

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Trazimera 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Trazimera 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Trazimera 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

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

Trazimera 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

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

Pripravljena raztopina zdravila Trazimera vsebuje 21 mg/ml trastuzumaba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

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

bel liofiliziran prašek ali pogača

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak dojk

Metastatski rak dojk

Zdravilo Trazimera 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 niso bili primerni za takšno zdravljenje. Bolniki s hormonsko odvisnimi tumorji, pri katerih je bolezen napredovala po predhodnem hormonskem zdravljenju, razen če za takšno zdravljenje niso bili primerni;
- v kombinaciji s paklitakselom za zdravljenje tistih bolnikov, ki še niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen in za katere antraciklini niso primerni;
- v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje tistih bolnikov, ki še niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen;
- v kombinaciji z zaviralcem aromataze za zdravljenje bolnic v postmenopavzi z

metastatsko obliko raka dojk s pozitivnimi hormonskimi receptorji, ki se predhodno niso zdravile z zdravilom Trazimera.

Zgodnji rak dojk

Zdravilo Trazimera 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 Trazimera, za lokalno napredovalo (tudi vnetno) bolezen ali tumorje s premerom > 2 cm (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

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

Metastatski rak želodca

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti testiranje na HER2 (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Zdravljenje z zdravilom Trazimera mora uvesti zdravnik z izkušnjami s citotoksično kemoterapijo (glejte poglavje 4.4). Zdravilo lahko daje le zdravstveno osebje.

Intravenska oblika zdravila Trazimera ni namenjena subkutani aplikaciji in jo lahko dajemo 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 Trazimera (trastuzumab) in ne drugo zdravilo, ki vsebuje trastuzumab (npr. trastuzumab emtanzin ali trastuzumab derukstekan).

Odmerjanje

Metastatski rak dojk

3-tedenski režim

Priporočeni začetni polnilni odmerek je 8 mg/kg telesne mase. Priporočeni vzdrževalni odmerek je 6 mg/kg telesne mase po 3 tednih od prejema polnilnega odmerka in nato v 3-tedenskih razmakih.

Tedenski režim

Priporočeni začetni polnilni odmerek je 4 mg/kg telesne mase. Priporočeni tedenski vzdrževalni odmerek je 2 mg/kg telesne mase, z začetkom 1 teden po polnilnem odmerku.

Odmerjanje v kombinaciji s paklitakselom ali docetakselom

V ključnih študijah (H0648g, M77001) so paklitaksel ali docetaksel dali 1 dan po prvem odmerku trastuzumaba (za odmerek glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za paklitaksel ali docetaksel) in takoj po nadaljnjih odmerkih trastuzumaba, če je bolnik predhoden odmerek trastuzumaba dobro prenašal.

Odmerjanje v kombinaciji z zaviralcem aromataze

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

Zgodnji rak dojk

3-tedenski in tedenski režim

Pri 3-tedenskem režimu je priporočen začetni polnilni odmerek zdravila Trazimera 8 mg/kg telesne mase. Priporočeni vzdrževalni odmerek zdravila Trazimera je 6 mg/kg telesne mase po 3 tednih od prejema polnilnega odmerka in nato v 3-tedenskih razmakih.

Pri tedenskem režimu (začetni polnilni odmerek 4 mg/kg telesne mase in nato 2 mg/kg telesne mase vsak teden) zdravilo Trazimera dajemo sočasno s paklitakselom po kemoterapiji z doksorubicinom in ciklofosfamidom.

Za odmerjanje v kombinaciji s kemoterapijo glejte poglavje 5.1.

Metastatski rak želodca

3-tedenski režim

Priporočeni začetni polnilni odmerek je 8 mg/kg telesne mase. Priporočeni vzdrževalni odmerek je 6 mg/kg telesne mase po 3 tednih od prejema polnilnega odmerka in nato v 3-tedenskih razmakih.

Rak dojk in rak želodca

Trajanje zdravljenja

Bolnike z metastatskim rakom dojk ali metastatskim rakom želodca je treba zdraviti z zdravilom Trazimera do napredovanja bolezni. Bolnike z zgodnjim rakom dojk je treba z zdravilom Trazimera zdraviti 1 leto ali do ponovitve bolezni, kar nastopi prej. Podaljšanje zdravljenja zgodnjega raka dojk na več kot 1 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 odložitev zdravljenja s paklitakselom, docetakselom ali zaviralcem aromataze glejte njihove Povzetke glavnih značilnosti zdravila.

Če odstotek iztisnega deleža levega prekata (LVEF – Left Ventricular Ejection Fraction) pade za ≥ 10 točk od začetne vrednosti IN pod 50 %, je treba zdravljenje prekiniti in v približno 3 tednih ponovno opraviti meritev LVEF. Če se LVEF ne izboljša, se dodatno zmanjša ali se razvije simptomatsko kongestivno srčno popuščanje, je treba resno razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Trazimera, 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 Trazimera za 1 teden ali manj, mu je treba čim prej dati običajni vzdrževalni odmerek (tedenski režim: 2 mg/kg; 3-tedenski režim: 6 mg/kg). Bolnik ne sme čakati do naslednjega načrtovanega cikla. Vzdrževalne odmerke se nato daje 7 oziroma 21 dni zatem, odvisno od režima odmerjanja (tedenski oziroma 3-tedenski).

Če je bolnik izpustil odmerek zdravila Trazimera za več kot 1 teden, mu je treba čim prej ponovno dati polnilni odmerek zdravila Trazimera v približno 90 minutah (tedenski režim: 4 mg/kg; 3-tedenski režim: 8 mg/kg). Vzdrževalne odmerke zdravila Trazimera (tedenski režim: 2 mg/kg; 3-tedenski režim: 6 mg/kg) se nato daje 7 oziroma 21 dni zatem, odvisno od režima odmerjanja (tedenski oziroma 3-tedenski).

Posebne skupine bolnikov

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

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Trazimera pri pediatrični populaciji ni smiselna.

Način uporabe

Zdravilo Trazimera je za intravensko uporabo. Polnilni odmerek se daje v obliki 90-minutne intravenske infuzije. Zdravila se ne sme dajati kot hitro intravensko infuzijo ali bolus. Intravensko infuzijo zdravila Trazimera mora dajati zdravstveno osebje, usposobljeno za ukrepanje ob anafilaksiji; na voljo mora biti oprema za urgentno ukrepanje. Bolniki morajo biti pod nadzorom vsaj 6 ur po začetku prve infuzije in 2 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 infundiranja lahko pomaga pri nadzoru teh simptomov. Ko simptomi izginejo, se lahko z infuzijo nadaljuje.

Če je bolnik začetni polnilni odmerek dobro prenašal, se lahko nadaljnje odmerke daje v obliki 30-minutne infuzije.

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na trastuzumab, murine beljakovine ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Pri bolnikih, ki imajo hudo dispnejo v mirovanju zaradi zapletov napredovale maligne bolezni, ali pri tistih, ki potrebujejo zdravljenje s kisikom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

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

Testiranje na HER2 je treba opraviti v specializiranem laboratoriju, ki lahko zagotovi ustrezno validacijo postopkov testiranja (glejte poglavje 5.1).

Trenutno ni na voljo podatkov iz kliničnih preskušanj, kjer bi bolnike po adjuvantnem zdravljenju s trastuzumabom ponovno zdravili s tem zdravilom.

Motnje v delovanju srca

Splošne opombe

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

Vsi kandidati za zdravljenje z zdravilom Trazimera, posebno tisti, ki so bili predhodno izpostavljeni antraciklinom in ciklofosfamidom (AC), morajo opraviti osnovni pregled srca, vključno z anamnezo in fizičnim pregledom, elektrokardiogramom (EKG), ehokardiogramom in/ali radioizotopsko ventrikulografijo ali magnetnoresonančnim slikanjem. Spremljanje lahko olajša razpoznavo bolnikov, pri katerih se pojavljajo 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 zdravila Trazimera. Pred odločitvijo za zdravljenje z zdravilom Trazimera je treba skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem.

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

Pri bolnikih, pri katerih so po osnovnem pregledu odkrili kardiovaskularne težave, je treba razmisliti o celovitem kardiološkem pregledu. Med zdravljenjem je treba nadzorovati delovanje srca pri vseh bolnikih (npr. vsakih 12 tednov), kar olajša razpoznavo bolnikov, pri katerih se pojavljajo 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 opazna.

Varnosti nadaljevanja ali ponovnega zdravljenja s trastuzumabom 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 %, je treba zdravljenje prekiniti in v približno 3 tednih ponovno opraviti meritev LVEF. Če se LVEF ne izboljša, se nadaljnje zmanjša ali se razvije simptomatsko srčno popuščanje, je treba resno razmisliti o prekinitvi zdravljenja s trastuzumabom, razen če je korist za posameznega bolnika večja od tveganja. Vse take bolnike je treba napotiti na pregled h kardiologu in jih spremljati.

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

Metastatski rak dojk

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

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

Zgodnji rak dojk

Pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk je treba pregled srca, kot so ga opravili pred zdravljenjem, ponoviti vsake 3 mesece med zdravljenjem in vsakih 6 mesecev po končanem zdravljenju do 24 mesecev po zadnjem dajanju zdravila Trazimera. Pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo z antraciklini, je priporočljivo nadaljnje spremljanje, ki ga je treba izvajati letno do 5 let po zadnjem dajanju zdravila Trazimera ali dlje, če se LVEF stalno zmanjšuje.

Bolnikov z anamnezo miokardnega infarkta, angino pectoris, ki jo je treba zdraviti, anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja ali prisotnim kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA razred II-IV), LVEF < 55 %, drugimi kardiomiopatijami, srčno aritmijo, ki jo je treba zdraviti, klinično pomembno boleznijo srčnih zaklopk, slabo uravnano hipertenzijo (hipertenzijo, ki jo lahko primerno nadzorujemo s standardnim zdravljenjem) in hemodinamsko efektivno perikardialno efuzijo niso vključili v adjuvantna in neoadjuvantna ključna preskušanja za zdravljenje zgodnjega raka dojk s trastuzumabom. Zdravljenja za te bolnike zato ni mogoče priporočiti.

