LVEF) stalno pada.

Bolniki z anamnezo miokardnega infarkta, angine 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 (bolniki s hipertenzijo, primerno uravnano s standardnim zdravljenjem, so bili vključeni) in hemodinamsko učinkovito perikardialno efuzijo niso bili vključeni v adjuvantna in neoadjuvantna ključna preskušanja zgodnjega raka dojk s trastuzumabom. Zato za te bolnike zdravljenje ni priporočeno.

Adjuvantno zdravljenje

Pri adjuvantnem zdravljenju trastuzumaba in antraciklinov ne smemo dajati sočasno.

Pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk so opazili zvečanje 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. Zvečanje 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 opravljenih ključnih preskušanj, v katerem je bil na voljo mediani čas sledenja 5,5 leta (BCIRG006), so pri bolnikih, ki so trastuzumab prejeli sočasno s taksanom po antraciklinski terapiji, opazili stalno naraščanje kumulativne pogostnosti simptomatskih neželenih učinkov, povezanih s srcem, ali neželenih učinkov, povezanih z iztisnim deležem levega prekata (LVEF), do 2,37 %, v primerjavi z 1 % v obeh primerjalnih skupinah (antraciklin plus ciklofosfamid, ki jima je sledil taksan, in taksan, karboplatin in trastuzumab).

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 velikim 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 in trastuzumabom, 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 omejene na preskušanje MO16432.

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

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

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

Reakcije, povezane z infuzijo, in preobčutljivost

Poročali so o resnih reakcijah na infuzijo trastuzumaba, vključno z dispnejo, hipotenzijo, sopenjem, hipertenzijo, bronhospazmom, supraventrikularno tahiaritmijo, zmanjšano saturacijo arterijske krvi s kisikom, anafilaksijo, dihalno stisko, urtikarijo in angioedemom (glejte poglavje 4.8). Za zmanjšanje tveganja pojava teh neželenih učinkov lahko uporabimo premedikacijo. Večina teh dogodkov nastopi znotraj 2,5 ure po začetku prve infuzije. Če se pojavi reakcija na infuzijo, je treba infundiranje trastuzumaba prekiniti ali upočasniti hitrost infundiranja, bolnika pa je treba spremljati, dokler vsi opaženi simptomi ne izzvenijo (glejte poglavje 4.2). Lahko se zdravijo z analgetikom/antipiretikom, kot je meperidin (petidin) ali paracetamol, ali antihistaminikom, kot je difenhidramin. Pri večini bolnikov so simptomi izzveneli in so bolniki nato prejeli nadaljnje infuzije trastuzumaba. Resne reakcije so uspešno zdravili s podpornim zdravljenjem, na primer kisikom, agonisti beta 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 zapletov napredovale maligne bolezni in soobolenja, obstaja večje tveganje za reakcije, povezane z aplikacijo, s smrtnim izidom. Zato takih bolnikov ne smemo zdraviti s trastuzumabom (glejte poglavje 4.3).

Poročali so tudi o začetnem izboljšanju, ki mu sledi klinično poslabšanje in zapoznele reakcije s hitrim kliničnim poslabšanjem. Smrt je nastopila v nekaj urah do en teden po infuziji. V zelo redkih primerih so se pri bolnikih pojavili simptomi reakcije na infuzijo in simptomi, povezani s pljuči, več kot šest ur po začetku infuzije trastuzumaba. Bolnike moramo posvariti pred možnostjo takega poznega nastopa in jim dati navodila, naj se obrnejo na zdravnika, če se pojavijo ti simptomi.

Pljučni dogodki

Pri uporabi trastuzumaba so v obdobju trženja zdravila poročali o resnih pljučnih dogodkih (glejte poglavje 4.8). Ti dogodki so se včasih končali s smrtjo bolnika. Poleg tega so poročali tudi o primerih intersticijske bolezni pljuč, vključno s pljučnimi infiltrati, sindromu akutne dihalne stiske, pljučnici, pnevmonitisu, plevralnem izlivu, dihalni stiski, akutnem pljučnem edemu in insuficienci dihanja. Dejavniki tveganja, povezani z intersticijsko boleznijo pljuč, vključujejo predhodno ali sočasno zdravljenje z drugimi načini zdravljenja raka, za katere je znano, da so z njo povezani, na primer s taksani, gemcitabinom, vinorelbinom in zdravljenje z obsevanjem. Ti dogodki se lahko pojavijo kot del reakcije na infuzijo ali pa nastopijo pozneje. Pri bolnikih, ki imajo dispnejo v mirovanju zaradi zapletov napredovale maligne bolezni in soobolenj, je lahko tveganje pljučnih dogodkov zvečano. Zato teh bolnikov ne smemo zdraviti s trastuzumabom (glejte poglavje 4.3). Pozorni moramo biti na pnevmonitis, posebno pri bolnikih, ki jih sočasno zdravimo s taksani.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Klinično pomembnega medsebojnega delovanja med trastuzumabom in sočasno uporabljenimi zdravili v kliničnih preskušanjih, niso opazili.

Vpliv trastuzumaba na farmakokinetiko drugih zdravil z delovanjem na novotvorbe (citostatikov)

Farmakokinetični podatki iz študij BO15935 in M77004 pri bolnikih s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojk so nakazali, da se izpostavljenost paklitakselu in doksorubicinu (in njunima poglavitnima presnovkoma, 6- α hidroksil paklitakselu, POH, in doksorubicinolu, DOL) v prisotnosti trastuzumaba (polnilni odmerek 8 mg/kg ali 4 mg/kg v obliki intravenske infuzije, ki mu je sledila infuzija 6 mg/kg vsake tri tedne ali 2 mg/kg enkrat na teden) ni spremenila.

Vendar pa lahko trastuzumab zveča celotno izpostavljenost enemu presnovku doksorubicina (7-deoksi-13 dihidro-doksorubicinon, D7D). Biološka aktivnost D7D in klinični vpliv zvišanja tega presnovka sta bila nejasna.

Podatki iz študije JP16003 z eno skupino, v kateri so japonski bolniki s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojk prejeli trastuzumab (polnilni odmerek 4 mg/kg v obliki intravenske infuzije in infuzija 2 mg/kg enkrat na teden) in docetaksel (intravenska infuzija 60 mg/m²) so nakazali, da sočasno dajanje trastuzumaba ni vplivalo na farmakokinetiko enkratnega odmerka docetaksela. Študija JP19959 je bila podštudija BO18255 (ToGA) pri japonskih bolnikih 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 presnovkom 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 ni vplivala na farmakokinetiko cisplatina.

Farmakokinetični podatki iz študije H4613g/GO01305 pri bolnikih z metastatskim ali lokalno napredovalim inoperabilnim HER2-pozitivnim rakom so nakazali, da trastuzumab ne vpliva na farmakokinetiko karboplatina.

Vpliv zdravil z delovanjem na novotvorbe na farmakokinetiko trastuzumaba

S primerjavo simuliranih serumskih koncentracij trastuzumaba po monoterapiji s trastuzumabom (polnilni odmerek 4 mg/kg, 2 mg/kg enkrat na teden v obliki intravenske infuzije) in ugotovljenih serumskih koncentracij pri japonskih bolnikih s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojk (študija JP16003) niso ugotovili nikakršnih dokazov o farmakokinetičnem vplivu sočasnega dajanja docetaksela na farmakokinetiko trastuzumaba.

Primerjava farmakokinetičnih rezultatov dveh študij 2. faze (BO15935 in M77004) in ene študije 3. faze (H0648g), v katerih so sočasno zdravili bolnike s trastuzumabom in paklitakselom, in dveh študij 2. faze, v katerih so dajali trastuzumab v monoterapiji (W016229 in MO16982) bolnikom s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojk, kaže, da so se posamezne in povprečne najnižje serumske koncentracije trastuzumaba razlikovale znotraj študij in med njimi, jasnega vpliva sočasnega dajanja paklitaksela na farmakokinetiko trastuzumaba pa ni bilo. Primerjava farmakokinetičnih podatkov trastuzumaba iz študije M77004, v kateri so bolnike s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojk sočasno zdravili s trastuzumabom, paklitakselom in doksorubicinom, in študij, v katerih so dajali trastuzumab v monoterapiji (H0649g) ali v kombinaciji z antraciklinom in ciklofosfamidom ali paklitakselom (H0648g), so nakazali, da učinka doksorubicina in paklitaksela na farmakokinetiko trastuzumaba ni.

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

Sočasno dajanje anastrozola ni vplivalo na farmakokinetiko trastuzumaba.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija

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

Nosečnost

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

V obdobju trženja zdravila 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 nosečnica 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 zdravila trastuzumab pri ljudeh (2 mg/kg), od 120. do 150. dneva gestacije, so pokazali, da se trastuzumab po skotitvi izloča v mleko. Izpostavljenost trastuzumaba v maternici in prisotnost trastuzumaba v serumu opičjih mladičev ni bila povezana z nobenimi neželenimi učinki na njihovo rast ali razvoj od kotitve do enega meseca starosti. Ni znano, ali se trastuzumab izloča v materino mleko pri ljudeh. Ker se humani IgG1 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 Ontruzant ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem z zdravilom Ontruzant 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 upravljajo strojev, dokler ti ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med najresnejšimi in/ali pogostimi neželenimi učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Ontruzant, so motnje v delovanju srca, reakcije, povezane z infuzijo, hematotoksičnost (še posebno nevtropenija), okužbe in pljučni neželeni učinki.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

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 ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi z uporabo intravenskega trastuzumaba samega ali v kombinaciji s kemoterapijo v ključnih kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila.

