

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trazimera 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje trastuzumabum 150 mg, humanizované IgG1 monoklonální protilátky, která je produkována buněčnou suspenzí kulturou savčích buněk (z ovaríí čínského křečička) a purifikována pomocí chromatografie, včetně specifického procesu inaktivace a odstranění virů.

Rekonstituovaný roztok přípravku Trazimera obsahuje trastuzumabum 21 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Bílý lyofilizovaný prášek nebo koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prsu

Metastazující karcinom prsu

Přípravek Trazimera je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu:

- v monoterapii k léčbě pacientů, kteří byli pro metastazující nádorové onemocnění již léčeni nejméně dvěma chemoterapeutickými režimy. Předchozí chemoterapie přitom musela zahrnovat antracyklin a taxan, s výjimkou pacientů, pro které jsou tyto látky nevhodné. U pacientů s pozitivním testem na hormonální receptory muselo rovněž dojít k selhání předchozí hormonální léčby, s výjimkou pacientů, pro které je hormonální léčba nevhodná.
- v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastazujícího nádorového onemocnění a pro něž léčba antracyklinem není vhodná.
- v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastazujícího nádorového onemocnění.
- v kombinaci s inhibítorem aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastazujícím karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem.

Časný karcinom prsu

Přípravek Trazimera je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním časným karcinodem prsu:

- po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní) (viz bod 5.1).
- po adjuvantní chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem.
- v kombinaci s adjuvantní chemoterapií obsahující docetaxel a karboplatinu.
- v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií s následným podáním trastuzumabu v adjuvantní léčbě při lokálně pokročilém onemocnění (včetně inflamatorního) nebo u nádorů > 2 cm v průměru (viz body 4.4 a 5.1).

Přípravek Trazimera má být podáván pouze pacientům s metastazujícím nebo časným karcinodem prsu, jejichž nádory mají buď nadměrnou expresi HER2 nebo vykazují amplifikaci genu HER2 stanovenou přesnou a ověřenou metodou (viz body 4.4 a bod 5.1).

Metastazující karcinom žaludku

Přípravek Trazimera v kombinaci s kapecitabinem nebo fluoruracilem a cisplatinou je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím adenokarcinodem žaludku nebo gastroesofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění.

Přípravek Trazimera má být podáván pouze pacientům s metastazujícím nádorovým onemocněním žaludku, jejichž nádory mají nadměrnou expresi HER2 definovanou jako IHC 2+ a potvrzenou pozitivním výsledkem SISH nebo FISH nebo IHC 3+ výsledkem. Je třeba použít přesné a ověřené analyzační metody (viz body 4.4 a bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Před zahájením léčby je nezbytné provést testování HER2 (viz body 4.4 a bod 5.1). Léčba přípravkem Trazimera má být zahájena pouze lékařem, který má dostatečné zkušenosti s podáváním cytotoxické chemoterapie (viz bod 4.4), přípravek má podávat pouze zdravotnický pracovník.

Přípravek Trazimera pro intravenózní podání není určen k subkutánnímu podání a má být podáván pouze intravenózní infuzí.

Aby nedošlo k záměně, je důležité zkontrolovat štítek injekční lahvičky a ujistit se, že připravovaný a podávaný lék je přípravek Trazimera (trastuzumab), a nikoliv přípravek Kadcyly (trastuzumab emtansin).

Dávkování

Metastazující karcinom prsu

Třítýdenní režim

Doporučená úvodní nasycovací dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání nasycovací dávky.

Týdenní režim

Doporučená úvodní nasycovací dávka je 4 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 2 mg/kg tělesné hmotnosti 1x za týden, zahajuje se jeden týden po podání nasycovací dávky.

Podávání v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem

V pilotních studiích (H0648g, M77001) byl paklitaxel nebo docetaxel podáván jeden den po první

dávce trastuzumabu (informace o dávkování – viz Souhrn údajů o přípravku (SPC) pro paklitaxel nebo docetaxel) a okamžitě po následných dávkách trastuzumabu, pokud byla předchozí dávka trastuzumabu dobře tolerována.

Podávání v kombinaci s inhibítorem aromatázy

V pilotní studii (BO16216) byly trastuzumab a anastrozol podávány od 1. dne. Nebyla stanovena žádná omezení týkající se vzájemného načasování podání trastuzumabu a anastrozolu (dávkování viz SPC pro anastrozol nebo další inhibitory aromatázy).

Časný karcinom prsu

Třítýdenní a týdenní režim

V třítýdenním režimu je doporučená úvodní nasycovací dávka přípravku Trazimera 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka přípravku Trazimera je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání nasycovací dávky.