Adjuvantno zdravljenje

Pri adjuvantnem zdravljenju raka dojk se zdravila Trazimera in antraciklinov ne sme dajati sočasno.

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

Dejavniki tveganja za pojav neželenega učinka, povezanega s srcem, ki so jih opazili v štirih velikih adjuvantnih študijah, so vključevali starost nad 50 let, majhno osnovno vrednost LVEF (< 55 %), majhno vrednost LVEF pred začetkom zdravljenja s paklitakselom ali po njem, zmanjšanje 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 višjim kumulativnim odmerkom antraciklina, ki so ga dajali pred uvedbo trastuzumaba, in visokim indeksom telesne mase (ITM) > 25 kg/m².

Neoadjuvantno-adjuvantno zdravljenje

Pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk, ki so primerni za neoadjuvantno-adjuvantno zdravljenje, se zdravilo Trazimera uporablja sočasno z antraciklini le pri bolnikih, ki se še niso zdravili 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 ves čas sočasno zdravili z majhnimi odmerki antraciklinov in zdravilom Trazimera, potem po operaciji ne smejo prejeti dodatne citotoksične kemoterapije. V drugih primerih odločitev glede potrebe po dodatni citotoksični kemoterapiji temelji

na dejavnikih posameznika.

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

V ključnem preskušnju MO16432 so trastuzumab dajali sočasno z neoadjuvantno kemoterapijo, ki je vključevala 3 cikle doksorubicina (kumulativni odmerek 180 mg/m²).

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

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

Klinične izkušnje pri bolnikih, starejših od 65 let, so omejene.

Reakcije, povezane z infuzijo, in preobčutljivost

Poročali so o resnih reakcijah, povezanih z infuzijo trastuzumaba, vključno z dispnejo, hipotenzijo, piskajočim dihanjem, hipertenzijo, bronhospazmom, supraventrikularno tahiaritmijo, zmanjšano nasičenostjo 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 učinkov se pojavi med ali v 2,5 urah po začetku prvega infundiranja. Če se pojavi infuzijska reakcija, je treba infundiranje trastuzumaba prekiniti ali upočasniti njegovo hitrost in bolnika spremljati, dokler vsi simptomi ne izzvenijo (glejte poglavje 4.2). Lahko se jih zdravi z analgetikom/antipiretikom, kot je meperidin ali paracetamol, ali antihistaminikom, kot je difenhidramin. Pri večini bolnikov so simptomi izzveneli in so z infundiranjem trastuzumaba nadaljevali. Resne reakcije so uspešno zdravili s podpornim zdravljenjem, kot so kisik, beta agonisti in kortikosteroidi. V redkih primerih so imele te reakcije klinični potek, ki je privedel do smrtnega izida. Pri bolnikih, ki imajo dispnejo v mirovanju zaradi zapletov napredovale maligne bolezni in sočasna obolenja, obstaja večje tveganje infuzijske reakcije s smrtnim izidom. Zato se takih bolnikov ne sme zdraviti s trastuzumabom (glejte poglavje 4.3).

Poročali so tudi o primerih začetnega izboljšanja, ki mu je sledilo klinično poslabšanje, in primerih zapoznelih reakcij s hitrim kliničnim poslabšanjem. Do smrtnih primerov je prišlo v nekaj urah ali do enega tedna po infuziji. V zelo redkih primerih so se infuzijski in pljučni simptomi pojavili več kot 6 ur po začetku infundiranja trastuzumaba. Bolnike je treba opozoriti na možnost tako poznega pojava simptomov in jim svetovati, naj takoj obvestijo svojega zdravnika, če se ti simptomi pojavijo.

Pljučni zapleti

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Učinek trastuzumaba na farmakokinetiko drugih zdravil z delovanjem na novotvorbe

Farmakokinetični podatki iz študij BO15935 in M77004 pri bolnicah s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke so pokazali, da se izpostavljenost paklitakselu in doksorubicinu (in njunima glavnima metabolitoma 6- α hidroksil-paklitakselu, POH, in doksorubicinolu, DOL) ni spremenila v prisotnosti trastuzumaba (intravenski polnilni odmerek 8 mg/kg, ki mu je sledil intravenski odmerek 6 mg/kg vsake 3 tedne ali intravenski polnilni odmerek 4 mg/kg, ki mu je sledil intravenski odmerek 2 mg/kg enkrat na teden). Trastuzumab lahko poveča celokupno izpostavljenost enemu metabolitu doksorubicina (7-deoksi-13- dihidro-doksorubicinonu, D7D). Biološka aktivnost D7D in klinični vpliv zaradi povišanja ravni tega presnovka nista bila jasna.

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

Učinek zdravil z delovanjem na novotvorbe na farmakokinetiko trastuzumaba

Primerjava simuliranih serumskih koncentracij trastuzumaba po monoterapiji s trastuzumabom (polnilni odmerek 4 mg/kg, 2 mg/kg enkrat na teden, intravensko) in opaženih serumskih koncentracijah pri japonskih bolnicah s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke (študija JP16003) ne dokazuje farmakokinetičnega vpliva sočasne uporabe docetaksela na farmakokinetiko trastuzumaba.

Primerjava farmakokinetičnih rezultatov iz dveh študij 2. faze (BO15935 in M77004) in ene študije 3. faze (H0648g), v kateri so bolnike sočasno zdravili s trastuzumabom in paklitakselom, ter dveh študij 2. faze, v katerih so dajali trastuzumab v monoterapiji (WO16229 in MO16982) bolnicam s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke, kaže, da so se posamezne in povprečne najnižje serumske koncentracije trastuzumaba razlikovale znotraj študij in med njimi, jasnega vpliva sočasne uporabe paklitaksela na farmakokinetiko trastuzumaba pa ni bilo. Primerjava med farmakokinetičnimi podatki trastuzumaba iz študije M77004, v kateri so bolnice s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke sočasno zdravili s trastuzumabom, paklitakselom in doksorubicinom, in študij, v katerih so trastuzumab dajali v monoterapiji (H0649g) ali v kombinaciji z antraciklinom in ciklofosfamidom ali paklitakselom (študija H0648g), so pokazali, da doksorubicin in paklitaksel ne vplivata na farmakokinetiko trastuzumaba.

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

Sočasno dajanje anastrozola ni imelo vpliva na farmakokinetiko trastuzumaba.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

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

Nosečnost

Študije o vplivu na sposobnost za razmnoževanje so opravili pri opicah *Cynomolgus* z odmerki, ki so bili do 25-krat večji od tedenskega vzdrževalnega odmerka intravenske oblike trastuzumaba pri ljudeh (2 mg/kg). Študije ne kažejo škodljivih vplivov na plodnost in plod. Opazili so prehod trastuzumaba prek placente v zgodnjem obdobju (20. do 50. dan gestacije) in v poznem obdobju (120. do 150. dan gestacije) razvoja ploda. Ni znano, ali lahko trastuzumab škodljivo vpliva na sposobnost za razmnoževanje. Izsledki študij o vplivu na sposobnost za razmnoževanje pri živalih ne veljajo vedno tudi za ljudi, zato se je potrebno uporabiti trastuzumaba med nosečnostjo 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 noseča ženska zdravi s trastuzumabom ali če bolnica zanosi med zdravljenjem s trastuzumabom ali v obdobju 7 mesecev po prejemu zadnjega odmerka trastuzumaba, je zaželeno, da jo skrbno spremlja multidisciplinarna ekipa.

Dojenje

Izsledki študije, opravljene pri opicah *Cynomolgus* z odmerki, 25-krat večjimi od tedenskega vzdrževalnega odmerka trastuzumaba v intravenski obliki pri ljudeh (2 mg/kg), od 120. do 150. dneva gestacije, so pokazali, da se trastuzumab po skotitvi izloča v mleko. Izpostavljenost trastuzumabu v maternici in prisotnost trastuzumaba v serumu opičjih mladičev ni bila povezana z neželenimi učinki na njihovo rast ali razvoj od rojstva do 1 meseca starosti. Ni znano, ali se trastuzumab izloča v materino mleko pri ljudeh. Ker se humani IgG izloča v materino mleko, potencialni škodljiv vpliv na otroka pa ni znan, ženske med zdravljenjem z zdravilom Trazimera in še 7 mesecev po zadnjem odmerku ne smejo dojiti.

Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojevi

Zdravilo Trazimera ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem z zdravilom Trazimera 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 simptomi ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med najbolj resnimi in/ali pogostimi neželenimi učinki, o katerih so do zdaj poročali pri uporabi trastuzumaba (intravenske in subkutane oblike), so motnje v delovanju srca, infuzijske reakcije,

hematotoksičnost (še posebno nevtropenija), okužbe in pljučni neželeni učinki.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V tem poglavju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

Vsi navedeni neželeni učinki temeljijo na najvišjem odstotku, ki so ga opazili v ključnih kliničnih preskušanjih. Poleg tega so v preglednici 1 navedeni tudi neželeni učinki o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila.