Pri vseh navedenih neželenih učinkih je upoštevan najvišji odstotek, ugotovljen 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 monoterapiji s trastuzumabom ali v kombinaciji s kemoterapijo v ključnih kliničnih preskušanjih (N = 8386) in v obdobju trženja zdravila

Organski system	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	infekcije	zelo pogosti
	nazofaringitis	zelo pogosti
	nevtropenična sepsa	pogosti
	cistitis	pogosti
	gripa	pogosti
	sinuzitis	pogosti
	infekcije kože	pogosti
	rinitis	pogosti
	infekcije zgornjih dihal	pogosti
	infekcije sečil	pogosti
	faringitis	pogosti
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	napredovanje malignih tumorjev	neznana
	napredovanje novotvorb	neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija	zelo pogosti
	anemija	zelo pogosti
	nevtropenija	zelo pogosti
	zmanjšano število belih krvničk/levkopenija	zelo pogosti
	trombocitopenija	zelo pogosti
	hipoprotrombinemija	neznana
	imunska trombocitopenija	neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	pogosti
	⁺ anafilaktična reakcija	redko
	⁺ anafilaktični šok	redko
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšana telesna masa/izguba telesne mase	zelo pogosti
	anoreksija	zelo pogosti
	sindrom razpada tumorja	neznana
	hiperkaliemija	neznana
Psihiatrične motnje	nespečnost	zelo pogosti
	anksioznost	pogosti
	depresivnost	pogosti
Bolezni živčevja	¹ tremor	zelo pogosti
	omotica	zelo pogosti
	glavobol	zelo pogosti

Organski system	Neželeni učinek	Pogostnost
	parestezije	zelo pogosti
	disgevizija	zelo pogosti
	periferna nevropatija	pogosti
	hipertonija	pogosti
	somnolenca	pogosti
Očesne bolezni	konjunktivitis	zelo pogosti
	zvečano solzenje	zelo pogosti
	suhe oči	pogosti
	papiledem	neznana
	retinalna krvavitev	neznana
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	gluhost	občasni
Srčne bolezni	¹ znižan krvni tlak	zelo pogosti
	¹ zvišan krvni tlak	zelo pogosti
	¹ nereden srčni utrip	zelo pogosti
	¹ atrijska undulacija	zelo pogosti
	zmanjšan iztisni delež*	zelo pogosti
	⁺ popuščanje srca (kongestivno)	pogosti
	⁺ ¹ supraventrikularna tahiaritmija	pogosti
	kardiomiopatija	pogosti
	¹ palpitacije	pogosti
	perikardialni izliv	občasni
	kardiogeni šok	neznana
	prisotnost galopnega ritma	neznana
	vročinski oblivi	zelo pogosti
	⁺ ¹ hipotenzija	pogosti
Žilne bolezni	vazodilatacija	pogosti
	⁺ dispneja	zelo pogosti
	kašelj	zelo pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa	zelo pogosti
	rinoreja	zelo pogosti
	⁺ pljučnica	pogosti
	astma	pogosti
	bolezni pljuč	pogosti
	⁺ plevralni izliv	pogosti
	⁺ ¹ sopenje	občasno
	pnevmonitis	občasno
	⁺ pljučna fibroza	neznana
	⁺ dihalna stiska	neznana
	⁺ insuficienca dihanja	neznana
	⁺ pljučni infiltrati	neznana
	⁺ akutni pljučni edem	neznana
	⁺ sindrom akutne dihalne stiske	neznana
	⁺ bronhospazem	neznana
	⁺ hipoksija	neznana
	⁺ zmanjšana saturacija s kisikom	neznana
	edem grla	neznana
	ortopneja	neznana
	pljučni edem	neznana
	intersticijska pljučna bolezen	neznana
Bolezni prebavil	driska	zelo pogosti
	bruhanje	zelo pogosti
	navzea	zelo pogosti

Organski system	Neželeni učinek	Pogostnost
	¹ otekanje ustnic	zelo pogosti
	bolečine v trebuhu	zelo pogosti
	dispepsija	zelo pogosti
	zaprtost	zelo pogosti
	stomatitis	zelo pogosti
	hemoroidi	pogosti
	suha usta	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatocelularne poškodbe	pogosti
	hepatitis	pogosti
	občutljivost jeter	pogosti
	zlatenica	redki
Bolezni kože in podkožja	eritem	zelo pogosti
	izpuščaj	zelo pogosti
	¹ otekanje obraza	zelo pogosti
	alopecija	zelo pogosti
	bolezni nohtov	zelo pogosti
	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske	zelo pogosti
	akna	pogosti
	suha koža	pogosti
	ekhimoze	pogosti
	hiperhidroza	pogosti
	makulopapularni izpuščaj	pogosti
	pruritus	pogosti
	lomljenje nohtov	pogosti
	dermatitis	pogosti
	urtikarija	občasni
	angioedem	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	zelo pogosti
	¹ napetost mišic	zelo pogosti
	mialgija	zelo pogosti
	artritis	pogosti
	bolečine v hrbtu	pogosti
	bolečine v kosteh	pogosti
	mišični spazmi	pogosti
	bolečina v vratu	pogosti
	bolečina v udu	pogosti
Bolezni sečil	bolezni ledvic	pogosti
	membranski glomerulonefritis	neznana
	glomerulonefropatija	neznana
	odpoved ledvic	neznana
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju	oligohidramnij	neznana
	hipoplazija ledvic	neznana
	hipoplazija pljuč	neznana
Motnje reprodukcije in dojk	vnetje dojk/mastitis	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	zelo pogosti
	bolečina v prsih	zelo pogosti
	mrzlica	zelo pogosti
	utrujenost	zelo pogosti
	gripi podobni simptomi	zelo pogosti
	z infuzijo povezana reakcija	zelo pogosti
	bolečina	zelo pogosti
	zvišana telesna temperatura	zelo pogosti

Organski system	Neželeni učinek	Pogostnost
	vnetje sluznic	zelo pogosti
	periferni edemi	zelo pogosti
	splošno slabo počutje	pogosti
	edemi	pogosti
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	kontuzija	pogosti

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

¹ Označuje neželene učinke, o katerih so večinoma poročali v povezavi z reakcijami, povezanimi z infuzijo. 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 trastuzumaba. Povezan je bil s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, zdravljenih s trastuzumabom, so ugotovili znake in simptome motenj v delovanju srca, na primer dispnejo, ortopnejo, pogostejši kašelj, pljučni edem, galop S3 ali zmanjšan prekatni iztisni delež (glejte poglavje 4.4).

V treh ključnih kliničnih preskušanjih pri adjuvantnem zdravljenju zgodnjega raka dojk 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, niso prejeli trastuzumaba), in pri bolnikih, ki so prejeli trastuzumab zaporedno po taksanu (0,3 do 0,4 %). Pogostnost je bila največja pri bolnikih, ki so prejeli trastuzumab 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 medianem času spremljanja 12 mesecev pojavilo pri 0,6 % bolnikov v skupini, ki se je s trastuzumabom po zaključku adjuvantne kemoterapije zdravila eno leto. Po medianem času 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 jemanju samo paklitaksela. Pri monoterapiji je bila pogostnost 6 %-9 %. Najpogostejše so bile motnje v delovanju srca pri bolnikih, ki so prejeli trastuzumab sočasno z antraciklinom/ciklofosfamidom (27 %); ta je bila značilno večja kot pri jemanju samo antraciklina/ciklofosfamida (7 %-10 %). V poznejšem preskušanju, v katerem so prospektivno spremljali srčno delovanje, je bila incidenca simptomatskega 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 v teh preskušanjih pojavile motnje v delovanju srca, je prišlo do izboljšanja po standardnem zdravljenju za kongestivno srčno popuščanje.

Reakcije na infuzijo, alergijskim podobne reakcije in preobčutljivost

Ocenjujejo, da bo imelo približno 40 % bolnikov, zdravljenih s trastuzumabom, eno od oblik reakcije, povezane z infuzijo. Vendar pa je večina reakcij, povezanih z infuzijo, blagih do zmernih po intenzivnosti (sistem razvrščanja po NCI-CTC) in se navadno pojavljajo v zgodnji fazi zdravljenja, t.j.

med prvo, drugo in tretjo infuzijo, njihova pogostnost med poznejšimi infuzijami pa se zmanjša. Reakcije vključujejo mrzlico, zvišano telesno temperaturo, dispnejo, hipotenzijo, sopenje, bronhospazem, tahikardijo, zmanjšano saturacijo s kisikom, dihalno stisko, izpuščaj, navzeo, bruhanje in glavobol (glejte poglavje 4.4). Pogostnost reakcij, povezanih z infuzijo, vseh stopenj je bila različna po študijah glede na indikacijo, metodologijo zbiranja podatkov in glede na to, ali so dajali trastuzumab sočasno s kemoterapijo ali v monoterapiji.

Hude anafilaktične reakcije, pri katerih je potrebno takojšnje dodatno posredovanje, se lahko navadno pojavijo bodisi med prvo bodisi med drugo infuzijo trastuzumaba (glejte poglavje 4.4) in so bile povezane s smrtnim izidom.

V posameznih primerih so opazili anafilaktoidne reakcije.

Hematotoksičnost

Zelo pogosto so se pojavljale febrilna nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija in nevtropenija. Pogostnost pojavljanja hipoprotrombinemije ni znana. Tveganje za nevtropenijo se lahko rahlo zveča, kadar dajemo trastuzumab z docetakselom po antraciklinski terapiji.

Pljučni dogodki

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, sindrom akutne dihalne stiske, pljučnico, pnevmonitis, plevralni izliv, dihalno stisko, akutni pljučni edem in respiracijsko insuficienco (glejte poglavje 4.4).

Podrobnosti ukrepov za zmanjševanje tveganj, ki so skladni z načrtom za obvladovanje tveganj EU, so predstavljeni v poglavju 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi.

Imunogenost

V študiji neoadjuvantnega-adjuvantnega zgodnjega raka dojke (BO22227) z mediano spremljanja, ki je presegla 70 mesecev, so se pri 10,1 % bolnikov (30/296), zdravljenih z intravensko trastuzumabom, 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 intravenski trastuzumab.

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 intravenskega trastuzumaba.

Za trastuzumab 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

V kliničnih preskušanjih pri ljudeh ni izkušenj s prevelikim odmerjanjem. V kliničnih preskušanjih niso uporabljali enkratnih odmerkov trastuzumaba samega, ki bi bili večji od 10 mg/kg; v enem od kliničnih preskušanj pri bolnikih z metastatskim rakom želodca so proučevali vzdrževalni odmerek 10 mg/kg enkrat na tri tedne, ki je sledil polnilnemu odmerku 8 mg/kg. Odmerke do te ravni so bolniki dobro prenašali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa ter konjugati protitelesa in zdravila, oznaka ATC: L01FD01.