V týdenním režimu (úvodní nasycovací dávka 4 mg/kg následovaná dávkou 2 mg/kg každý týden) souběžně s paklitaxelem po chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem.

Dávkování kombinovaných režimů chemoterapie viz bod 5.1.

Metastazující karcinom žaludku

Třítýdenní režim

Doporučená úvodní nasycovací dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání nasycovací dávky.

Karcinom prsu a karcinom žaludku

Trvání léčby

Pacienti s metastazujícím karcinomem prsu nebo s metastazujícím karcinomem žaludku mají být léčeni přípravkem Trazimera do progresse onemocnění. Pacienti s časným karcinomem prsu mají být léčeni přípravkem Trazimera po dobu 1 roku nebo do rekurence onemocnění, pokud k rekurenci dojde dříve; u časného karcinomu prsu není doporučeno prodloužení léčby po dobu delší než 1 rok (viz bod 5.1).

Snížení dávky

V průběhu klinických studií nebylo prováděno žádné snižování dávky trastuzumabu. Léčba může pokračovat v průběhu období reverzibilní, chemoterapií navozené myelosuprese, avšak v takovém případě je nutné pacienty pečlivě sledovat, zda se u nich nerozvíjejí komplikace neutropenie. Informace týkající se snižování dávek nebo dočasného přerušení podávání paklitaxelu, docetaxelu nebo inhibitoru aromatázy jsou uvedeny v SPC příslušného přípravku.

Pokud procento ejekční frakce levé komory (LVEF) poklesne o ≥ 10 procentních bodů od vstupního vyšetření A pod hodnotu 50 %, léčba má být pozastavena a vyšetření LVEF opakováno v průběhu přibližně 3 týdnů. Pokud nedojde ke zlepšení LVEF nebo pokud hodnoty dále klesají nebo pokud se objeví příznaky městnavého srdečního selhání, má být důrazně zvažováno ukončení léčby přípravkem Trazimera, pokud u konkrétního pacienta přínosy nepřevyšují rizika. Všichni takoví pacienti mají být odesláni ke kardiologovi a dále sledováni.

Vynechání dávky

Jestliže pacient vynechal dávku přípravku Trazimera a od vynechané dávky uplyne jeden týden nebo méně než jeden týden, má být co nejdříve podána obvyklá udržovací dávka (2 mg/kg v týdenním režimu, 6 mg/kg v třítýdenním režimu). Nevyčkávejte do dalšího plánovaného cyklu. Následné udržovací dávky mají být podávány v odstupu 7 dní v týdenním režimu nebo 21 dní v třítýdenním režimu.

Pokud pacient vynechal dávku přípravku Trazimera a od vynechané dávky uplyne více než jeden týden, má být podána co nejdříve znovu nasycovací dávka (4 mg/kg v týdenním režimu, 8 mg/kg v třítydenním režimu) trvající přibližně 90 minut. Následně udržovací dávky přípravku Trazimera (2 mg/kg v týdenním režimu, 6 mg/kg v třítydenním režimu) mají být podávány v odstupu 7 dní v týdenním režimu nebo 21 dní v třítydenním režimu.

Zvláštní populace

Studie zaměřené speciálně na posouzení farmakokinetiky u starších pacientů nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyly prováděny. Farmakokinetické populační analýzy neprokázaly vliv věku a poruchy funkce ledvin na distribuci a vylučování trastuzumabu.

Pediatrická populace

Použití přípravku Trazimera u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Trazimera je určen k intravenóznímu podání. Nasycovací dávka se má podávat formou intravenózní infuze trvající 90 minut. Nepodávejte jako intravenózní injekci nebo bolus. Intravenózní infuze přípravku Trazimera má být podávána zdravotníky, kteří dokáží řešit případnou anafylaxi, a má být dostupné záchranné vybavení. Pacienti musí být sledováni alespoň šest hodin po zahájení první infuze a dvě hodiny po zahájení následných infuzí s ohledem na možnost vzniku horečky, třesavky nebo dalších příznaků spojených s podáváním infuze (viz body 4.4 a bod 4.8). Přerušeni nebo zpomalení infuze může napomoci při zvládnutí takových příznaků. Po ústupu příznaků může být infuze znovu zahájena.

Pokud je úvodní nasycovací dávka dobře tolerována, následné dávky mohou být podávány infuzí trvající 30 minut.