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

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba	zelo pogosti
	nazofaringitis	zelo pogosti
	nevtropenična sepsa	pogosti
	cistitis	pogosti
	gripa	pogosti
	sinuzitis	pogosti
	okužba kože	pogosti
	rinitis	pogosti
	okužba zgornjih dihal	pogosti
	okužba sečil	pogosti
	faringitis	pogosti
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	napredovanje maligne novotvorbe	neznana
	napredovanje novotvorbe	neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija	zelo pogosti
	anemija	zelo pogosti
	nevtropenija	zelo pogosti
	zmanjšano število belih krvnih celic/levkopenija	zelo pogosti
	trombocitopenija	zelo pogosti
	hipoprotrombinemija	neznana
	imunska trombocitopenija	neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	pogosti
	+anafilaktična reakcija	redki
	+anafilaktični šok	redki
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšanje telesne mase/izguba telesne mase	zelo pogosti
	anoreksija	zelo pogosti
	sindrom razpada tumorja	neznana
	hiperkaliemija	neznana
Psihiatrične motnje	nespečnost	zelo pogosti
	anksioznost	pogosti
	depresija	pogosti

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	^l tremor	zelo pogosti
	omotica	zelo pogosti
	glavobol	zelo pogosti
	parestezija	zelo pogosti
	disgevzija	zelo pogosti
	periferna nevropatija	pogosti
	hipertonija	pogosti
	somnolenca	pogosti
Očesne bolezni	konjunktivitis	zelo pogosti
	povečano solzenje	zelo pogosti
	suhe oči	pogosti
	edem papile vidnega živca	neznana
	retinalna krvavitev	neznana
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	oglušlost	občasni
Srčne bolezni	^l znižanje krvnega tlaka	zelo pogosti
	^l zvišanje krvnega tlaka	zelo pogosti
	^l nereden srčni utrip	zelo pogosti
	^l srčna undulacija	zelo pogosti
	zmanjšanje iztisnega deleža*	zelo pogosti
	⁺ (kongestivno) srčno popuščanje	pogosti
	⁺ ¹ supraventrikularna tahiaritmija	pogosti
	kardiomiopatija	pogosti
	^l palpitacije	pogosti
	perikardialni izliv	občasni
	kardiogeni šok	neznana
	galop	neznana
Žilne bolezni	vročinski oblivi	zelo pogosti
	⁺ ¹ hipotenzija	pogosti
	vazodilatacija	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	⁺ dispneja	zelo pogosti
	kašelj	zelo pogosti
	epistaksa	zelo pogosti
	rinoreja	zelo pogosti
	⁺ pljučnica	pogosti
	astma	pogosti
	motnje delovanja pljuč	pogosti
	⁺ plevralni izliv	pogosti
	⁺ ^l piskajoče dihanje	občasni
	pnevmonitis	občasni
	⁺ pljučna fibroza	neznana
	⁺ dihalna stiska	neznana
	⁺ odpoved dihal	neznana
	⁺ pljučni infiltrati	neznana
	⁺ akutni pljučni edem	neznana
	⁺ akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS)	neznana
	⁺ bronhospazem	neznana
	⁺ hipoksija	neznana
	⁺ zmanjšana nasičenost s kisikom	neznana
	edem grla	neznana
	ortopneja	neznana
	pljučni edem	neznana
	intersticijska pljučna bolezen	neznana

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni prebavil	diareja	zelo pogosti
	bruhanje	zelo pogosti
	navzea	zelo pogosti
	otekanje ustnic	zelo pogosti
	bolečina v trebuhu	zelo pogosti
	dispepsija	zelo pogosti
	zaprte	zelo pogosti
	stomatitis	zelo pogosti
	hemoroidi	pogosti
	suha usta	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatocelularna poškodba	pogosti
	hepatitis	pogosti
	napetost in bolečina v predelu jeter	pogosti
	zlatenica	redki
Bolezni kože in podkožja	eritem	zelo pogosti
	izpuščaj	zelo pogosti
	otekanje obraza	zelo pogosti
	alopecija	zelo pogosti
	spremembe na nohtih	zelo pogosti
	sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske	zelo pogosti
	akne	pogosti
	suha koža	pogosti
	ekhimioza	pogosti
	hiperhidroza	pogosti
	makulopapulozni izpuščaj	pogosti
	pruritus	pogosti
	lomljenje nohtov	pogosti
	dermatitis	pogosti
	urtikarija	občasni
	angioedem	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgijska	zelo pogosti
	napetost mišic	zelo pogosti
	mialgijska	zelo pogosti
	artritis	pogosti
	bolečina v hrbtu	pogosti
	bolečina v kosteh	pogosti
	mišični krči	pogosti
	bolečina v vratu	pogosti
	bolečina v okončini	pogosti
Bolezni sečil	motnje delovanja ledvic	pogosti
	membranski glomerulonefritis	neznana
	glomerulonefropatija	neznana
	ledvična odpoved	neznana
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju	oligohidramnija	neznana
	renalna hipoplazija	neznana
	pulmonalna hipoplazija	neznana
Motnje reprodukcije in dojk	vnetje dojk/mastitis	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	zelo pogosti
	bolečina v prsnem košu	zelo pogosti
	mrzlica	zelo pogosti

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
	utrujenost	zelo pogosti
	gripi podobni simptomi	zelo pogosti
	reakcija, povezana z infuzijo	zelo pogosti
	bolečina	zelo pogosti
	pireksija	zelo pogosti
	vnetje sluznic	zelo pogosti
	periferni edem	zelo pogosti
	neugodje	pogosti
	edem	pogosti
Poškodbe, 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 zvezi z infuzijskimi reakcijami. O natančnih odstotkih ni podatkov.

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Motnje v delovanju srca

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

V treh ključnih kliničnih preskušanjih adjuvantnega zdravljenja 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 (tj., ki niso prejeli trastuzumaba), in pri bolnikih, ki so prejeli trastuzumab zaporedno po taksanu (0,3 % do 0,4 %). Delež je bil najvišji pri bolnikih, ki so trastuzumab prejeli sočasno s taksanom (2,0 %). Pri neoadjuvantnem zdravljenju so izkušnje z dajanjem trastuzumaba sočasno s shemami, ki vsebujejo majhne odmerke antraciklinov, omejene (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 1 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 1 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 2 zaporednih vrednosti LVEF $\geq$ 50 % po dogodku). Reverzibilnost blage simptomatske in asimptomatske disfunkcije levega prekata so dokazali 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 1–4 % pri samostojnem jemanju paklitaksela. Za monoterapijo je bil ta odstotek 6–9 %. Najvišji delež motenj v delovanju srca so opazili pri bolnikih, ki so trastuzumab prejeli sočasno z antraciklinom/ciklofosfamidom (27 %). Ta delež je bil bistveno višji kot pri jemanju samega antraciklina/ciklofosfamida (7–10 %). V naslednjem preskušanju, v katerem so prospektivno spremljali srčno delovanje, je bila incidenca simptomatičnega kongestivnega srčnega popuščanja pri bolnikih, ki so prejeli trastuzumab in docetaksel, 2,2 % v primerjavi z 0 % pri bolnikih, ki so se zdravili samo z docetakselom. V teh preskušanjih je pri večini bolnikov (79 %), pri

katerih so se pojavile motnje v delovanju srca, prišlo do izboljšanja po standardnem zdravljenju za kongestivno srčno popuščanje.

Infuzijske reakcije, alergiji podobne reakcije in preobčutljivost

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

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

V posameznih primerih so opazili anafilaktoidne reakcije.

Hematotoksičnost

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

Pljučni zapleti

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

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

Imunogenost

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

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem v kliničnih preskušanjih pri ljudeh ni. Enkratnih odmerkov trastuzumaba samega, večjih od 10 mg/kg, v kliničnih preskušanjih niso dajali; v kliničnem preskušanju pri bolnikih z metastatskim rakom želodca so proučevali vzdrževalni odmerek 10 mg/kg vsake 3 tedne, ki je sledil polnilnemu odmerku 8 mg/kg. Odmerke do te velikosti so bolniki dobro prenašali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

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

Mehanizem delovanja

Trastuzumab se z visoko afiniteto in specifičnostjo veže na poddomeno IV, jukstamembransko regijo zunajcelične domene HER2. Vezava trastuzumaba na HER2 zavira od liganda neodvisno signalno pot HER2 in preprečuje proteolitično cepitev zunajcelične domene, ki predstavlja aktivacijski mehanizem HER2. Posledično je trastuzumab tako v *in vitro* študijah kot tudi pri živalih zaviral proliferacijo človeških tumorskih celic, ki čezmerno izražajo HER2. Trastuzumab je tudi močan mediator od protiteles odvisne celične citotoksičnosti (ADCC – Antibody-Dependent cell-mediated Cytotoxicity). *In vitro* študije so pokazale, da do s trastuzumabom posredovane ADCC preferenčno prihaja na rakavih celicah, ki čezmerno izražajo HER2, v primerjavi s celicami, pri katerih ni čezmernega izražanja HER2.

Ugotavljanje čezmernega izražanja HER2 ali amplifikacije gena HER2

Ugotavljanje čezmernega izražanja HER2 ali amplifikacije gena HER2 pri raku dojk

Trastuzumab se uporablja le pri bolnikih, pri katerih tumorji čezmerno izražajo HER2 ali imajo amplifikacijo gena HER2, določeno s točnim in validiranim preskusom. Čezmerno izražanje HER2 ugotavljamo z imunohistokemijsko (IHC) metodo na fiksiranih blokkih tumorskega tkiva (glejte poglavje 4.4). Amplifikacijo gena HER2 določamo z metodo FISH ali metodo CISH na fiksiranih blokkih tumorskega tkiva. Za zdravljenje z zdravilom Trazimera so primerni bolniki, pri katerih rezultat čezmernega izražanja HER2 po metodi IHC znaša 3+, ali pri katerih je rezultat metod FISH ali CISH pozitiven.

Za zagotovitev točnih in ponovljivih rezultatov je treba testiranje opraviti v specializiranem laboratoriju, ki lahko zagotovi validacijo postopkov testiranja.

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

preglednici 2.