Zdravilo Ontruzant je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab je rekombinantno humanizirano IgG1 monoklonsko protitelo proti receptorjem humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2). Čezmerno izražanje HER2 opazimo pri 20 %-30 % primerov primarnega raka dojk. Študije pogostnosti pozitivnosti HER2 pri raku želodca (RŽ) z imunohistokemijo (immunohistochemistry - IHC) in fluorescenčno hibridizacijo *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization - FISH) ali kromogeno hibridizacijo *in situ* (chromogenic *in situ* hybridization - CISH) so pokazale, da se pozitivnost HER2 razlikuje v širokem obsegu, ki sega od 6,8 % do 34,0 % pri IHC in 7,1 % do 42,6 % pri FISH. Študije kažejo, da imajo bolniki z rakom dojk, katerih tumorji čezmerno izražajo HER2, krajše preživetje brez bolezni kot bolniki, katerih tumorji HER2 ne izražajo čezmerno. Zunajcelična domena receptorja (ECD, p105) se lahko odcepi v krvni obtok in jo lahko merimo v vzorcih seruma.

Mehanizem delovanja

Trastuzumab se z veliko 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. Zato trastuzumab tako v študijah *in vitro* kot pri živalih zavira 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 študijah *in vitro* je do ADCC, posredovane s trastuzumabom, preferenčno prihajalo na rakastih celicah, ki so čezmerno izražale HER2, v primerjavi z rakastimi celicami, ki HER2 niso izražale čezmerno.

Ugotavljanje čezmerne izražanja HER2 ali amplifikacije gena HER2

Ugotavljanje čezmerne izražanja HER2 ali amplifikacije gena HER2 pri raku dojk

Trastuzumab se sme uporabljati samo pri bolnikih, katerih tumorji čezmerno izražajo HER2 ali imajo amplifikacijo gena HER2, dokazano z natančno in validirano metodo. Čezmerno izražanje HER2 ugotavljamo z imunohistokemično (IHC) metodo v fiksiranih tumorskih blokkih (glejte poglavje 4.4). Amplifikacijo gena za HER2 določamo z metodo fluorescenčne hibridizacije *in situ* (FISH) ali metodo kromogene hibridizacije *in situ* (CISH) v fiksiranih tumorskih blokkih. Bolniki so primerni za zdravljenje s trastuzumabom, če kažejo močno čezmerno izražanje HER2, ki ga dokazuje rezultat IHC 3+ ali pozitiven rezultat FISH ali CISH.

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

Priporočen način vrednotenja rezultatov obarvanja preparatov po metodi IHC je naveden v preglednici 2:

Preglednica 2. Priporočeni način vrednotenja rezultatov obarvanja preparatov po metodi IHC pri raku dojke

Ocena	Videz preparata po obarvanju	Ocena čezmernega izražanja HER2
0	Obarvanje ni prisotno ali pa so obarvane membrane pri < 10 % vseh tumorskih celic v preparatu.	negativno
1+	Bledo, komaj zaznavno obarvanje membrane je prisotno pri > 10 % tumorskih celic. Celične membrane so le delno obarvane.	negativno
2+	Šibko do srednje močno obarvanje celotne membrane pri > 10 % tumorskih celic.	negotovo
3+	Močno obarvanje 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 enako ali večje od 2, ali 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 izčrpna navodila za izvedbo metode določanja in interpretacijo rezultatov glejte navodila za uporabo, priložena validiranim testom FISH in CISH. Veljajo tudi uradna priporočila za testiranje na HER2.

Glede vseh drugih metod, ki bi se uporabljale za določanje beljakovine ali izražanja gena HER2, smejo analize opravljati le laboratoriji, ki uporabljajo ustrezne sodobne validirane metode. Take metode morajo biti nedvomno dovolj precizne in natančne, da pokažejo čezmerno izražanje HER2 in razlikujejo med srednjim (skladno z 2+) in močnim (skladno s 3+) čezmernim izražanjem HER2.

Odkrivanje čezmernega izražanja HER2 ali genske amplifikacije HER2 pri raku želodca

Za odkrivanje čezmernega izražanja HER2 ali genske amplifikacije HER2 se sme uporabljati le natančna in validirana metoda. Kot prvi način testiranja priporočajo IHC, kadar je treba ugotoviti tudi stanje genske amplifikacije HER2, pa je treba uporabiti bodisi s srebrom ojačeno hibridizacijo *in situ* (silver-enhanced *in situ* hybridization - SISH) ali metodo FISH. Vendar pa priporočajo tehnologijo SISH za vzporedno ocenjevanje histologije in morfologije tumorja. Da bodo zagotovljeni validacija postopkov testiranja in natančni in reproducibilni rezultati testiranja, mora testiranje HER2 opravljati laboratorij, v katerem je zaposleno kvalificirano osebje. Za izčrpna navodila za izvedbo metode in interpretacijo rezultatov glejte navodila za uporabo izdelka, ki so priložena uporabljenim izdelkom za testiranje HER2.

V preskušanju ToGA (BO18255) so bili bolniki, katerih tumorji so bili bodisi IHC3+ ali FISH pozitivni, opredeljeni kot HER2 pozitivni in tako vključeni v preskušanje. Na podlagi rezultatov kliničnega preskušanja so bili koristni učinki omejeni na bolnike z najvišjo ravniyo čezmernega izražanja proteina HER2, ki je bila opredeljena z rezultatom IHC3+ ali z rezultatom IHC2+ in pozitivnim rezultatom FISH.

V študiji primerjave metod (študija D008548) so ugotovili visoko stopnjo skladnosti (> 95 %) za tehniki SISH in FISH za odkrivanje genske amplifikacije HER2 pri bolnikih z rakom želodca.

Čezmerno izražanje HER2 je treba odkrivati z imunohistokemično (IHC) metodo v fiksiranih blokih tumorja; gensko amplifikacijo HER2 je treba odkrivati z uporabo hibridizacije *in situ* bodisi s SISH ali FISH v fiksiranih blokih tumorja.

Priporočeni način vrednotenja rezultatov obarvanja preparatov po metodi IHC je naveden v preglednici 3:

Preglednica 3. Priporočeni način vrednotenja rezultatov obarvanja preparatov po metodi IHC pri raku želodca

Ocena	Kirurški vzorec – videz preparata po obarvanju	Biopsijski vzorec - videz preparata po obarvanju	Ocena čezmernega izražanja HER2
0	Brez reaktivnosti ali membranska reaktivnost v < 10 % tumorskih celic.	Brez reaktivnosti ali membranska reaktivnost v kateri koli tumorski celici.	negativno
1+	Šibka/komaj opazna membranska reaktivnost v ≥ 10 % tumorskih celic. Celične membrane so le delno obarvane.	Skupina tumorskih celic s šibko/komaj opazno membransko reaktivnostjo ne glede na odstotni delež obarvanih tumorskih celic.	negativno
2+	Šibka do zmerna popolna bazolateralna ali lateralna membranska reaktivnost v ≥ 10 % tumorskih celic.	Skupina tumorskih celic s šibko do zmerno popolno bazolateralno ali lateralno membransko reaktivnostjo ne glede na odstotni delež obarvanih tumorskih celic.	negotovo
3+	Močna popolna bazolateralna ali lateralna membranska reaktivnost v ≥ 10 % tumorskih celic.	Skupina tumorskih celic z močno popolno bazolateralno ali lateralno membransko reaktivnostjo ne glede na odstotni delež obarvanih tumorskih celic.	pozitivno

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

Klinična učinkovitost in varnost

Metastatski rak dojk

Trastuzumab so uporabljali v kliničnih preskušanjih kot monoterapijo pri bolnikih z metastatsko obliko raka dojk, katerih tumorji so čezmerno izražali HER2 in pri katerih je bilo zdravljenje neuspešno po eni ali več kemoterapevtskih zdravljenjih njihove metastatske bolezni (samo trastuzumab).

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

Učinkovitosti trastuzumaba v kombinaciji s paklitakselom pri bolnikih, ki niso predhodno prejeli adjuvantnih antraciklinov, niso proučevali. Je pa bil trastuzumab 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 s trastuzumabom in terapije s trastuzumabom in paklitakselom, temelji na imunohistokemičnem obarvanju HER2 v fiksiranih preparatih tumorjev dojk z uporabo mišjih monoklonskih protiteles CB11 in 4D5. Tkiva so bila fiksirana v formalinu ali Bouinovem fiksativu. Pri tej raziskovalni metodi v kliničnem preskušanju, ki so jo opravljali v centralnem laboratoriju, so uporabljali lestvico od 0 do 3+. Bolnike, ki so jih razvrstili kot obarvanje 2+ ali 3+, so vključili, tiste, ki so se obarvali z 0 ali 1+, pa izključili. Več

kot 70 % vključenih bolnikov je kazalo čezmerno izražanje 3+. Podatki kažejo, da je bilo več koristnih učinkov pri bolnikih z višjo stopnjo čezmernega izražanja HER2 (3+).

Glavna testna metoda, ki so jo uporabili za določanje 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 imelo 87 % vključenih bolnikov bolezen, ki je bila IHC3+, 95 % vključenih bolnikov pa je imelo bolezen, ki je bila IHC3+ in/ali FISH-pozitivna.

Tedensko odmerjanje pri metastatskem raku dojk

Rezultati učinkovitosti iz študij monoterapije in kombiniranega zdravljenja so povzeti v preglednici 4:

Preglednica 4. Rezultati učinkovitosti iz študij monoterapije in kombiniranega zdravljenja

Parameter	Monoterapija	Kombinirana terapija			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab in paklitaksel ² N = 68	Paklitaksel ² N = 77	Trastuzumab in docetaksel ³ N = 92	Docetaksel ³ N = 94
Odzivnost (95 % IZ)	18 % (13-25)	49 % (36-61)	17 % (9-27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Mediano trajanje odziva (mesece) (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)
Mediani TTP (mesece) (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)
Mediano preživetje (mesece) (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.