Návod k rekonstituci přípravku Trazimera pro intravenózní podání před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na trastuzumab, myší proteiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká klidová dyspnoe v důsledku komplikací pokročilého maligního onemocnění nebo dyspnoe vyžadující léčbu kyslíkem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Z důvodu snadnější zpětné zjištělnosti biologických léčivých přípravků mají být název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány.

Stanovení HER2 musí být provedeno ve specializované laboratoři při zajištění dostatečné validace testovacích postupů (viz bod 5.1).

V současné době nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií o opětovné léčbě, pokud byl pacientům trastuzumab podáván již v rámci adjuvantní léčby.

Kardiální dysfunkce

Obecné faktory

Pacienti léčení přípravkem Trazimera mají zvýšené riziko rozvoje městnavého srdečního selhání (CHF) (stupně II–IV dle klasifikace New York Heart Association [NYHA]) nebo asymptomatické kardiální dysfunkce. Tyto příhody byly pozorovány u pacientů, kteří dostávali trastuzumab samotný nebo v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem, především v návaznosti na chemoterapii

obsahující antracykliny (doxorubicin nebo epirubicin). Může se jednat o příhody středního až těžkého stupně, které v některých případech vedly až k úmrtí pacienta (viz bod 4.8). Zvýšená opatrnost je nutná též u pacientů se zvýšeným kardiálním rizikem, např. hypertenzí, dokumentovaným onemocněním věnčitých tepen, městnavým srdečním selháním, LVEF < 55 %, vyšším věku.

U pacientů, u kterých je léčba přípravkem Trazimera plánována, především u těch, kteří již byli léčeni antracykliny a cyklofosfamidem (AC), má být provedeno základní kardiologické vyšetření zahrnující anamnézu a fyzikální vyšetření, elektrokardiogram (EKG), echokardiogram a/nebo MUGA záznam (multigated acquisition) nebo magnetickou rezonanci. Monitorování může napomoci identifikovat pacienty, u kterých dojde k rozvoji kardiální dysfunkce. Kardiologické vyšetření stejné jako před zahájením léčby má být opakováno každé 3 měsíce v průběhu léčby a každých 6 měsíců po ukončení léčby po dobu 24 měsíců od posledního podání přípravku Trazimera. Před zahájením léčby přípravkem Trazimera je třeba pečlivě zhodnotit poměr přínosů a rizik léčby.

Podle populační farmakokinetické analýzy všech dostupných údajů může trastuzumab přetrvávat v oběhu až 7 měsíců po ukončení léčby (viz bod 5.2). U pacientů, kteří dostávají antracykliny po ukončení léčby trastuzumabem, může být zvýšené riziko kardiální dysfunkce. Je-li to možné, má se lékař vyvarovat léčby s antracyklinem až po dobu 7 měsíců po ukončení léčby trastuzumabem. Pokud jsou antracykliny podány, mají být pečlivě sledovány kardiální funkce pacienta.

U pacientů, u kterých jsou po vstupním skriningovém vyšetření zjištěny kardiovaskulární problémy, má být zváženo podrobné kardiologické vyšetření. U všech pacientů mají být během léčby monitorovány kardiální funkce (např. každých 12 týdnů). Monitorování může napomoci identifikovat pacienty, u kterých dojde k rozvoji kardiální dysfunkce. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji asymptomatické kardiální dysfunkce, může být přínosné častější monitorování (např. každých 6–8 týdnů). Pokud má pacient trvalý pokles funkce levé komory, avšak je stále bez příznaků, má lékař zvážit ukončení léčby, pokud není pozorován léčebný přínos trastuzumabu.

Bezpečnost pokračujícího nebo obnoveného podávání trastuzumabu u pacientů s kardiální dysfunkcí nebyla prospektivně hodnocena. Pokud procento LVEF poklesne o ≥ 10 procentních bodů od vstupního vyšetření A pod hodnotu 50 %, léčba má být pozastavena a vyšetření LVEF opakováno v průběhu přibližně 3 týdnů. Pokud nedojde ke zlepšení LVEF, pokud hodnoty dále klesají nebo dojde k rozvoji městnavého srdečního selhání, má být důrazně zvažováno ukončení léčby trastuzumabem, pokud u konkrétního pacienta přínosy nepřevyšují rizika. Všichni takoví pacienti mají být odesláni ke kardiologovi a dále sledováni.