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

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

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

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

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

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

Ugotavljanje čezmernega izražanja HER2 ali amplifikacije gena HER2 pri raku želodca

Za ugotavljanje čezmernega izražanja HER2 ali amplifikacije gena HER2 lahko uporabljamo le natančno in validirano metodo. Kot prva metoda je priporočljiva imunohistokemijska metoda, v primerih, ko je potreben tudi status amplifikacije gena HER2, pa je treba uporabiti tehniko hibridizacije *in situ* s srebrom (SISH – Silver-enhanced In Situ Hybridization) ali metodo FISH. Za vzporedno oceno histologije in morfologije tumorja je priporočljiva tehnika SISH. Za zagotovitev validacije postopkov testiranja in pridobitev točnih in ponovljivih rezultatov mora biti testiranje HER2 opravljeno v laboratoriju z ustrezno usposobljenim osebjem. Za popolna navodila o učinkovitosti metod in interpretaciji rezultatov glejte navodila za uporabo, ki so priložena metodam za določanje HER2.

V študiji ToGA (BO18255) so bolnike, pri katerih so bili tumorji IHC3+ ali FISH pozitivni, definirali kot HER2-pozitivne in jih vključili v študijo. Na osnovi rezultatov klinične študije so korist ugotovili pri bolnikih, ki so imeli najvišjo stopnjo čezmernega izražanja beljakovine HER2, kar pomeni rezultat po metodi IHC 3+ ali 2+ ter istočasno pozitiven rezultat po metodi FISH.

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

Čezmerno izražanje HER2 ugotavljamo z metodo IHC na fiksiranih blokih tumorskega tkiva. Amplifikacijo gena HER2 določamo z metodo hibridizacije *in situ*, torej z metodo SISH ali FISH na fiksiranih blokih tumorskega tkiva.

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

Preglednica 3. Priporočeno točkovanje za vrednotenje obarvanja preparatov po metodi IHC pri raku želodca

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

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

Klinična učinkovitost in varnost

Metastatski rak dojk

Trastuzumab so v kliničnih študijah uporabljali kot monoterapijo pri bolnikih z metastatsko obliko raka dojk, pri katerih so tumorji čezmerno izražali HER2 in pri katerih je prišlo do napredovanja bolezni po 1 ali več zdravljenjih njihove metastatske bolezni s kemoterapijo (le trastuzumab).

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

Učinkovitosti trastuzumaba v kombinaciji s paklitakselom pri bolnikih, ki niso prejeli predhodne kemoterapije z antraciklinom, niso proučevali. Trastuzumab je bil skupaj z docetakselom učinkovit, ne glede na to, ali so bolniki predhodno prejeli adjuvantno zdravljenje z antraciklini ali ne.

Testna metoda za določanje čezmerno izraženega HER2, ki so jo v ključnih kliničnih študijah monoterapije s trastuzumabom in kombinacije trastuzumaba s paklitakselom uporabili za ugotavljanje primernosti bolnikov, temelji na imunohistokemičnem barvanju HER2 v fiksiranih preparatih tumorjev dojk po uporabi murinih monoklonskih protiteles CB11 in 4D5. Tkiva so fiksirali s formalinom ali v Bouinsovem fiksativu. Preiskovalno metodo so zaradi klinične študije izvajali v centralnem laboratoriju, kjer so za vrednotenje rezultatov uporabili lestvico od 0 do 3+. Bolnike z vrednostjo 2+ ali 3+ so vključili v študijo, tiste z 0 ali 1+ pa izključili. Več kot 70 % vključenih bolnikov je izkazovalo čezmerno izražanje stopnje 3+. Podatki kažejo, da so bili koristni učinki večji pri bolnikih z višjo stopnjo čezmernega izražanja HER2 (3+).

Glavna testna metoda, ki so jo uporabili za določanje pozitivnosti HER2 v ključni študiji docetaksela

skupaj s trastuzumabom ali brez njega, je bila imunohistokemija. Manjši del bolnikov so testirali z metodo FISH. V tej študiji je 87 % vključenih bolnikov imelo bolezen stopnje IHC 3+, 95 % vključenih bolnikov pa je imelo bolezen, ki je bila IHC 3+ in/ali FISH-pozitivna.

Tedensko odmerjanje pri metastatskem raku dojk

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

Preglednica 4. Rezultati učinkovitosti iz študij monoterapije in kombiniranega zdravljenja

Parameter	Monoterapija	Kombinirano zdravljenje			
	trastuzumab ¹	trastuzumab in paklitaksel ²	trastuzumab in docetaksel ³	docetaksel ³	
	n = 172	n = 68	n = 77	n = 92	n = 94
Delež odgovora (95 % IZ)	18 % (13–25)	49 % (36–61)	17 % (9–27)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
Mediana časa odgovora (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)
Mediana 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)
Mediana preživetja (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; IZ = interval zaupanja

1. Študija H0649g: podskupina bolnikov s stopnjo bolezni IHC 3+
2. Študija H0648g: podskupina bolnikov s stopnjo bolezni IHC 3+
3. Študija M77001: celotna skupina bolnikov (bolniki, ki so jih nameravali zdraviti [intent-to-treat]), rezultati po 24 mesecih.

Kombinirano zdravljenje s trastuzumabom in anastrozolum

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

Odmerjanje enkrat na 3 tedne pri metastatskem raku dojk

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

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

Parameter	Monoterapija		Kombinirano zdravljenje	
	trastuzumab ¹ n = 105	trastuzumab ² n = 72	trastuzumab in paklitaksel ³ n = 32	trastuzumab in docetaksel ⁴ n = 110
Delež odgovora (95 % IZ)	24 % (15,0–35,0)	27 % (14,0–43,0)	59 % (41,0–76,0)	73 % (63,0–81,0)
Mediana časa odgovora (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)
Mediana 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)
Mediana preživetja (mesece) (95 % IZ)	no	no	no	47,3 (32,0–no)

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

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

Mesta napredovanja bolezni

Pogostnost napredovanja v jetrih se je pomembno zmanjšala pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo trastuzumaba in paklitaksela, v primerjavi s samim paklitakselom (21,8 % v primerjavi s 45,7 %; $p = 0,004$). Napredovanje bolezni v osrednjem živčnem sistemu je bilo pogostejše pri bolnikih, ki so se zdravili s trastuzumabom in paklitakselom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli le paklitaksel (12,6 % v primerjavi s 6,5 %; $p = 0,377$).

Zgodnji rak dojk (adjuvantno zdravljenje)

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

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

- Študijo BO16348 so zasnovali za primerjavo 1-letnega in 2-letnega zdravljenja s trastuzumabom (odmerjanje na 3 tedne) z opazovanjem bolnikov z zgodnjo obliko HER2-pozitivnega raka dojk po operaciji, standardni kemoterapiji in radioterapiji (kar so uporabili). Poleg tega so izvedli tudi primerjavo 2-letnega zdravljenja s trastuzumabom z 1-letnim zdravljenjem s trastuzumabom. Bolniki, ki so jih določili za prejemanje trastuzumaba, so najprej prejeli začetni polnilni odmerek 8 mg/kg telesne mase, nato pa so 1 ali 2 leti prejeli odmerek 6 mg/kg telesne mase vsake 3 tedne.
- Študiji NSABP B-31 in NCCTG N9831, ki imata skupno analizo, so zasnovali za proučevanje klinične koristi kombinacije zdravljenja s trastuzumabom in paklitakselom po kemoterapiji z antraciklinom (doksorubicinom) in ciklofosfamidom (kemoterapiji AC). Dodatno so v študiji NCCTG N9831 pri bolnicah z zgodnjo obliko HER2-pozitivnega raka dojk po operaciji proučevali zaporedno dajanje trastuzumaba po kemoterapiji AC, ki jima je sledil paklitaksel (kemoterapija AC→P).

- Študijo BCIRG 006 so zasnovali za proučevanje kombinacije zdravljenja s trastuzumabom in docetakselom, bodisi po kemoterapiji AC bodisi v kombinaciji z docetakselom in karboplatinom pri bolnikih z zgodnjo obliko HER2-pozitivnega raka dojk po operaciji.

V klinični študiji HERA je bil zgodnji rak dojk omejen na operabilni, primarni, invazivni adenokarcinom dojk, s pozitivnimi aksilarnimi bezgavkami ali negativnimi aksilarnimi bezgavkami, če so imeli tumorji premer vsaj 1 cm.

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

V 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 dejavnikov: tumor, večji od 2 cm, negativni estrogenski in progesteronski receptorji, histološki in/ali jedrni gradus 2–3 ali starost < 35 let).

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

Preglednica 6. Rezultati učinkovitosti študije BO16348

Parameter	Mediani čas spremljanja 12 mesecev*		Mediani čas spremljanja 8 let**	
	opazovanje n = 1.693	trastuzumab 1 leto n = 1.693	opazovanje n = 1.697***	trastuzumab 1 leto n = 1.702***
Preživetje brez ponovitve bolezni				
- št. bolnikov z dogodkom	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- št. bolnikov brez dogodka	1.474 (87,1 %)	1.566 (92,5 %)	1.127 (66,4 %)	1.231 (72,3 %)
P-vrednost v primerjavi z opazovanjem	< 0,0001		< 0,0001	
Razmerje ogroženosti v primerjavi z opazovanjem	0,54		0,76	
Preživetje brez ponovitve bolezni				
- št. bolnikov z dogodkom	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- št. bolnikov brez dogodka	1.485 (87,7 %)	1.580 (93,3 %)	1.191 (70,2 %)	1.303 (76,6 %)
P-vrednost v primerjavi z opazovanjem	< 0,0001		< 0,0001	
Razmerje ogroženosti v primerjavi z opazovanjem	0,51		0,73	
Preživetje brez pojava oddaljenih metastaz				
- št. bolnikov z dogodkom	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- št. bolnikov brez dogodka	1.508 (89,1 %)	1.594 (94,6 %)	1.209 (71,2 %)	1.303 (76,6 %)
P-vrednost v primerjavi z Opazovanjem	< 0,0001		< 0,0001	
Razmerje ogroženosti v primerjavi z opazovanjem	0,50		0,76	
Celokupno preživetje (smrt)				
- št. bolnikov z dogodkom	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- št. bolnikov brez dogodka	1.653 (97,6 %)	1.662 (98,2 %)	1.347 (79,4 %)	1.424 (83,7 %)

Parameter	Mediani čas spremljanja 12 mesecev*		Mediani čas spremljanja 8 let**	
	opazovanje n = 1.693	trastuzumab 1 leto n = 1.693	opazovanje n = 1.697***	trastuzumab 1 leto n = 1.702***
P-vrednost v primerjavi z Opazovanjem	0,24		0,0005	
Razmerje ogroženosti v primerjavi z opazovanjem	0,75		0,76	

*Eden od sočasnih primarnih opazovanih dogodkov, preživetje brez ponovitve bolezni, je v primerjavi z opazovanjem po enem letu dosegel vnaprej določeno statistično mejo.