1. Študija H0649g: podskupina bolnikov z IHC3+
2. Študija H0648g: podskupina bolnikov z IHC3+
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 za zdravljenje prve izbire metastatskega raka dojk pri bolnicah po menopavzi s čezmerno izraženim HER2 in pozitivnimi hormonskimi receptorji (t.j. estrogenski receptorji (ER) in/ali progesteronski receptorji (PR)). Preživetje brez napredovanja bolezni je bilo v skupini, ki je prejela trastuzumab in anastrozol, dvakrat daljše kot v skupini, ki je jemala le anastrozol (4,8 meseca proti 2,4 meseca). Pri drugih parametrih so bila izboljšanja pri kombinaciji vidna pri celotnem odzivu (16,5 % proti 6,7 %); pogostnosti klinične koristi (42,7 % proti 27,9 %) in času do napredovanja bolezni (4,8 meseca proti 2,4 meseca). Glede časa do odziva in trajanja odziva med skupinama ni bilo razlik v času. Mediano celotno preživetje je bilo pri bolnicah, ki so jemale kombinacijo zdravil, daljše za 4,6 meseca. Razlika ni bila statistično značilna, vendar pa je več kot polovica bolnic 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

Rezultati učinkovitosti monoterapije in kombiniranega zdravljenja iz študij brez primerjalne skupine so povzeti v preglednici 5:

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
Odzivnost (95 % IZ)	24 % (15-35)	27 % (14-43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Mediano trajanje odziva (mesece) (razpon)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Mediani TTP (mesece) (95 % IZ)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-no)	13,6 (11-16)
Mediano preživetje (mesece) (95 % IZ)	no	no	no	47,3 (32-no)

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

1. Študija WO16229: polnilni odmerek 8 mg/kg, ki mu je sledila shema enkrat na 3 tedne po 6 mg/kg.
2. Študija MO16982: polnilni odmerek 6 mg/kg na teden × 3; sledila mu je shema enkrat na 3 tedne po 6 mg/kg.
3. Študija BO15935.
4. Študija MO16419.

Mesta napredovanja bolezni

Pogostnost napredovanja v jetrih je bila značilno manjša pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo trastuzumaba in paklitaksel, v primerjavi s samim paklitakselom (21,8 % proti 45,7 %; $p = 0,004$). Bolezen je napredovala v centralno živčevje pri več bolnikih, zdravljenih s trastuzumabom in paklitakselom, kot pri tistih, ki so bili zdravljeni samo s paklitakselom (12,6 % proti 6,5 %; $p = 0,377$).

Zgodnji rak dojk (adjuvantno zdravljenje)

Zgodnji rak dojk je definiran kot primarni invazivni karcinom dojk brez metastaz.

Pri adjuvantnem zdravljenju so trastuzumab proučevali v 4 velikih 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 opravili primerjavo dvoletnega zdravljenja s trastuzumabom z enoletnim zdravljenjem s trastuzumabom. Bolniki, ki so bili določeni za prejemanje trastuzumaba, so prejeli začetni polnilni odmerek 8 mg/kg telesne mase, nato pa so prejeli eno ali dve leti 6 mg/kg telesne mase vsake tri tedne.
- Študiji NSABP B-31 in NCCTG N9831, ki sta del združene analize, sta bili zasnovani za proučevanje klinične koristi kombiniranja zdravljenja s trastuzumabom in paklitakselom po kemoterapiji z antraciklinom in ciklofosfamidom (kemoterapiji AC). Dodatno so v študiji NCCTG N9831 pri bolnikih z zgodnjo obliko HER2-pozitivnega raka dojk po operaciji proučevali zaporedno dodajanje trastuzumaba po kemoterapiji z antraciklinom in ciklofosfamidom, ki jima je sledil paklitaksel (kemoterapiji AC → P).
- Študija BCIRG 006 je bila zasnovana za proučevanje kombiniranja zdravljenja s trastuzumabom in docetakselom bodisi po kemoterapiji z antraciklinom in ciklofosfamidom (kemoterapiji AC), bodisi v kombinaciji z docetakselom in karboplatinom pri bolnikih z zgodnjo obliko HER2-pozitivnega raka dojk po operaciji.

Zgodnji rak dojke v preskušanju HERA (= HERceptin Adjuvant) je bil omejen na operabilni primarni invazivni adenokarcinom dojke s pozitivnimi aksilarnimi bezgavkami ali z negativnimi aksilarnimi bezgavkami, če so imeli tumorji premer najmanj 1 cm.

V združeni analizi študij NSABP B-31 in NCCTG N9831 je bil zgodnji rak dojk omejen na ženske z operabilnim rakom dojke z velikim tveganjem, opredeljenim kot HER2-pozitivna oblika s pozitivnimi aksilarnimi bezgavkami ali HER2-pozitivna oblika z negativnimi aksilarnimi bezgavkami z dejavniki velikega tveganja (velikost tumorja > 1 cm in ER negativni ali velikost tumorja > 2 cm, ne glede na hormonski status).

V študiji 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, histološka in/ali jedrna stopnja 2-3 ali starost < 35 let).

Rezultati učinkovitosti iz preskušanja BO16348 po medianem času spremljanja 12 mesecev* in 8 let** so povzeti v preglednici 6:

Preglednica 6. Rezultati učinkovitosti iz preskušanja 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				
- število bolnikov z dogodkom	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- število bolnikov brez dogodka	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
Vrednost P proti opazovanju	< 0,0001		< 0,0001	
Razmerje tveganja proti opazovanju	0,54		0,76	
Preživetje brez ponovitve bolezni				
- število bolnikov z dogodkom	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- število bolnikov brez dogodka	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
Vrednost P proti opazovanju	< 0,0001		< 0,0001	
Razmerje tveganja proti opazovanju	0,51		0,73	
Preživetje brez metastaz				
- število bolnikov z dogodkom	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- število bolnikov brez dogodka	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
Vrednost P proti opazovanju	< 0,0001		< 0,0001	
Razmerje tveganja proti opazovanju	0,50		0,76	
Celotno preživetje (smrt)				
- število bolnikov z dogodkom				
- število bolnikov brez dogodka	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
Vrednost P proti opazovanju	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
Razmerje tveganja proti opazovanju	0,24		0,0005	
	0,75		0,76	

* Eden od 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 iz opazovane skupine na trastuzumab).

*** Obstaja neskladje v celotni velikosti vzorca zaradi majhnega števila bolnikov, ki so jih randomizirali po datumu zaključka zbiranja podatkov za analizo medianega 12-mesečnega spremljanja.

Rezultati učinkovitosti iz vmesne analize učinkovitosti so presegli s protokolom vnaprej določeno statistično mejo za primerjavo enoletnega zdravljenja s trastuzumabom z opazovanjem. Po medianem spremljanju 12 mesecev je bilo razmerje tveganja (hazard ratio - HR) za preživetje brez bolezni (disease-free survival - DFS) 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 % proti 78,2 %).

Končna analiza, ki so jo opravili po medianem spremljanju 8 let, je pokazala, da je enoletno zdravljenje s trastuzumabom povezano s 24-odstotnim zmanjšanjem tveganja v primerjavi samo z opazovanjem (HR = 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.

Ta končna analiza podaljšanja zdravljenja s trastuzumabom ni pokazala dodatne koristi podaljšanja zdravljenja s trastuzumabom na dve leti v primerjavi z enoletnim zdravljenjem [DFS HR v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT) pri dvoletnem zdravljenju v primerjavi z enoletnim zdravljenjem = 0,99 (95 % IZ: 0,87, 1,13), vrednost $p = 0,90$ in OS HR = 0,98 (0,83, 1,15); vrednost $p = 0,78$]. Pogostnost asimptomatskih motenj v delovanju srca je bila večja v skupini z dvoletnim zdravljenjem (8,1 % proti 4,6 % v skupini z enoletnim zdravljenjem). V skupini z dvoletnim zdravljenjem je več bolnikov opazilo vsaj en neželeni učinek stopnje 3 ali 4 (20,4 %) kot v skupini z enoletnim zdravljenjem (16,3 %).

V študijah NSABP B-31 in NCCTG N9831 so dajali trastuzumab 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 združene analize preskušanj NSABP B-31 in NCCTG 9831 v času končne analize DFS* so povzeti v preglednici 7. Mediano trajanje spremljanja je bilo 1,8 leta za bolnike v skupini AC→P in 2,0 leti za bolnike v skupini AC→PH (P: paklitaksel; H: trastuzumab).

Preglednica 7. Povzetek analize učinkovitosti iz združene analize preskušanj NSABP B-31 in NCCTG N9831 v času končne analize DFS*

Parameter	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Razmerje tveganja proti AC→P (95 % IZ) vrednost p
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 OS): 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.

* Pri medianem trajanju spremljanja 1,8 leta za bolnike v skupini AC→P in 2,0 leti za bolnike v skupini AC→PH.

**** Vrednost p za OS ni presegla vnaprej določene statistične meje za primerjavo AC→PH proti AC→P.**

Kar se tiče glavnega cilja, DFS, je dodatek trastuzumaba kemoterapiji s paklitakselom zmanjšal tveganje za ponovitev bolezni za 52 %. Razmerje tveganja 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 % proti 75,4 %).

Ob posodobitvi varnosti po medianem spremljanju 3,5-3,8 leta je analiza DFS spet potrdila velikost koristi, prikazane v končni analizi DFS. Kljub prehodu na trastuzumab v kontrolni skupini je dodatek trastuzumaba kemoterapiji s paklitakselom zmanjšal tveganje recidiva bolezni za 52 %. Dodatek trastuzumaba kemoterapiji s paklitakselom je povzročil tudi 37-odstotno zmanjšanje tveganja smrti.

Vnaprej načrtovana končna analiza OS iz združene analize študij NSABP B-31 in NCCTG N9831 je bila opravljena, ko je nastopilo 707 smrti (mediano spremljanje 8,3 leta v skupini AC→PH). Zdravljenje z AC→PH je statistično značilno izboljšalo OS v primerjavi z AC→P (stratificirano HR = 0,64; 95 % IZ [0,55, 0,74]; vrednost p log-rank < 0,0001). Po 8 letih je bila stopnja preživetja ocenjena kot 86,9 % v skupini AC→PH in 79,4 % v skupini AC→P, kar je absolutna korist 7,4 % (95 % IZ 4,9 %, 10,0 %).

Končni rezultati OS iz združene analize študij NSABP B-31 in NCCTG N9831 so povzeti v preglednici 8 v nadaljevanju:

Preglednica 8. Končna analiza celotnega preživetja iz združene analize preskušanj NSABP B-31 in NCCTG N9831

Parameter	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	Vrednost p proti AC→P	Razmerje tveganja proti AC→P (95 % IZ)
Smrt (dogodek OS): število bolnikov z dogodkom (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doksorubicin; C: ciklofosamid; P: paklitaksel; H: trastuzumab.