Pokud během léčby přípravkem Trazimera dojde k rozvoji symptomatického srdečního selhání, má být léčeno standardní léčbou městnavého srdečního selhání. U většiny pacientů v pivotních klinických studiích, u kterých došlo k rozvoji městnavého srdečního selhání nebo asymptomatické kardiální dysfunkce, došlo ke zlepšení při standardní léčbě městnavého srdečního selhání inhibitorem angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátorem receptoru angiotensinu (ARB) a beta-blokátorem. Většina pacientů s kardiálními příznaky a známkami klinického přínosu při léčbě trastuzumabem pokračovala v léčbě bez dalších klinických kardiálních příhod.

Metastazující karcinom prsu

Při léčbě metastazujícího karcinomu prsu nemají být současně podávány přípravek Trazimera a antracykliny.

Pacienti s metastazujícím karcinomem prsu, kteří byli dříve léčeni antracykliny, mají při léčbě přípravkem Trazimera rovněž riziko kardiální dysfunkce, toto riziko je však nižší než při současném podávání přípravku Trazimera a antracyklinů.

Časný karcinom prsu

U pacientů s časným karcinomem prsu má být kardiologické vyšetření, jako před zahájením léčby, opakováno během léčby každé 3 měsíce a po jejím ukončení každých 6 měsíců po dobu 24 měsíců od

posledního podání přípravku Trazimera. U pacientů léčených režimem chemoterapie s antracykliny je doporučeno další monitorování, a to ročně až po dobu 5 let od posledního podání přípravku Trazimera nebo déle, pokud je pozorován trvalý pokles LVEF.

Pacienti s anamnézou infarktu myokardu, s anginou pectoris vyžadující léčbu, dřívějším nebo stávajícím městnavým srdečním selháním (stupně II–IV dle klasifikace NYHA), LVEF < 55 %, jinou kardiomyopatií, srdeční arytmií vyžadující léčbu, klinicky významným onemocněním srdečních chlopní, špatně kontrolovanou hypertenzí (při hypertenzi kontrolované standardní léčbou je léčba možná) nebo s perikardiálním výpotkem ovlivňujícím hemodynamiku, byli vyloučeni z pivotních studií s trastuzumabem v adjuvantním nebo neoadjuvantním podání pacientům s časným karcinomem prsu. Léčba trastuzumabem proto nemůže být u takových pacientů doporučena.

Adjuvantní léčba

Při adjuvantní léčbě nemají být současně podávány přípravek Trazimera a antracykliny.

U pacientů s časným karcinomem prsu byla pozorována zvýšená incidence symptomatických a asymptomatických kardiálních příhod, pokud byl trastuzumab podáván po chemoterapeutickém režimu s antracyklinem ve srovnání s režimem bez antracyklinu s docetaxelem a karboplatinou, a byla výraznější, pokud byl trastuzumab podáván souběžně s taxany než při sekvenčním podání po taxanech. Většina symptomatických kardiálních příhod se projevila během prvních 18 měsíců, a to bez ohledu na použitý režim. V jedné ze tří provedených pivotních studií, v níž byly k dispozici údaje při střední době sledování 5,5 roku (BCIRG006), byl pozorován kontinuální vzestup kumulativní četnosti symptomatických kardiálních příhod nebo LVEF až na 2,37 % u pacientů, kterým byl trastuzumab podáván souběžně s taxany po předchozí léčbě antracykliny, ve srovnání s přibližně 1 % ve dvou srovnávacích ramenech (antracyklin + cyklofosfamid následované taxanem a taxan, karboplatina a trastuzumab).

Rizikové faktory kardiálních příhod identifikované ve čtyřech velkých adjuvantních studiích zahrnovaly vyšší věk (> 50 let), nízkou hodnotu LVEF (< 55 %), při, před nebo po zahájení léčby paklitaxelem, klesající hodnotu LVEF o 10–15 bodů, a předchozí nebo současné podávání antihypertenziv. U pacientů léčených trastuzumabem po dokončení adjuvantní chemoterapie bylo riziko kardiální dysfunkce spojeno s vyšší kumulativní dávkou antracyklinů podaných před zahájením léčby trastuzumabem a s indexem tělesné hmotnosti (BMI) > 25 kg/m².

Neoadjuvantní a adjuvantní léčba

U pacientů s časným karcinomem prsu vhodným pro neoadjuvantní a adjuvantní léčbu má být přípravek Trazimera podáván souběžně s antracykliny jen u pacientů bez předchozí léčby chemoterapií a jen s režimy s nízkou dávkou antracyklinu, tj. maximální kumulativní dávky doxorubicinu 180 mg/m² nebo epirubicinu 360 mg/m².

Pokud byli pacienti léčeni současně úplným režimem s nízkou dávkou antracyklinu a přípravkem Trazimera v neoadjuvantním podání, nemá být po operaci již podávána žádná další cytotoxická chemoterapie. V ostatních situacích je rozhodnutí o nutnosti další cytotoxické chemoterapie založeno na individuálních faktorech.