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

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

Pri primerjavi 1-letnega zdravljenja s trastuzumabom z opazovanjem so rezultati učinkovitosti iz vmesne analize učinkovitosti presegli statistično mejo, ki so jo določili vnaprej s protokolom. Po medianem 12-mesečnem spremljanju je bilo razmerje ogroženosti za preživetje brez ponovitve bolezni 0,54 (95 % IZ: 0,44; 0,67). To se izraža kot absolutna korist v smislu 2-letnega preživetja brez ponovitve bolezni za 7,6 odstotne točke v prid skupini, ki je prejela trastuzumab (85,8 % v primerjavi z 78,2 %).

Končno analizo so opravili po medianem 8-letnem spremljanju. Pokazala je, da je 1-letno zdravljenje s trastuzumabom povezano s 24-odstotnim zmanjšanjem tveganja v primerjavi s samo opazovanjem (razmerje ogroženosti = 0,76; 95 % IZ: 0,67; 0,86). To se izraža kot absolutna korist v smislu 8-letnega preživetja brez ponovitve bolezni za 6,4 odstotne točke v prid 1-letnemu zdravljenju s trastuzumabom.

Omenjena končna analiza ni pokazala dodatne koristi podaljšanja zdravljenja s trastuzumabom na 2 leti v primerjavi z 1-letnim zdravljenjem [razmerje ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT – Intent-To-Treat) pri 2-letnem zdravljenju v primerjavi z 1-letnim zdravljenjem = 0,99 (95 % IZ: 0,87; 1,13), p-vrednost = 0,90 in razmerje ogroženosti za celokupno preživetje = 0,98 (0,83; 1,15), p-vrednost = 0,78]. Delež asimptomatskih motenj v delovanju srca je bil večji v skupini, ki se je zdravila 2 leti, (8,1 % v primerjavi s 4,6 % v skupini, ki se je zdravila 1 leto). Najmanj 1 neželeni učinek stopnje 3 ali 4 se je pojavil pri več bolnikih (20,4 %) v skupini, ki se je zdravila 2 leti, kot v skupini, ki se je zdravila 1 leto (16,3 %).

V študijah NSABP B-31 in NCCTG N9831 so trastuzumab dajali v kombinaciji s paklitakselom, in sicer po kemoterapiji AC.

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

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

Odmerjanje paklitaksela v kombinaciji s trastuzumabom je bilo naslednje:

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

Rezultati učinkovitosti iz skupne analize študij NSABP B-31 in NCCTG N9831 v času končne analize preživetja brez ponovitve bolezni* so povzeti v preglednici 7. Mediana spremljanja je bila 1,8 leta za

bolnike v skupini AC → P in 2,0 leta za bolnike v skupini AC → PH.

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

Parameter	AC → P (n = 1.679)	AC → PH (n = 1.672)	Razmerje ogroženosti v primerjavi z AC → P (95 % IZ) p-vrednost
Preživetje brez ponovitve bolezni: število bolnikov z dogodkom (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001
Pojav oddaljenih metastaz: število bolnikov z dogodkom	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p < 0,0001
Smrt (dogodek celokupnega preživetja): število bolnikov z dogodkom	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p = 0,014**

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

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

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

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

Ob pregledu varnosti zdravila po medianem spremljanju 3,5 do 3,8 leta je analiza preživetja brez ponovitve bolezni ponovno potrdila obseg koristi, ki jo je pokazala končna analiza preživetja brez ponovitve bolezni. Kljub prehodu na trastuzumab v kontrolni skupini, je dodatek trastuzumaba kemoterapiji s paklitakselom zmanjšal tveganje za ponovitev bolezni za 52 %. Hkrati je zmanjšal tudi tveganje za smrt za 37 %.

Vnaprej načrtovano končno analizo celokupnega preživetja iz skupne analize študij NSABP B-31 in NCCTG N9831 so opravili, ko je nastopilo 707 smrti (mediana spremljanja 8,3 leta v skupini AC → PH). Zdravljenje z AC → PH je statistično pomembno izboljšalo celokupno preživetje v primerjavi z AC → P (stratificirano razmerje ogroženosti 0,64; 95 % IZ [0,55; 0,74] p-vrednost log rang testa < 0,0001). Po 8 letih so delež celokupnega preživetja ocenili na 86,9 % v skupini AC → PH in 79,4 % v skupini AC → P, z absolutno koristjo 7,4 % (95 % IZ: 4,9 %, 10 %).

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

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

Parameter	AC → P (n = 2.032)	AC → PH (n = 2.031)	p-vrednost v primerjavi z AC → P	Razmerje ogroženosti v primerjavi z AC → P (95 % IZ)
Smrt (dogodek celokupnega preživetja): Št. bolnikov z dogodkom (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

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

Ob končni analizi celokupnega preživetja iz skupne analize študij NSABP B-31 in NCCTG N9831 so opravili tudi analizo preživetja brez ponovitve bolezni. Posodobljeni rezultati analize preživetja brez

ponovitve bolezni (stratificirano razmerje ogroženosti 0,61; 95 % IZ [0,54; 0,69]) so pokazali podobno korist glede preživetja brez ponovitve bolezni v primerjavi s končno primarno analizo preživetja brez ponovitve bolezni, ne glede na to, da je 24,8 % bolnikov v skupini AC→P prešlo na zdravljenje s trastuzumabom. Po 8 letih so delež preživetja brez ponovitve bolezni v skupini AC→PH ocenili na 77,2 % (95 % IZ: 75,4; 79,1), kar predstavlja absolutno korist 11,8 % v primerjavi s skupino AC→P.

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

Odmerjanje docetaksela je bilo naslednje:

- docetaksel intravensko – 100 mg/m² v obliki intravenske infuzije v 1 uri, vsake 3 tedne, skupaj 4 cikle (na 2. dan prvega cikla in nato 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 in 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 tedensko s kemoterapijo, nato pa vsake 3 tedne, skupaj 52 tednov.

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

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

Parameter	AC → D (n = 1.073)	AC → DH (n = 1.074)	Razmerje ogroženosti v primerjavi z AC → D (95 % IZ) p-vrednost
Preživetje brez ponovitve bolezni: število bolnikov z dogodkom	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Pojav oddaljenih metastaz: število bolnikov z dogodkom	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Smrt (dogodek celokupnega preživetja): število bolnikov z dogodkom	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

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

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

Parameter	AC → D (n = 1.073)	DCarbH (n = 1.074)	Razmerje ogroženosti v primerjavi z AC → D (95 % IZ)
Preživetje brez ponovitve 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

Parameter	AC → D (n = 1.073)	DCarbH (n = 1.074)	Razmerje ogroženosti v primerjavi z AC → D (95 % IZ)
Smrt (dogodek celokupnega preživetja): število bolnikov z dogodkom	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

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

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

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

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

Preglednica 11. *Post-hoc* raziskovalna analiza podatkov iz skupne analize kliničnih študij NSABP B- 31/NCCTG N9831* in BCIRG 006, ki vključujejo dogodke preživetja brez ponovitve bolezni in simptomatske srčne dogodke.

	AC → PH (v primerjavi z AC → P) (NSABP B-31 in NCCTG N9831)*	AC → DH (v primerjavi z AC → D) (BCIRG 006)	DCarbH (v primerjavi z AC → D) (BCIRG 006)
Primarna analiza učinkovitosti Razmerje ogroženosti za preživetje brez ponovitve bolezni (95 % IZ) p-vrednost	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Analiza dolgoročnega spremljanja učinkovitosti** Razmerje ogroženosti za preživetje brez ponovitve bolezni (95 % IZ) p-vrednost	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
<i>Post-hoc</i> raziskovalna analiza z dogodki preživetja brez ponovitve bolezni in simptomatskimi srčnimi dogodki Dolgoročno spremljanje** razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A = doksorubicin; C = ciklofosfamid; P = paklitaksel; D = docetaksel; Carb = karboplatin; H = trastuzumab; IZ = interval zaupanja

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

** Mediana dolgoročnega spremljanja v skupni analizi kliničnih študij je bila 8,3 leta (razpon: 0,1–12,1) za

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

Zgodnji rak dojk (neoadjuvantno-adjuvantno zdravljenje)

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

Študija MO16432 je bila multicentrično randomizirano preskušanje na področju neoadjuvantno-adjuvantnega zdravljenja, zasnovanega za proučevanje klinične učinkovitosti sočasnega dajanja trastuzumaba in neoadjuvantne kemoterapije, ki je vsebovala antraciklin in taksan. Temu je sledilo adjuvantno dajanje trastuzumaba do skupno 1 leta zdravljenja. V študijo so vključili bolnike z novo diagnosticiranim lokalno napredovalim rakom dojk (stadij III) ali z zgodnjo obliko vnetnega raka dojk. Bolnike s HER2-pozitivnimi tumorji so randomizirali v skupino, ki je prejela neoadjuvantno kemoterapijo sočasno z neoadjuvantnim-adjuvantnim trastuzumabom, ali v skupino, ki je prejela le neoadjuvantno kemoterapijo.