Ob končni analizi OS iz združene analize študij NSABP B-31 in NCCTG N9831 so opravili tudi analizo DFS. Posodobljeni rezultati analize DFS (stratificirano HR = 0,61; 95 % IZ [0,54, 0,69]) so pokazali podobno korist za DFS kot končna primarna analiza DFS, kljub 24,8 % bolnikov v skupini AC→P, ki so prešli na prejemanje trastuzumaba. Po 8 letih so ocenili, da je bila v skupini AC→PH pogostnost preživetja brez bolezni 77,2 % (95 % IZ: 75,4, 79,1), kar je absolutna korist 11,8 % v primerjavi s skupino AC→P.

V študiji BCIRG 006 so dajali trastuzumab bodisi v kombinaciji z docetakselom po AC kemoterapiji (AC→DH) bodisi 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 1. 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 enkrat na teden s kemoterapijo, potem pa enkrat na 3 tedne, skupaj 52 tednov.

Rezultati učinkovitosti iz študije BCIRG 006 so povzeti v preglednicah 9 in 10. Mediano trajanje spremljanja je bilo 2,9 leta v skupini AC→D in 3,0 leta v vsaki od skupin AC→DH in DCarbH.

Preglednica 9. Pregled analiz učinkovitosti BCIRG 006 AC→D proti AC→DH

Parameter	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Razmerje tveganja proti AC→D (95 % IZ) vrednost p
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 OS) število bolnikov z dogodkom	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

AC→D = doksorubicin in ciklofosfamid, ki jima je sledil docetaksel; AC→DH = doksorubicin in ciklofosfamid, ki sta jima sledila docetaksel in trastuzumab; IZ = interval zaupanja.

Preglednica 10. Pregled analiz učinkovitosti BCIRG 006 AC→D proti DcarbH

Parameter	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Razmerje tveganja proti 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 OS) število bolnikov z dogodkom	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

AC→D = doksorubicin in ciklofosfamid, ki jima je sledil docetaksel; DcarbH = docetaksel, karboplatin in trastuzumab; IZ = interval zaupanja.

V študiji BCIRG 006 se razmerje tveganja za glavni cilj, DFS, 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 študiji BCIRG 006 je imelo 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) stanje zmogljivosti po Karnofskem ≤ 90 (bodisi 80 ali 90). V tej podskupini bolnikov niso opazili nikakršne koristi za preživetje brez bolezni (DFS) (razmerje tveganja = 1,16, 95 % IZ [0,73, 1,83] za DCarbH (TCH) proti AC→D (AC→T); razmerje tveganja 0,97, 95 % IZ [0,60, 1,55] za AC→DH (AC→TH) proti AC→D). Poleg tega so opravili post-hoc eksplorativno analizo skupin podatkov iz združene analize (JA) kliničnih študij NSABP B-31/NCCTG N9831* in BCIRG006, v kateri so združili dogodke DFS in simptomatske srčne dogodke, rezultati so povzeti v preglednici 11:

Preglednica 11. Rezultati post-hoc eksplorativne analize iz združene analize kliničnih študij NSABP B-31/NCCTG N9831* in BCIRG006, v kateri so združili dogodke DFS in simptomatske srčne dogodke

	AC→PH (proti AC→P) (NSABP B-31 in NCCTG N9831)*	AC→DH (proti AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (proti AC→D) (BCIRG 006)
Primarna analiza učinkovitosti Razmerja tveganja DFS (95 % IZ) Vrednost p	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** Razmerja tveganja DFS (95 % IZ) Vrednost p	0,61 (0,54, 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p = 0,0011
Post-hoc eksplorativna analiza z DFS in simptomatskimi kardialnimi dogodki Dolgoročno spremljanje** razmerij tveganja (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 DFS. Mediano trajanje spremljanja je bilo 1,8 leta v skupini AC→P in 2,0 leti v skupini AC→PH.

** Mediano trajanje dolgoročnega spremljanja za združeno analizo kliničnih študij je bilo 8,3 leta (razpon: 0,1 do 12,1) za skupino AC→PH in 7,9 let (razpon: 0,0 do 12,2) za skupino AC→P; mediano trajanje dolgoročnega spremljanja za študijo BCIRG 006 je bilo 10,3 leta tako v skupini AC→D (razpon: 0,0 do 12,6) kot v skupini DCarbH (razpon: 0,0 do 13,1), v skupini AC→DH pa je bilo 10,4 leta (razpon: 0,0 do 12,7).

Zgodnji rak dojke (neoadjuvantno-adjuvantno zdravljenje)

Rezultatov, ki bi primerjali učinkovitost trastuzumaba, danega skupaj s kemoterapijo pri adjuvantnem zdravljenju, z učinkovitostjo trastuzumaba pri neoadjuvantno-adjuvantnem zdravljenju, doslej ni na voljo.

Študija MO16432 je bila multicentrično randomizirano preskušanje na področju neoadjuvantno-adjuvantnega zdravljenja, zasnovana za raziskovanje klinične učinkovitosti sočasnega dajanja trastuzumaba in neoadjuvantne kemoterapije, ki je vključevala tako antraciklin kot taksan, temu pa je sledilo adjuvantno dajanje trastuzumaba do skupno enega leta zdravljenja. V študijo so vključili bolnike z na novo diagnosticiranim lokalno napredovalim (stadij III) ali vnetnim zgodnjim rakom dojke. Bolnike s HER2+ tumorji so randomizirali na prejetje bodisi neoadjuvantne kemoterapije sočasno z neoadjuvantno-adjuvantnim trastuzumabom, bodisi samo na prejetje neoadjuvantne kemoterapije. V študiji MO16432 so dajali trastuzumab (polnilni odmerek 8 mg/kg, ki mu je sledil vzdrževalni odmerek po 6 mg/kg vsake 3 tedne) sočasno z 10 cikli neoadjuvantne kemoterapije,

in sicer takole:

- doksorubicin 60 mg/m² in paklitaksel 150 mg/m², vsake 3 tedne, 3 cikle, temu je sledil
- paklitaksel 175 mg/m², vsake 3 tedne, 4 cikle,

sledili so

- CMF (ciklofosfamid, metotreksat in 5-fluorouracil) 1. in 8. dne, vsake 4 tedne, 3 cikle,

temu pa so po operaciji sledili

- dodatni cikli trastuzumaba, danega adjuvantno (do dopolnjenega 1 leta zdravljenja).

Rezultati učinkovitosti iz študije MO16432 so povzeti v preglednici 12. Mediano trajanje spremljanja v skupini s trastuzumabom je bilo 3,8 leta.

Preglednica 12. Rezultati učinkovitosti iz študije MO16432

Parameter	Kemoterapija + trastuzumab (n = 115)	Samo kemoterapija (n = 116)	
Preživetje brez dogodkov			razmerje tveganja (95 % IZ)
število bolnikov z dogodkom	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Popoln patološki celoten odziv* (95 % IZ)	40 % (31,0, 49,6)	20,7 % (13,7, 29,2)	p = 0,0014
Celotno preživetje			razmerje tveganja (95 % IZ)
število bolnikov z dogodkom	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

* opredeljen kot odsotnost kakršnega koli invazivnega raka tako v dojkah kot v aksilarnih bezgavkah.

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 raziskovali v randomiziranem, odprtem preskušanju 3. faze ToGA (BO18255) v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s samo kemoterapijo.

Kemoterapijo so dajali takole:

- kapecitabin – 1000 mg/m² peroralno dvakrat na dan 14 dni vsake 3 tedne, skupaj 6 ciklov (od večera 1. dne do jutra 15. dne vsakega cikla)

ali

- 5-fluorouracil intravensko – 800 mg/m²/dan v obliki kontinuirane intravenske infuzije 5 dni, dane vsake 3 tedne, skupaj 6 ciklov (1.do 5. dan vsakega cikla).

Tako kapecitabin kot 5-fluorouracil so dajali skupaj s:

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

Rezultati učinkovitosti iz študije BO18225 so povzeti v preglednici 13:

Preglednica 13. Rezultati učinkovitosti iz študije BO18225

Parameter	FP N = 290	FP +H N = 294	HR (95 % IZ)	vrednost p
Celotno preživetje, mediano število mesecev	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Preživetje brez napredovanja bolezni, mediano število mesecev	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Čas do napredovanja bolezni, mediano število mesecev	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Celotna odzivnost, %	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Trajanje odziva, mediano število mesecev	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP + H: fluoropirimidin/cisplatin + trastuzumab

FP: fluoropirimidin/cisplatin

^a kvocient verjetnosti

V preskušanje so vključili bolnike, ki predhodno za HER2-pozitiven inoperabilen lokalno napredovali ali ponavljajoči se in/ali metastatski adenokarcinom želodca ali gastro-ezofagealnega prehoda niso bili zdravljeni ali primerni za zdravljenje. Primarni končni cilj preskušanja je bilo celotno preživetje, ki je bilo definirano kot čas od datuma randomizacije do datuma smrti ne glede na vzrok. Do časa analize je umrlo skupaj 349 randomiziranih bolnikov: 182 bolnikov (62,8 %) v kontrolni skupini in 167 bolnikov (56,8 %) v zdravljeni skupini. Večina smrti je bila posledica dogodkov, povezanih z obstoječim rakom.

Rezultati post-hoc analiz podskupin kažejo, da zdravljenje tumorjev z višjimi koncentracijami HER2 proteina (IHC2+/FISH+ ali IHC3+) daje boljše rezultate. Mediano celotno preživetje v skupini z visokim izraženim HER2 je bilo 11,8 meseca za skupino, ki ni prejela trastuzumaba, v primerjavi s 16 meseci za skupino, ki je prejela tudi trastuzumab - HR 0,65 (95 % IZ 0,51-0,83). Mediano preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 5,5 meseca v skupini, ki ni prejela trastuzumaba, v primerjavi s 7,6 meseca v skupini, ki je prejela trastuzumab - HR 0,64 (95 % IZ 0,51-0,79) pri FP oziroma FP + H. HR za celotno preživetje je bilo 0,75 (95 % IZ 0,51-1,11) v skupini IHC2+/FISH+, v skupini IHC3+/FISH+ pa je bilo HR 0,58 (95 % IZ 0,41-0,81).

V eksplorativni analizi podskupin, ki so jo opravili v preskušanju ToGA (BO18255), ni bilo opazne koristi za celotno preživetje, če so dodali trastuzumab pri bolnikih z oceno splošnega stanja zmogljivosti po ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 2 pred začetkom zdravljenja [HR 0,96 (95 % IZ 0,51-1,79)], bolnikih z nemerljivo boleznijo [HR 1,78 (95 % IZ 0,87-3,66)] in lokalno napredovalo boleznijo [HR 1,20 (95 % IZ 0,29-4,97)].