V študiji MO16432 so trastuzumab (polnilni odmerek 8 mg/kg, ki mu je sledil vzdrževalni odmerek 6 mg/kg vsake 3 tedne) dajali sočasno z 10 cikli neoadjuvantne kemoterapije, in sicer:

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

temu je sledil

- paklitaksel 175 mg/m², enkrat na 3 tedne, 4 cikle;

sledili so

- ciklofosamid, metotreksat in 5-fluorouracil na 1. in 8. dan vsake 4 tedne, 3 cikle;

po operaciji so sledili

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

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

Preglednica 12. Rezultati učinkovitosti iz študije MO16432

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

* definiran kot odsotnost kakršnegakoli invazivnega raka v dojkah in aksilarnih bezgavkah

IZ = interval zaupanja

Absolutno korist 13 odstotnih točk v prid skupini, ki je prejela trastuzumab, so ocenili v smislu 3-

letnega preživetja brez ponovitve bolezni (65 % v primerjavi z 52 %).

Metastatski rak želodca

Trastuzumab so proučevali v randomizirani, odprti študiji 3. faze ToGA (BO18255) v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s samo kemoterapijo.

Kemoterapijo so dajali, kot je navedeno spodaj:

- kapecitabin – 1.000 mg/m² peroralno dvakrat na dan 14 dni vsake 3 tedne, skupaj 6 ciklov (zvečer 1. dne do jutra 15. dne vsakega cikla)
- ali
- 5-fluorouracil intravensko – 800 mg/m²/dan v obliki kontinuirane intravenske infuzije 5 dni, vsake 3 tedne, skupaj 6 ciklov (na 1. do 5. dan vsakega cikla).

Kapecitabin ali 5-fluorouracil so dajali skupaj s:

- cisplatinom – 80 mg/m² vsake 3 tedne 6 ciklov, na 1. dan vsakega cikla. Rezultati učinkovitosti za študijo BO18225 so povzeti v preglednici 13.

Preglednica 13. Rezultati učinkovitosti študije BO18225

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

FP+H: fluoropirimidin/cisplatin + trastuzumab

FP: fluoropirimidin/cisplatin

^a razmerje obetov

V študijo so vključili bolnike, ki se predhodno niso zdravili za HER2-pozitivni neoperabilni lokalno napredovali ali ponavljajoči se in/ali metastatski adenokarcinom želodca ali gastroezofagealnega prehoda ali niso bili primerni za zdravljenje. Primarni opazovani dogodek v študiji je bilo celokupno preživetje, ki so ga definirali kot čas od dneva randomizacije do dneva smrti iz kateregakoli vzroka. 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 nastopila zaradi dogodkov, ki so bili povezani z obstoječim rakom.

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

V raziskovalni analizi podskupin, ki so jo opravili v študiji TOGA (BO18255), pri dodatku trastuzumaba ni bilo opazne koristi v celokupnem preživetju pri bolnikih z oceno splošnega stanja zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 2 pred začetkom zdravljenja [razmerje ogroženosti 0,96 (95 % IZ: 0,51–1,79)], bolnikih z nemerljivo boleznijo [razmerje ogroženosti 1,78 (95 % IZ: 0,87–3,66)] in bolnikih z lokalno napredovalo boleznijo [razmerje ogroženosti 1,20 (95 %

IZ: 0,29–4,97)].

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij trastuzumaba za vse skupine pediatrične populacije pri raku dojk in raku želodca (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko trastuzumaba so ocenili z analizo populacijskega farmakokinetičnega modela z uporabo združenih podatkov 1582 preskušancev, vključno z bolniki s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojk (MBC – Metastatic Breast Cancer), zgodnjim rakom dojk (EBC – Early Breast Cancer), napredovalim rakom želodca (AGC – Advanced Gastric Cancer) ali drugimi vrstami tumorjev in zdravimi prostovoljci, ki so v 18 kliničnih preskušanjih 1., 2. in 3. faze prejeli trastuzumab v intravenski obliki. Časovno-koncentracijski profil trastuzumaba so opisali z dvoprostornim modelom z vzporednim linearnim in nelinearnim izločanjem iz centralnega prostora. Zaradi nelinearnega izločanja se celotni očistek poveča z zmanjševanjem koncentracije, zato ni mogoče sklepati o konstantni vrednosti razpolovnega časa trastuzumaba. Razpolovni čas se zmanjšuje z zmanjševanjem koncentracije v odmernem intervalu (glejte preglednico 16). Bolniki z MBC in EBC so imeli podobne farmakokinetične parametre (npr. očistek, volumen centralnega prostora (V_c)) in izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{min} , C_{max} in AUC), predvidene za populacijo. Linearni očistek je bil 0,136 l/dan za bolnike z MBC, 0,112 l/dan za bolnike z EBC in 0,176 l/dan za bolnike z AGC. Vrednosti parametrov nelinearnega izločanja sta znašali 8,81 mg/dan za največjo hitrost izločanja (V_{max}) in 8,92 μ g/ml za Michaelis-Mentenovo konstanto (K_m) za bolnike z MBC, EBC in AGC. Volumen centralnega prostora je bil 2,62 l za bolnike z MBC in EBC ter 3,63 l za bolnike z AGC.

V končnem populacijskem farmakokinetičnem modelu so kot statistično pomembne sopspremenljivke, ki vplivajo na izpostavljenost trastuzumabu, poleg vrste primarnega tumorja opredelili tudi telesno maso, aspartat-aminotransferazo v serumu in albumin. Kljub temu velikost učinka teh sopspremenljivk na izpostavljenost trastuzumabu kaže, da je malo verjetno, da bi te sopspremenljivke klinično pomembno vplivale na koncentracijo trastuzumaba.

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

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

Režim	Vrsta primarnega tumorja	n	C_{min} (μ g/ml)	C_{max} (μ g/ml)	AUC _{0–21. dan} (μ g.dan/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg na 3 tedne	MBC	805	28,7 (2,9–46,3)	182 (134–280)	1.376 (728–1.998)
	EBC	390	30,9 (18,7–45,5)	176 (127–227)	1.390 (1.039–1.895)
	AGC	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1.109 (588–1.938)
4 mg/kg + 2 mg/kg na teden	MBC	805	37,4 (8,7–58,9)	76,5 (49,4–114)	1.073 (597–1.584)
	EBC	390	38,9 (25,3–58,8)	76,0 (54,7–104)	1.074 (783–1.502)

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

Režim	Vrsta primarnega tumorja	n	$C_{min, ss}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{max, ss}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{ss, 0-21. \text{ dan}}$ ($\mu\text{g.dan/ml}$)	Čas do stanja dinamičnega ravnovesja *** (tedni)
8 mg/kg + 6 mg/kg na 3 tedne	MBC	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1.736 (618–2756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7–85,8)	184 (134–247)	1.927 (1332–2771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1.338 (557–2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg na teden	MBC	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1.710 (581–2715)	12
	EBC	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1.893 (1309–2734)	14

* $C_{min, ss} = C_{min}$ v stanju dinamičnega ravnovesja

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

*** čas do 90 % stanja dinamičnega ravnovesja

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

Režim	Vrsta primarnega tumorja	n	Obseg celokupnega očistka od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (l/dan)	Obseg $t_{1/2}$ od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (dan)
8 mg/kg + 6mg/kg 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
4mg/kg + 2mg/kg na teden	MBC	805	0,213–0,259	17,2–20,4
	EBC	390	0,184–0,221	19,7–23,2

Izpiranje trastuzumaba

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

Odcepljena zunajcelična domena (ECD – Extracellular Domain) receptorja HER2 v krvnem obtoku

Raziskovalne analize sopspremenljivk, ki so jih opravili samo s podatki za podskupino bolnikov, kažejo, da so imeli bolniki z višjimi koncentracijami odcepljene HER2-ECD hitrejši nelinearni očistek (nižjo vrednost K_m) ($p < 0,001$). Obstajala je povezava med odcepljenim antigenom in vrednostmi SGOT/AST; del vpliva odcepljenega antigena na očistek bi bilo mogoče pojasniti z vrednostmi SGOT/AST.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah teratogenosti, plodnosti pri ženskah ali pozne gestacijske toksičnosti/placentnega prehoda, ki so trajale do 6 mesecev, niso ugotovili akutne ali z večkratnim odmerjanjem povezane toksičnosti. Trastuzumab ni genotoksičen.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidinijev klorid monohidrat
L-histidin
saharoza
polisorbat 20 (E 432)

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.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

4 leta

Aseptična rekonstitucija in redčenje

Po aseptični rekonstituciji s sterilno vodo za injekcije je pripravljena raztopina fizikalno in kemijsko stabilna 48 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C. Raztopino, ki ostane, je treba zavreči.

Raztopine zdravila Trazimera za infundiranje so po aseptičnem redčenju v polivinilkloridnih, polietilenskih, polipropilenskih ali etilenvinilacetatnih vrečah ali v steklenicah za intravensko uporabo, ki vsebujejo raztopino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje, fizikalno in kemijsko stabilne do 30 dni pri temperaturi 2 °C – 8 °C in 24 ur pri temperaturah, ki ne presegajo 30 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino zdravila Trazimera za infundiranje uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika in 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).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Neodprte viala zdravila Trazimera lahko shranite pri temperaturi do 30 °C za enkratno obdobje do

3 mesecev. Ko zdravilo Trazimera enkrat vzamete iz hladilnika, ga ne smete vrniti nazaj v hladilnik. Po izteku tega 3-mesečnega obdobja ali po izteku roka uporabnosti, navedenega na viali, kar je prej, zdravilo zavrzite. Datum "zavreči do" zabeležite v podatkovno polje na škatlici.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavji 6.3 in 6.6.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Trazimera 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

15 ml viala iz prozornega stekla tipa I z butilnim gumijastim zamaškom, laminiranim s fluorirano smolo, ki vsebuje 150 mg trastuzumaba.

Ena škatlica vsebuje eno vialo.

Trazimera 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

30 ml viala iz prozornega stekla tipa I z butilnim gumijastim zamaškom, laminiranim s fluorirano smolo, ki vsebuje 420 mg trastuzumaba.

Ena škatlica vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Trazimera 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.
- po pripravi je treba pripravljeno raztopino za intravensko infundiranje ustrezno shraniti, da je zagotovljeno vzdrževanje aseptičnih pogojev.

Če je pripravljena raztopina namenjena za shranjevanje več kot 24 ur pred uporabo, je treba postopek rekonstitucije in redčenja opraviti 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.

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

Pripravljene raztopine ne zamrzujte.

Trazimera 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Uporabiti je treba ustrezno aseptično tehniko. Vsebino 150 mg viala zdravila Trazimera rekonstituiramo v 7,2 ml sterilne vode za injekcije (ni priložena). Uporaba drugih topil za rekonstitucijo ni dovoljena.

Rekonstitucija da 7,4 ml raztopine za enkratno uporabo, ki vsebuje približno 21 mg/ml trastuzumaba, s pH vrednostjo približno 6,0. Štiriodstoten presežek omogoča, da iz viala dejansko odvezamemo na nalepki naveden odmerek 150 mg.

Trazimera 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Uporabiti je treba ustrezno aseptično tehniko. Vsebino 420 mg viala zdravila Trazimera rekonstituiramo v 20 ml sterilne vode za injekcije (ni priložena). Uporaba drugih topil za rekonstitucijo ni dovoljena.

Rekonstitucija da 20,6 ml raztopine za enkratno uporabo, ki vsebuje približno 21 mg/ml trastuzumaba, s pH vrednostjo približno 6,0. Petodstotni presežek omogoča, da iz viala dejansko odvezamemo na nalepki naveden odmerek 420 mg.

Viala zdravila Trazimera		Volumen 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

- 1) Uporabite sterilno injekcijsko brizgo, počasi injicirajte ustrezen volumen (naveden zgoraj) sterilne vode za injekcije v vialo, ki vsebuje liofilizirano zdravilo Trazimera, in usmerite curek na liofiliziran prašek.
- 2) Vialo rahlo vrtite do raztopitve. NE STRESAJTE!

Rahlo penjenje zdravila po rekonstituciji ni neobičajno. Pustite stati vialo pri miru približno 5 minut. Raztopljeno zdravilo Trazimera je brezbarvna do rahlo rjavorumen prozorna tekočina, ki mora biti brez vidnih delcev.

Volumen raztopine, ki jo potrebujete, izračunate:

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

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

- za polnilni odmerek 8 mg trastuzumaba/kg telesne mase ali za nadaljnje 3-tedenske odmerke 6 mg trastuzumaba/kg telesne mase s pomočjo formule:

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

Primerno količino raztopine je treba odvzeti iz viala z uporabo sterilne injekcijske igle in brizge ter jo dodati v infuzijsko vrečo ali steklenico, ki vsebuje 250 ml raztopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje. Ne uporabljajte raztopin, ki vsebujejo glukozo (glejte poglavje 6.2). Vrečo ali steklenico je treba nežno obračati in zmešati raztopino tako, da se izognemo penjenju.

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

Inkompatibilnosti med zdravilom Trazimera in polivinilkloridnimi, polietilenskimi, polipropilenskimi ali etilenvinilacetatnimi vrečami ali steklenicami za intravensko uporabo niso opazili.

Zdravilo Trazimera je samo za enkratno uporabo, saj ne vsebuje konzervansov. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. julij 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 20. marec 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

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

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublin 22
D22 V8F8
Irska

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

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 farmakovigilančne 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 (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja)

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

Trazimera 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
trastuzumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 150 mg trastuzumaba. Po rekonstituciji 1 ml koncentrata vsebuje 21 mg trastuzumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

L-histidinijev klorid monohidrat, L-histidin, E 432, saharoza.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo, samo po rekonstituciji in redčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK****7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Neodprto vialo lahko shranite pri temperaturi do 30 °C za enkratno obdobje do 3 mesecev.

Zavreči do:

___/___/___ Ali po izteku roka uporabnosti, navedenega na viali, kar je prej.

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

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

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

EU/1/18/1295/001

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

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Trazimera 150 mg prašek za koncentrat
trastuzumab
le 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**

Trazimera 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
trastuzumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 420 mg trastuzumaba. Po rekonstituciji 1 ml koncentrata vsebuje 21 mg
trastuzumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

L-histidinijev klorid monohidrat, L-histidin, E 432, saharoza.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo, samo po rekonstituciji in redčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK****7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Neodprto vialo lahko shranite pri temperaturi do 30 °C za enkratno obdobje do 3 mesecev.

Zavreči do:

___/___/___ Ali po izteku roka uporabnosti, navedenega na viali, kar je prej.

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

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

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

EU/1/18/1295/002

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 NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA VIALI****1. IME ZDRAVILA**

Trazimera 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
trastuzumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

koncentracija po rekonstituciji – 21 mg/ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA****5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za intravensko/i.v. uporabo po rekonstituciji in redčenju

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK****7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**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****12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET****13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Trazimera 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje **Trazimera 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 katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Trazimera in za kaj ga uporabljamo

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

Vaš zdravnik vam lahko zdravilo Trazimera predpiše za zdravljenje raka dojke in raka želodca, če:

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Trazimera

Ne uporabljajte zdravila Trazimera, če

- ste alergični na trastuzumab, murine (mišje) beljakovine ali katerokoli 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

Vaš zdravnik bo pozorno spremljal vaše zdravljenje.

Pregledi srca

Samostojno zdravljenje z zdravilom Trazimera ali v kombinaciji s taksanom lahko vpliva na srce, še posebno, če ste se kdaj zdravili z antraciklinom (taksani in antraciklini sta dve drugi vrsti zdravil, ki se uporabljata za zdravljenje raka). Učinki so lahko zmerni do hudi in lahko povzročijo smrt. Zato bo zdravnik pred zdravljenjem, med njim (vsake 3 mesece) in po zdravljenju z zdravilom Trazimera (od 2 do 5 let) preveril delovanje vašega srca. Če se bodo pri vas pojavili kakršnikoli znaki srčnega popuščanja (to je, da vaše srce ne črpa krvi v zadostni meri), bo zdravnik delovanje vašega srca preveril pogostejše (vsakih 6 do 8 tednov); morda boste prejeli zdravila proti srčnemu popuščanju ali pa boste morali prekiniti zdravljenje z zdravilom Trazimera.

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

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

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

Otroci in mladostniki

Zdravilo Trazimera ni priporočljivo za mlajše od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Trazimera

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

Lahko traja do 7 mesecev, da se zdravilo Trazimera popolnoma izloči iz vašega telesa. Če se v obdobju do 7 mesecev po prenehanju zdravljenja z zdravilom Trazimera začnete zdraviti s katerimkoli drugim zdravilom, povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri, da ste prejeli zdravilo Trazimera.

Nosečnost

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.
- Med zdravljenjem z zdravilom Trazimera in vsaj še 7 mesecev po zaključku zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Zdravnik vam bo svetoval glede tveganja in koristi uporabe zdravila Trazimera v času nosečnosti. V redkih primerih so pri nosečnicah, ki so prejele zdravilo Trazimera, opazili

zmanjšanje količine (amnijske) tekočine, ki obdaja razvijajočega se otroka v maternici. Tako stanje lahko škodi otroku v maternici in je povezano z nedozorelostjo pljuč ter lahko privede do smrti ploda.

Dojenje

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

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Trazimera lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Če se vam med zdravljenjem pojavijo simptomi, kot je omotica, zaspanost, mrzlica ali zvišana telesna temperatura, ne smete voziti ali upravljati strojev, dokler ti simptomi ne izginejo.

3. Kako uporabljati zdravilo Trazimera

Pred začetkom zdravljenja bo vaš zdravnik določil količino HER2 v vašem tumorju. Z zdravilom Trazimera zdravimo samo bolnike z veliko količino HER2. Zdravilo Trazimera lahko daje le zdravnik ali medicinska sestra. Vaš zdravnik vam bo predpisal odmerek in režim zdravljenja, ki bo primeren za **vas**. Odmerek zdravila Trazimera je odvisen od vaše telesne mase.

Intravenska oblika zdravila Trazimera ni namenjena subkutanemu (podkožnemu) dajanju in se ga lahko daje le z intravensko infuzijo.

Zdravilo Trazimera v intravenski obliki se daje v obliki intravenske infuzije ("s kapljanjem") neposredno v vaše žile. Prvi odmerek zdravljenja boste prejeli v 90 minutah; med dajanjem boste zaradi možnosti pojava neželenih učinkov pod nadzorom zdravstvenega osebja. Če boste začetni odmerek dobro prenašali, boste nadaljnje odmerke prejeli v 30 minutah (glejte poglavje 2, "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Število infuzij, ki jih boste prejeli, bo odvisno od tega, kako se boste odzvali na zdravljenje. Vaš zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.

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

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Trazimera

Tega zdravila ne prenehajte uporabljati brez posvetovanja s svojim zdravnikom. Vse odmerke morate prejeti v ustreznem času vsak teden ali vsake 3 tedne (glede na vašo shemo odmerjanja). To vašemu zdravilu omogoči, da deluje kar najbolj učinkovito.

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

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

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Trazimera neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri od teh neželenih učinkov so lahko resni in lahko zahtevajo zdravljenje v bolnišnici.