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s trastuzumabom 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

Farmakokinetiko trastuzumaba so ocenjevali z analizo populacijskega farmakokinetičnega modela, uporabili so združene podatke 1.582 preiskovancev, vključno z bolniki s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke (metastatic breast cancer – MBC), zgodnjim rakom dojke (early breast cancer – EBC), napredovalim rakom želodca (advanced gastric cancer – AGC) in drugimi vrstami tumorjev, in zdravimi preiskovanci, ki so v 18 preskušanjih 1., 2. in 3. faze prejeli trastuzumab v intravenskih infuzijah. Profil koncentracija-čas trastuzumaba je opisoval dvoprostorski model z vzporednim linearnim in nelinearnim odstranjevanjem iz centralnega prostora. Zaradi nelinearnega odstranjevanja je celotni očistek raste ob padajoči koncentraciji. Zato ni bilo mogoče določiti konstantne vrednosti za razpolovno dobo trastuzumaba. $t_{1/2}$ se zmanjšuje z zmanjševanjem koncentracij znotraj intervala odmerkov (glejte preglednico 16). Bolniki z MBC in EBC so imeli podobne farmakokinetične parametre (npr. očistek (CL), 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 pri bolnikih z MBC, 0,112 l/dan pri bolnikih z EBC in 0,176 l/dan pri bolnikih z AGC. Vrednosti parametrov nelinearnega odstranjevanja pri bolnikih z MBC, EBC in AGC so bile 8,81 mg/dan za največjo hitrost odstranjevanja (V_{max}) in 8,92 µg/ml za Michaelis-Mentenovo konstanto (K_m). Volumen centralnega prostora je bil 2,62 l pri bolnikih z MBC in EBC in 3,63 l pri bolnikih z AGC. V končnem populacijskem farmakokinetičnem modelu so bile kot statistično pomembne sopspremenljivke, ki vplivajo na izpostavljenost trastuzumabu, poleg vrste primarnega tumorja še telesna masa, serumska aspartat-aminotransferaza in albumini. Vendar velikost učinka teh sopspremenljivk na izpostavljenost trastuzumabu kaže, da je malo verjetno, da bi te sopspremenljivke klinično pomembno vplivale na koncentracije 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}) pri bolnikih z MBC, EBC in AGC, zdravljenih z odobrenima

shemama odmerjanja enkrat na teden in enkrat na tri tedne, kažejo preglednica 14 (1. cikel), preglednica 15 (stanje mirovanja) in preglednica 16 (farmakokinetični parametri).

Preglednica 14. Farmakokinetične vrednosti izpostavljenosti, predvidene za populacijo, v 1. ciklu (mediana s 5. - 95. percentilom) za shemi odmerjanja trastuzumaba v intravenski infuziji pri bolnikih z MBC, EBC in AGC

Shema	Vrsta primarnega tumorja	N	C _{min} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-21 dni} (µg.dan/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg enkrat 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 enkrat 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 5. - 95. percentilom) za shemi odmerjanja trastuzumaba v intravenski infuziji pri bolnikih z MBC, EBC in AGC

Shema	Vrsta primarnega tumorja	N	C _{min,ss} * (µg/ml)	C _{max,ss} ** (µg/ml)	AUC _{ss, 0-21 dni} (µg.dan/ml)	Čas do stanja ravnovesja*** (tedni)
8 mg/kg + 6 mg/kg enkrat na 3 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 enkrat 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 shemi odmerjanja trastuzumaba v intravenski infuziji pri bolnikih z MBC, EBC in AGC

Shema	Vrsta primarnega tumorja	N	Celotni razpon CL od C _{max,ss} do C _{min,ss} (l/dan)	Razpon t _{1/2} od C _{max,ss} do C _{min,ss} (dni)
8 mg/kg + 6 mg/kg enkrat na 3 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
4 mg/kg + 2 mg/kg enkrat na teden	MBC	805	0,213-0,259	17,2-20,4
	EBC	390	0,184-0,221	19,7-23,2

Spiranje trastuzumaba

Obdobje spiranja trastuzumaba so ocenili po intravenskem dajanju zdravila enkrat na teden ali enkrat na 3 tedne s pomočjo populacijskega farmakokinetičnega modela. Rezultati teh simulacij kažejo, da bo vsaj 95 % bolnikov po 7 mesecih doseglo koncentracije $< 1 \mu\text{g/ml}$ (približno 3 % $C_{\text{min,ss}}$, predvidene za populacijo, ali okrog 97-odstotno spiranje).

HER2 ECD odcepljeni (krožeči) antigen v krvnem obtoku

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

Izhodiščne ravni HER2-ECD v krvi, ki so jih ugotovili pri bolnikih z MGC, so bile primerljive s tistimi pri bolnikih z MBC in EBC, očitnega vpliva na očistek trastuzumaba niso ugotovili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah teratogenosti, ženske plodnosti ali toksičnosti v pozni nosečnosti/prenosa skozi placento ni bilo znakov akutne ali z več odmerki povezane toksičnosti ali toksičnosti za razmnoževanje v študijah, ki so trajale do 6 mesecev. Trastuzumab ni genotoksičen. Študija trehaloze, glavne pomožne snovi zdravila, ni razkrila nikakršne toksičnosti.

Dolgoročnih študij na živalih za ugotavljanje kancerogenega potenciala trastuzumaba ali za ugotavljanje njegovih učinkov na plodnost moških niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidinijev klorid monohidrat
L-histidin
 α, α -trehaloza dihidrat
polisorbat 20

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 povzročajo agregacijo beljakovin.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial

4 leta

Po rekonstituciji in redčenju

Po aseptični rekonstituciji s sterilno vodo za injekcije je kemijska in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine dokazana za 7 dni pri temperaturi od 2°C - 8°C .

Po aseptičnem redčenju v polivinilkloridnih, polietilenskih ali polipropilenskih vrečkah, ki vsebujejo raztopino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje, je kemijska in fizikalna stabilnost zdravila Ontruzant dokazana do 30 dni pri temperaturi 2°C - 8°C in 24 ur pri temperaturah, ki ne presežejo 30°C .

Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano raztopino in raztopino zdravila Ontruzant za infundiranje uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; običajno ne presegajo 24 ur pri temperaturi od 2 °C-8 °C, razen če sta rekonstitucija in redčenje potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Rekonstituirane raztopine na zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega in razredčenega zdravila glejte poglavji 6.3 in 6.6.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ontruzant 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena 15 ml viala iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, laminiranim s prevleko iz fluorove smole, ki vsebuje 150 mg trastuzumaba.

Ena škatla vsebuje eno vialo.

Ontruzant 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena 40 ml viala iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, laminiranim s prevleko iz fluorove smole, ki vsebuje 420 mg trastuzumaba.

Ena škatla vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Ontruzant je na voljo v sterilnih, apirogenih vialah za enkratno uporabo, ki so brez konzervansa.

Za postopek rekonstitucije in redčenja je treba uporabiti ustrezno aseptično tehniko. Paziti je treba, da zagotovimo sterilnost pripravljenih raztopin. Ker zdravilo ne vsebuje protimikrobnih konzervansov ali bakteriostatikov, je treba upoštevati aseptično tehniko.

Aseptična priprava, ravnanje in shranjevanje

Pri pripravi infuzije je treba zagotoviti aseptično ravnanje.

- 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 ravnanje z intravenskimi zdravili.
- Po pripravi je treba pripravljeno raztopino za intravensko infundiranje ustrezno shraniti, da je zagotovljeno vzdrževanje aseptičnih pogojev.

Z zdravilom Ontruzant je treba med rekonstitucijo previdno ravnati. Če med rekonstitucijo povzročite čezmerno penjenje ali stresate rekonstituirano raztopino, lahko nastanejo težave s količino zdravila Ontruzant, ki ga lahko odvezmete iz vial.

Rekonstituirane raztopine ne zamrzujte.

Ontruzant 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Eno 150 mg vialo zdravila Ontruzant rekonstituirajte s 7,2 ml sterilne vode za injekcije (ni priložena). Uporaba drugih vehiklov 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. Volumski presežek 4 % zagotavlja, da lahko iz vsake viale odvzamete označeni odmerek 150 mg.

Ontruzant 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Eno 420 mg vialo zdravila Ontruzant rekonstituirajte s 20 ml sterilne vode za injekcije (ni priložena). Uporaba drugih vehiklov za rekonstitucijo ni dovoljena. Rekonstitucija da 21 ml raztopine za enkratno uporabo, ki vsebuje približno 21 mg/ml trastuzumaba s pH približno 6,0. Volumski presežek 5 % zagotavlja, da lahko iz vsake viale odvzamete označeni odmerek 420 mg.

Viala zdravila Ontruzant		Količina sterilne vode za injekcije		Končna koncentracija
150 mg viala	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg viala	+	20 ml	=	21 mg/ml

Navodila za aseptično rekonstitucijo

- Uporabite sterilno injekcijsko brizgo, počasi injicirajte primerno količino (kot navedeno zgoraj) sterilne vode za injekcije v vialo, ki vsebuje liofilizirano zdravilo Ontruzant, usmerite curek na liofiliziran prašek.
- Nežno vrtite vialo, da pospešite rekonstitucijo. NE STRESAJTE!

Lahno penjenje zdravila ob rekonstituciji ni nenavadno. Viala naj stoji pri miru približno 5 minut. Rekonstituirano zdravilo Ontruzant je brezbarvna do rahlo rumena prozorna tekočina in mora biti praviloma brez vidnih delcev.

Navodila za aseptično redčenje rekonstituirane raztopine

Volumen raztopine, ki jo potrebujete, izračunate:

- pri polnilnem odmerku 4 mg trastuzumaba/kg telesne mase ali pri nadaljnjih tedenskih odmerkih 2 mg trastuzumaba/kg telesne mase uporabite naslednjo formulo:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{telesna masa (kg)} \times \text{odmerek (4 mg/kg za polnilni ali 2 mg/kg za vzdrževalni odmerek)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentracija rekonstituirane raztopine)}}$$

- pri polnilnem odmerku 8 mg trastuzumaba/kg telesne mase ali pri nadaljnjih odmerkih 6 mg trastuzumaba/kg telesne mase enkrat na 3 tedne uporabite naslednjo formulo:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{telesna masa (kg)} \times \text{odmerek (8 mg/kg za polnilni ali 6 mg/kg za vzdrževalni odmerek)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentracija rekonstituirane raztopine)}}$$

Primerno količino raztopine je treba odvzeti iz vial z uporabo sterilne injekcijske igle in brizge ter jo dodati v infuzijski vrečki, ki vsebuje 250 ml 9 mg/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 izognete penjenju.