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

Ti učinki se pojavijo predvsem med prvo intravensko infuzijo ("kapljanjem" zdravila v žilo) in v prvih nekaj urah po pričetku infuzije. Običajno so prehodni. Med infuzijo in še najmanj 6 ur po pričetku prve infuzije ter 2 uri po začetku nadaljnjih infuzij boste pod nadzorom zdravstvenega osebja. Če se vam bo pojavila reakcija, bodo infuzijo upočasnili ali prekinili in vas po potrebi zdravili zaradi neželenih učinkov. Po izboljšanju simptomov boste lahko z infuzijo nadaljevali.

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

Resni neželeni učinki

Drugi neželeni učinki se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem z zdravilom Trazimera 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 možnostjo prehoda 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, zastajanje tekočine (otekanje) v nogah ali rokah, hitro ali močno utripanje srca (trepetanje srca ali nereden srčni utrip) (glejte poglavje 2, Pregledi srca).

Vaš zdravnik bo med zdravljenjem in po njem redno nadzoroval vaše srce, vendar kljub temu nemudoma obvestite svojega zdravnika, če opazite kateregakoli od zgoraj naštetih 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 hitrejša ali počasnejša bitja srca), krče, bruhanje ali drisko in mravljinčenje v ustih, dlaneh ali stopalih.

Če se vam katerikoli izmed zgornjih simptomov pojavi po končanem zdravljenju z zdravilom Trazimera, obiščite svojega zdravnika in ga obvestite o tem, da ste se zdravili z zdravilom Trazimera.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe
- driska
- zaprtje
- zgaga (dispepsija)
- utrujenost
- kožni izpuščaji
- bolečina v prsnem košu
- bolečina v trebuhu
- bolečina v sklepih
- majhno število rdečih in belih krvnih celic (ki pomagajo v boju proti okužbi), včasih s povišano telesno temperaturo
- bolečina v mišicah

- vnetje očesne veznice (konjunktivitis)
- solzenje oči
- krvavitve iz nosu
- izcedek iz nosu
- izpadanje las
- tresenje (tremor)
- vročinski oblivi
- omotica
- spremembe na nohtih
- izguba telesne mase
- izguba teka (apetita)
- nespečnost
- sprememba okušanja
- majhno število krvnih ploščic
- modrice
- odrevenelost ali zbadanje v prstih na nogah in rokah, ki se lahko občasno razširi po celotni okončini
- rdečina, oteklina ali ranice v ustih in/ali žrelu
- bolečina, oteklina, rdečina ali zbadanje v rokah in/ali nogah
- težave z dihanjem (zasoplost)
- glavobol
- kašelj
- bruhanje
- slabost

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- | | |
|--|--|
| • alergijske reakcije | • suhe oči |
| • okužbe grla | • znojenje |
| • okužbe mehurja in kože | • občutek oslabelosti in slabo počutje |
| • vnetje dojk | • tesnoba |
| • vnetje jeter | • depresija |
| • bolezni ledvic | • astma |
| • povečan mišični tonus ali napetost (hipertonija) | • okužba pljuč |
| • bolečine v rokah in/ali nogah | • motnje delovanja pljuč |
| • srbeč izpuščaj | • bolečina v hrbtu |
| • bolezenska zaspanost (somnia) | • bolečina v vratu |
| • hemoroidi | • bolečina v kosteh |
| • srbenje | • akne |
| • suha usta in koža | • krči v nogah |

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- oglušelost
- izpuščaj z bulicami
- piskajoče dihanje
- vnetje ali brazgotinjenje pljuč

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- zlatenica
- anafilaktične reakcije

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

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

Vzrok nekaterim neželenim učinkom, ki jih opazite, je lahko vaša bolezen – rak. Če zdravilo Trazimera prejimate v kombinaciji s kemoterapijo, so lahko nekateri neželeni učinki tudi posledica kemoterapije.

Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli 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 Trazimera

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.

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

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Neodprte viale zdravila Trazimera lahko shranite pri temperaturi do 30 °C za enkratno obdobje do 3 mesecev. Ko zdravilo Trazimera enkrat vzamete iz hladilnika, ga ne smete vrniti nazaj v hladilnik. Po izteku tega 3-mesečnega obdobja ali po izteku roka uporabnosti, navedenega na viali, kar je prej, zdravilo zavrzite. Datum "zavreči do" zabeležite v podatkovno polje na škatlici.

Infuzijsko raztopino je treba uporabiti takoj po razredčitvi. Če pred dajanjem opazite kakršnekoli delce ali obarvanje, ne uporabite zdravila Trazimera.

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 Trazimera

- Učinkovina je trastuzumab. Ena viala vsebuje:
 - 150 mg trastuzumaba, ki ga je treba raztopiti v 7,2 ml sterilne vode za injekcije, ali
 - 420 mg trastuzumaba, ki ga je treba raztopiti v 20 ml sterilne vode za injekcije.Pripravljena raztopina vsebuje približno 21 mg/ml trastuzumaba.
- Druge sestavine zdravila so L-histidinijev klorid monohidrat, L-histidin, saharoza in polisorbat 20 (E 432).

Izgled zdravila Trazimera in vsebina pakiranja

Zdravilo Trazimera je prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, ki je na voljo v stekleni viali z gumijastim zamaškom, ki vsebuje 150 mg ali 420 mg trastuzumaba. Prašek je bela pogača. Ena škatlica vsebuje 1 vialo s praškom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

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

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

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

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

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España

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

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

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

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

Zdravilo Trazimera za intravensko uporabo 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 Trazimera (trastuzumab) in ne drugo zdravilo, ki vsebuje trastuzumab (npr. trastuzumab emtanzin ali trastuzumab derukstekan).

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

Neodprte vial zdravila Trazimera lahko shranite pri temperaturi do 30 °C za enkratno obdobje do 3 mesecev. Ko zdravilo Trazimera enkrat vzamete iz hladilnika, ga ne smete vrniti nazaj v hladilnik. Po izteku tega 3-mesečnega obdobja ali po izteku roka uporabnosti, navedenega na viali, kar je prej, zdravilo zavrzite. Datum "zavreči do" zabeležite v podatkovno polje na škatlici.

Raztopine zdravila Trazimera za infundiranje so po aseptičnem redčenju z raztopino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje fizikalno in kemijsko stabilne 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 Trazimera za infundiranje uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika in običajno ne presegajo 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če sta rekonstitucija in redčenje potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

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.
- po pripravi je treba pripravljeno raztopino za intravensko infundiranje ustrezno shraniti, da je zagotovljeno vzdrževanje aseptičnih pogojev.

Če je pripravljena raztopina namenjena za shranjevanje več kot 24 ur pred uporabo, je treba postopek rekonstitucije in redčenja opraviti 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 aseptični rekonstituciji vsebine vial zdravila Trazimera z vodo za injekcije (ni priložena) je pripravljena raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 48 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C. Pripravljene raztopine ne zamrzujte.

Trazimera 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Uporabiti je treba ustrezno aseptično tehniko. Vsebinsko 150 mg vial zdravila Trazimera raztopimo v 7,2 ml sterilne vode za injekcije (ni priložena). Uporaba drugih topil za rekonstitucijo ni dovoljena. Rekonstitucija da 7,4 ml raztopine za enkratno uporabo in vsebuje približno 21 mg/ml trastuzumaba. Štiriodstotni presežek omogoča, da iz vial dejansko odvajamo na nalepki naveden odmerek 150 mg.

Trazimera 420 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Uporabiti je treba ustrezno aseptično tehniko. Vsebino 420 mg viala zdravila Trazimera raztopimo v 20 ml sterilne vode za injekcije (ni priložena). Uporaba drugih topil za rekonstitucijo ni dovoljena. Rekonstitucija da 20,6 ml raztopine za enkratno uporabo in vsebuje približno 21 mg/ml trastuzumaba. Petodstotni presežek omogoča, da iz viala dejansko odvzamemo na nalepki naveden odmerek 420 mg.

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

Med rekonstitucijo moramo z zdravilom Trazimera ravnati pazljivo. Povzročitev pretiranega penjenja med rekonstitucijo ali tresenje že pripravljene raztopine zdravila Trazimera lahko povzroči težave s količino zdravila Trazimera, ki jo odvzamemo iz viala.

Navodila za aseptično rekonstitucijo

- 1) Uporabite sterilno injekcijsko brizgo in počasi injicirajte ustrezen volumen (naveden zgoraj) sterilne vode za injekcije v vialo, ki vsebuje liofilizirano zdravilo Trazimera.
- 2) Vialo rahlo vrtite do raztopitve. NE STRESAJTE!

Rahlo penjenje zdravila po rekonstituciji ni neobičajno. Pustite stati vialo pri miru približno 5 minut. Raztopljen zdravilo Trazimera je brezbarvna do rahlo rjavorumen prozorna tekočina, ki mora biti brez vidnih delcev.

Volumen raztopine, ki jo potrebujete, izračunate:

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

volumen (ml) = telesna masa (kg) x odmerek (4 mg/kg za uvajanje ali 2 mg/kg za vzdrževanje)
21 (mg/ml, koncentracija pripravljene raztopine)

- za polnilni odmerek 8 mg trastuzumaba/kg telesne mase ali za nadaljnje 3-tedenske odmerke 6 mg trastuzumaba/kg telesne mase s pomočjo formule:

volumen (ml) = telesna masa (kg) x odmerek (8 mg/kg za uvajanje ali 6 mg/kg za vzdrževanje)
21 (mg/ml, koncentracija pripravljene raztopine)

Primerno količino raztopine je potrebno odvzeti iz viala z uporabo sterilne injekcijske igle in brizge ter jo dodati v polivinilkloridno, polietilensko, polipropilensko ali etilenvinilacetatno infuzijsko vrečo ali infuzijsko steklenico, ki vsebuje 250 ml raztopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje. Ne uporabljajte raztopin, ki vsebujejo glukozo. Vrečo ali steklenico je treba nežno obračati in zmešati raztopino tako, da se izognemo penjenju. Parenteralne raztopine je treba pred uporabo vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in obarvanosti.