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

Inkompatibilnosti med zdravilom Ontruzant in vrečkami iz polivinilklorida, polietilena ali propilena niso ugotovili.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. november 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 19. julij 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://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)

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
Danska

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Republika Koreja

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

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila 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 farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, 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 (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

Ontruzant 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
trastuzumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Viala vsebuje 150 mg trastuzumaba. Po rekonstituciji 1 ml koncentrata vsebuje 21 mg trastuzumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

L-histidinijev klorid monohidrat, L-histidin, α,α -trehaloza dihidrat, polisorbat 20.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za intravensko uporabo po rekonstituciji in razredčenju.
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.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/17/1241/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

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**

ETIKETA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ontruzant 150 mg prašek za koncentrat
trastuzumab
samo za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

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**

Ontruzant 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
trastuzumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Viala vsebuje 420 mg trastuzumaba. Po rekonstituciji 1 ml koncentrata vsebuje 21 mg trastuzumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

L-histidinijev klorid monohidrat, L-histidin, α,α -trehaloza dihidrat, polisorbat 20.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za intravensko uporabo po rekonstituciji in razredčenju.
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.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/17/1241/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

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**

ETIKETA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ontruzant 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
trastuzumab
samo za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

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

Ontruzant 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje Ontruzant 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje trastuzumab

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 posvetovati z zdravnikom ali 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 Ontruzant in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Ontruzant
3. Kako se daje zdravilo Ontruzant
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ontruzant
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ontruzant in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ontruzant 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 faktor 2 (HER2). HER2 najdemo v velikih količinah na površini nekaterih rakastih celic, kjer spodbuja njihovo rast. Ko se zdravilo Ontruzant veže na HER2, zaustavi rast takih celic in povzroči njihovo smrt.

Zdravnik vam lahko predpiše zdravilo Ontruzant za zdravljenje raka dojke in raka želodca, kadar:

- imate zgodnjega raka dojke z visoko ravnijo beljakovine, ki se imenuje HER2;
- imate metastatskega raka dojke (raka dojke, ki se je razširil še na druga mesta zunaj prvotnega tumorja) z visoko ravnijo HER2. Zdravilo Ontruzant vam zdravnik lahko predpiše skupaj s kemoterapevtskim zdravilom paklitakselom ali docetakselom kot zdravilo prve izbire za metastatskega raka dojke ali pa ga lahko predpiše samega, če so se druga zdravljenja izkazala za neuspešna. Uporablja se tudi v kombinaciji z zdravili, ki se imenujejo 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 Ontruzant

Ne uporabljajte zdravila Ontruzant, 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 potrebujete zdravljenje s kisikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravnik bo natančno nadzoroval vaše zdravljenje.

Pregledi srca

Samostojno zdravljenje z zdravilom Ontruzant ali v kombinaciji s taksanom lahko vpliva na srce, posebno še, 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 pregledal delovanje vašega srca pred zdravljenjem z zdravilom Ontruzant, med njim (vsake tri mesece) in po njem (dve leti do pet let). Če se bodo pri vas razvili kakšni znaki popuščanja srca (znaki, da srce nezadostno črpa kri), vam bo zdravnik mogoče pregledoval delovanje srca pogosteje (vsakih šest do osem tednov), vam dal zdravila za popuščanje srca ali pa se boste mogoče morali prenehati zdraviti z zdravilom Ontruzant.

Preden boste prejeli zdravilo Ontruzant, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- ste kdaj imeli popuščanje srca, bolezen koronarnih arterij, bolezen srčnih zaklopk (šum na srcu), visok krvni tlak, če jemljete ali ste jemali zdravila proti visokemu krvnemu tlaku;
- ste kadar koli uporabljali ali trenutno uporabljate zdravilo, ki se imenuje doksorubicin ali epirubicin (zdravili, ki se uporabljata za zdravljenje raka). Ti zdravili (ali kakšni drugi antraciklini) lahko poškodujejo srčno mišico in zvečajo tveganje težav s srcem pri uporabi zdravila Ontruzant;
- pri sebi opazate zasoplost, posebno še, če se trenutno zdravite s taksani. Zdravilo Ontruzant lahko povzroča težave z dihanjem, posebno takrat, ko vam ga dajo prvič. Težave so lahko resnejše, če ste že zasopli. Zelo redko je pri bolnikih, ki so imeli pred zdravljenjem hude težave z dihanjem, prišlo do smrtnih primerov ob prejemu zdravila Ontruzant;
- ste se že zdravili zaradi raka.

Če prejimate zdravilo Ontruzant z drugimi zdravili za zdravljenje raka, kot so paklitaksel, docetaksel, zaviralec aromataze, kapecitabin, 5-fluorouracil ali cisplatin, preberite tudi navodila za uporabo, ki so priložena tem zdravilom.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Ontruzant ni priporočljiva za mlajše od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Ontruzant

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

Lahko traja do 7 mesecev, da se zdravilo Ontruzant odstrani iz telesa. Če se v obdobju do 7 mesecev po prenehanju zdravljenja z zdravilom Ontruzant začnete zdraviti s katerim koli drugim zdravilom, povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri, da ste prejeli zdravilo Ontruzant.

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 Ontruzant in še vsaj 7 mesecev po končanju zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Zdravnik vam bo svetoval glede tveganj in koristi jemanja zdravila Ontruzant med nosečnostjo. V redkih primerih so pri nosečnicah, ki so prejemale zdravilo Ontruzant, opazili zmanjšanje količine amnijske tekočine (plodovnice), ki obdaja razvijajočega se otroka v maternici. To stanje lahko škoduje otroku v maternici in ga povezujejo z nedozorelostjo pljuč, kar lahko povzroči smrt ploda.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Ontruzant in še 7 mesecev po zadnjem odmerku ne smete dojiti, ker lahko zdravilo Ontruzant z vašim mlekom prehaja v otroka.

Pred začetkom jemanja katerega koli zdravila se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ontruzant 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

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako se daje zdravilo Ontruzant

Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik ugotovil količino HER2 v vašem tumorju. Z zdravilom Ontruzant bodo zdravili samo bolnike z veliko količino HER2. Zdravilo Ontruzant lahko daje samo zdravnik ali medicinska sestra. Zdravnik vam bo predpisal odmerek in shemo zdravljenja, ki sta prava za vas. Odmerek zdravila Ontruzant je odvisen od vaše telesne mase.

Zdravilo Ontruzant se daje kot infuzija v veno (intravenska infuzija, kapalna infuzija). Ta intravenska oblika zdravila ni namenjena za subkutano uporabo in se sme dajati samo kot intravenska infuzija.

Prvi odmerek zdravila boste prejeli 90 minut, med prejemanjem pa vas bo zaradi možnosti pojava neželenih učinkov, opazoval zdravstveni delavec (glejte poglavje 2 pod "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Če boste dobro prenesli prvi odmerek, vam bodo naslednje odmerke dajali po 30 minut. Število infuzij, ki jih boste prejeli, bo odvisno od vašega odziva na zdravljenje. O tem se bo zdravnik pogovoril z vami.

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

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Ontruzant

Ne prenehajte uporabljati tega zdravila brez posvetovanja z zdravnikom. Vse odmerke morate prejeti pravočasno ali vsak teden ali vsake 3 tedne (odvisno od vaše sheme odmerjanja). To omogoči vašemu zdravilu delovati kar najbolj učinkovito.

Izločanje zdravila Ontruzant iz vašega telesa lahko traja do 7 mesecev. Zato se bo mogoče zdravnik 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 zdravilo Ontruzant neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri od teh neželenih učinkov so lahko resni in bo morda potrebno zdravljenje v bolnišnici.

Med infuzijo zdravila Ontruzant se lahko pojavijo mrzlica, zvišana telesna temperatura in drugi simptomi, podobni gripi. Ti so zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov). Drugi simptomi, povezani z infuzijo, so: slabost (navzea), bruhanje, bolečina, zvečana napetost mišic in tresenje, glavobol, omotica, oteženo dihanje, zvišan ali znižan krvni tlak, motnje srčnega ritma (neprijetni občutki ob hitrem ali močnem utripanju 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 pod "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Ti učinki se pojavijo predvsem med prvo intravensko ("kapalno") infuzijo v vašo veno in prvih nekaj ur po začetku infuzije. Navadno so prehodni. Vsaj šest ur po začetku prve infuzije, med infuzijo in 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 ublažitvi simptomov boste lahko z infuzijo nadaljevali.

Včasih se simptomi pojavijo več kot šest ur po začetku infuzije. Če se vam to zgodi, nemudoma obvestite zdravnika. Včasih se lahko simptomi izboljšajo in pozneje spet poslabšajo.

Resni neželeni učinki

Drugi neželeni učinki lahko nastopijo kadar koli med zdravljenjem z zdravilom Ontruzant 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, hitro ali močno utripanje srca (trepetanje srca ali nereden srčni utrip) (glejte 2. poglavje - "Pregledi srca").

Zdravnik bo med zdravljenjem in po njem redno nadzoroval vaše srce, vi pa morate zdravniku nemudoma povedati, če opazite katerega od zgoraj navedenih simptomov.

- Sindrom razpada tumorja (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 (oslabelost, kratko sapo, utrujenost in zmedenost), težave s srcem (trepetanje srca ali hitrejše ali počasnejše bitje srca), krče, bruhanje ali drisko in mravljinčenje v ustih, dlaneh ali stopalih.

Če se kateri koli od zgornjih simptomov pojavi po končanem zdravljenju z zdravilom Ontruzant, obiščite zdravnika in ga obvestite o tem, da ste se zdravili z zdravilom Ontruzant.

Spodaj naštetih neželenih učinkov se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem z zdravilom Ontruzant, ne samo v povezavi z infuzijo.

Zelo pogosti neželeni učinki zdravila Ontruzant (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe,
- driska,
- zaprtost,
- dispepsija (zgaga),
- utrujenost,
- kožni izpuščaji,
- bolečina v prsih,
- bolečina v trebuhu,
- bolečine v sklepih,
- zmanjšano število rdečih in belih krvničk (ki pomagajo pri borbi proti okužbi), včasih z zvišano telesno temperaturo,
- bolečine v mišicah,
- vnetje očesnih veznic (konjunktivitis),
- solzne oči,
- krvavitve iz nosu,
- nahod,

- izpadanje las,
- tremor,
- vročinski oblivi,
- omotica,
- bolezni nohtov,
- izguba telesne mase,
- izguba teka,
- nespečnost (nezmožnost spati),
- spremenjeno okušanje,
- zmanjšano število krvnih ploščic,
- modrice,
- odrevenelost ali mravljinčenje v prstih rok in nog, ki se lahko občasno razširi po celotni okončini
- rdečina, otekanje ali razjede v ustih in/ali žrelu,
- bolečina, otekanje, rdečina ali mravljinčenje dlani in/ali stopal,
- zasoplost,
- glavobol,
- kašelj,
- bruhanje,
- slabost.

Pogosti neželeni učinki zdravila Ontruzant (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- | | |
|---|-----------------------------|
| • alergijske reakcije, | • suha usta in koža, |
| • okužbe žrela, | • suhe oči, |
| • okužbe mehurja in kože, | • znojenje, |
| • vnetje dojke, | • šibkost in slabo počutje, |
| • vnetje jeter, | • tesnoba (anksioznost), |
| • bolezni ledvic, | • depresija, |
| • hipertoniya | • astma, |
| (zvečan mišični tonus ali napetost), | • okužba pljuč, |
| • bolečina v zgornjih in/ali spodnjih udih, | • pljučne bolezni, |
| • srbeč izpuščaj, | • bolečine v hrbtu, |
| • somnolenca (zaspanost), | • bolečine v vratu, |
| • hemoroidi (zlata žila), | • bolečine v kosteh, |
| • srbenje, | • akne. |
| • krči v spodnjih udih, | |

Občasni neželeni učinki zdravila Ontruzant (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- naglušnost,
- papulozni izpuščaj (nad ravniyo kože),
- piskanje pri dihanju,
- vneta ali zabrazgotinjena pljuča.

Redki neželeni učinki zdravila Ontruzant (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- zlatenica (rumenkasto obarvanje kože ali oči),
- anafilaktične reakcije.

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Ontruzant (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- nenormalno ali upočasnjeno strjevanje krvi,
- zvišana raven kalija,
- otekanje ali krvavitev v očesnem ozadju,

- šok,
- nenormalen srčni ritem,
- dihalna stiska,
- dihalna odpoved,
- akutno kopičenje tekočine v pljučih,
- akutna zožitev zračnih poti,
- nenormalno nizka raven kisika v krvi,
- oteženo dihanje pri ležanju na vodoravni podlagi,
- okvara,
- otekanje obraza, ustnic in žrela,
- odpoved ledvic.

V nosečnosti:

- nenormalno malo tekočine okrog ploda v maternici,
- okvara pri razvoju pljuč otroka v maternici,
- nenormalen razvoj ledvic otroka v maternici.

Nekatere od teh neželenih učinkov, ki jih opazite, lahko povzroča vaša bolezen - rak. Če prejimate zdravilo Ontruzant skupaj s kemoterapijo, lahko nekateri od njih nastanejo tudi zaradi kemoterapije.

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, 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 Ontruzant

Zdravilo Ontruzant 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 na nalepki na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Neodprto vialo shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
- Rekonstituirane raztopine ne zamrzujte.
- Infuzijsko raztopino je treba uporabiti takoj po redčenju. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik; običajno ne presegajo 24 ur pri temperaturi od 2 °C – 8 °C.
- Ne uporabljajte zdravila Ontruzant, če pred uporabo opazite kakšne delce ali obarvanost.
- 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 Ontruzant

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

Izgled zdravila Ontruzant in vsebina pakiranja

Zdravilo Ontruzant 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 škatlica vsebuje 1 vialo s praškom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: + 370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. - клон България
Тел.: +359 2 806 3030
dpoc.bulgaria@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel.: +420 233 010 300
dpoc.czech@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: + 45 44 84 68 00
info.denmark@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel.: +356 22778116
dpoc.cyprus@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Nederland

N.V. Organon
Tel.: 00800 66550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO
Tel: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Ελλάδα

BIANEΞ A.E
Τηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79

France

Organon France
Tél: + 33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.
Tel: + 385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 15828260
medinfo.ROI@organon.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059
dpoc.italy@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Τηλ.: +357 22866730
dpoc.cyprus@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."
pārstāvniecība
Tel: + 371 66968876
dpoc.latvia@organon.com

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60
info.norway@organon.com

Österreich

Organon Healthcare GmbH
Tel: +49 (0) 89 2040022
10 dpoc.austria@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 105 50 01
organonpolska@organon.com

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.
Tel: + 40 21 527 29 90
dpoc.romania@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana
Tel: + 386 1 300 10 80
dpoc.slovenia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
dpoc.finland@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://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:

Zdravilo Ontruzant 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 Ontruzant (trastuzumab) in ne drugo zdravilo, ki vsebuje trastuzumab (npr. trastuzumab emtanzin ali trastuzumab derukstekan).

To zdravilo vedno hranite v zaprtem originalnem pakiranju pri temperaturi 2 °C – 8 °C v hladilniku.

Za postopek rekonstitucije in redčenja je treba uporabiti ustrezno aseptično tehniko. Paziti je treba, da zagotovimo sterilnost pripravljenih raztopin. Ker zdravilo ne vsebuje protimikrobnih konzervansov ali bakteriostatikov, je treba upoštevati aseptično tehniko.

Po aseptični rekonstituciji vsebine vial zdravila Ontruzant s sterilno vodo za injekcije (ni dodana) je pripravljena raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 7 dni pri temperaturi 2 °C – 8 °C. Pripravljene raztopine ne smemo zamrzniti.

Po aseptičnem redčenju v polivinilkloridnih, polietilenskih ali polipropilenskih vrečkah, ki vsebujejo raztopino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje, je kemijska in fizikalna stabilnost zdravila Ontruzant dokazana do 30 dni pri temperaturi 2 °C – 8 °C in 24 ur pri temperaturah, ki ne presežejo 30 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino zdravila Ontruzant za infundiranje uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik; običajno ne presegajo 24 ur pri temperaturi od 2 °C – 8 °C, razen če sta rekonstitucija in redčenje potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

Aseptična priprava, ravnanje in shranjevanje

Pri pripravi infuzije je treba zagotoviti aseptično ravnanje.

- 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 ravnanje z intravenskimi zdravili.
- Po pripravi je treba pripravljeno raztopino za intravensko infundiranje ustrezno shraniti, da je zagotovljeno vzdrževanje aseptičnih pogojev.

Ontruzant 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Eno 150 mg vialo zdravila Ontruzant rekonstituirajte s 7,2 ml vode za injekcije (ni priložena). Uporaba drugih vehiklov za rekonstitucijo ni dovoljena. Rekonstitucija da 7,4 ml raztopine za enkratno uporabo, ki vsebuje približno 21 mg/ml trastuzumaba. Volumski presežek 4 % zagotavlja, da lahko iz vsake viala odvzamete označeni odmerek 150 mg.

Ontruzant 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Eno 420 mg vialo zdravila Ontruzant rekonstituirajte s 20 ml vode za injekcije (ni priložena). Uporaba drugih vehiklov za rekonstitucijo ni dovoljena. Rekonstitucija da 21 ml raztopine za enkratno uporabo, ki vsebuje približno 21 mg/ml trastuzumaba. Volumski presežek 5 % zagotavlja, da lahko iz vsake viala odvzamete označeni odmerek 420 mg.

Viala zdravila Ontruzant		Količina sterilne vode za injekcije		Končna koncentracija
150 mg viala	+	7,2 ml	=	21 mg/ml

420 mg viala	+	20 ml	=	21 mg/ml
--------------	---	-------	---	----------

Navodila za aseptično rekonstitucijo

Z zdravilom Ontruzant je treba med rekonstitucijo previdno ravnati. Če med rekonstitucijo povzročite čezmerno penjenje ali stresate rekonstituirano zdravilo Ontruzant, lahko nastanejo težave s količino zdravila Ontruzant, ki ga lahko odvezmete iz viala.

- Uporabite sterilno injekcijsko brizgo, počasi injicirajte primerno količino (kot navedeno zgoraj) vode za injekcije v vialo, ki vsebuje liofilizirano zdravilo Ontruzant, usmerite curek na liofiliziran prašek.
- Nežno vrtite vialo, da pospešite rekonstitucijo. NE STRESAJTE!

Lahno penjenje zdravila ob rekonstituciji ni nenavadno. Viala naj stoji pri miru približno 5 minut. Rekonstituirano zdravilo Ontruzant je brezbarvna do rahlo rumena prozorna tekočina in mora biti praviloma brez vidnih delcev.

Navodila za aseptično redčenje rekonstituirane raztopine

Volumen raztopine, ki jo potrebujete, izračunate:

- pri polnilnem odmerku 4 mg trastuzumaba/kg telesne mase ali pri nadaljnjih tedenskih odmerkih 2 mg trastuzumaba/kg telesne mase uporabite naslednjo formulo:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{telesna masa (kg)} \times \text{odmerek (4 mg/kg za polnilni ali 2 mg/kg za vzdrževalni odmerek)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentracija rekonstituirane raztopine)}}$$

- za polnilni odmerek 8 mg trastuzumaba/kg telesne mase ali za nadaljnje odmerke 6 mg trastuzumaba/kg telesne mase enkrat na 3 tedne z naslednjo formulo:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{telesna masa (kg)} \times \text{odmerek (8 mg/kg za polnilni ali 6 mg/kg za vzdrževalni odmerek)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentracija rekonstituirane raztopine)}}$$

Primerno količino raztopine je potrebno odvzeti iz viala z uporabo sterilne injekcijske igle in brizge ter jo dodati v polivinilkloridni, polietilenski ali polipropilenski infuzijski vrečki, ki vsebuje 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida. Ne uporabljajte raztopin, ki vsebujejo glukozo. Vrečko je treba nežno obračati in zmešati raztopino tako, da se izognemo penjenju. Parenteralne raztopine je potrebno vizualno pregledati na prisotnost delcev in obarvanost pred dajanjem zdravila.