Zkušenost s podáváním trastuzumabu souběžně s režimy s nízkou dávkou antracyklinů je v současné době omezena na dvě studie (MO16432 a BO22227).

V pivotní klinické studii MO16432 byl trastuzumab podáván souběžně s neoadjuvantní chemoterapií, která sestávala ze tří cyklů doxorubicinu (kumulativní dávka 180 mg/m²).

Incidence symptomatické kardiální dysfunkce v rameni s trastuzumabem byla 1,7 %.

U pacientů ve věku nad 65 let jsou klinické zkušenosti omezené.

Reakce spojené s infuzí a hypersenzitivní reakce

Byly hlášeny závažné reakce spojené s infuzí trastuzumabu, které zahrnovaly dyspnoi, hypotenzi, sípavé dýchání, hypertenzi, bronchospasmus, supraventrikulární tachyarytmii, sníženou saturaci kyslíkem, anafylaxi, respirační tíseň, kopřivku a angioedém (viz bod 4.8). Ke snížení rizika vzniku těchto příhod může být použita premedikace. Většina těchto příhod se objeví během 2,5 hodiny od zahájení první infuze. Objeví-li se reakce spojené s infuzí, je třeba infuzi přerušit nebo zpomalit a monitorovat pacienta, dokud příznaky neodezní (viz bod 4.2). Tyto příznaky mohou být léčeny analgetiky/antipyretiky, jako jsou meperidin nebo paracetamol, nebo antihistaminiky, např. difenhydraminem. U většiny pacientů došlo k vymizení těchto příznaků, a proto tito pacienti následně dostali další infuze trastuzumabu. Závažné reakce byly úspěšně potlačeny podpůrnou léčbou zahrnující kyslík, beta-agonisty a kortikosteroidy. Ve vzácných případech byly tyto reakce spojeny s klinickým průběhem končícím úmrtím pacienta. U pacientů trpících klidovou dyspnoí v důsledku komplikací pokročilého nádorového onemocnění a doprovodných onemocnění může být zvýšené riziko fatální reakce spojené s infuzí. Z tohoto důvodu nesmějí být tito pacienti trastuzumabem léčeni (viz bod 4.3).

Byly hlášeny rovněž případy iniciálního zlepšení následovaného klinickou deteriorací a opožděné reakce s rychlou klinickou deteriorací. Případy úmrtí byly pozorovány během několika hodin až jednoho týdne po infuzi. Jen velmi vzácně došlo u pacientů k nástupu příznaků spojených s infuzí a plicních příznaků po více než šesti hodinách od zahájení infuze trastuzumabu. Pacienti mají být upozorněni na možnost takového pozdního nástupu a instruováni, aby při výskytu těchto příznaků kontaktovali svého lékaře.

Plicní příhody

V období po uvedení trastuzumabu na trh byly hlášeny závažné plicní příhody (viz bod 4.8). Tyto příhody měly občas za následek úmrtí pacienta. Dále byly zaznamenány případy výskytu intersticiální plicní nemoci, včetně plicních infiltrátů, akutního syndromu respirační tísně, pneumonie, pneumonitidy, pleurálního výpotku, respirační tísně, akutního plicního edému a dechové nedostatečnosti. K rizikovým faktorům souvisejícím s intersticiální plicní nemocí patří předchozí nebo souběžná léčba s jinou protinádorovou terapií, o které je známo, že je spojena s výskytem intersticiální plicní nemoci, jako jsou taxany, gemcitabin, vinorelbin a radioterapie. Tyto příhody mohou být součástí reakcí spojených s infuzí nebo k jejich nástupu může dojít později po podání přípravku. U pacientů trpících klidovou dyspnoí v důsledku komplikací pokročilého nádorového onemocnění a doprovodných onemocnění může být zvýšené riziko plicních příhod. Z tohoto důvodu nesmějí být tito pacienti trastuzumabem léčeni (viz bod 4.3). Je nutno věnovat pozornost výskytu pneumonitidy, zejména u pacientů souběžně léčených taxany.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. V klinických studiích nebyly pozorovány klinicky významné interakce mezi trastuzumabem a souběžně podávanými léčivými přípravky.

Vliv trastuzumabu na farmakokinetiku jiných cytostatik

Farmakokinetické údaje ze studií BO15935 a M77004 u žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu naznačily, že expozice paklitaxelu a doxorubicinu (a jejich hlavních metabolitů 6- α hydroxyl-paklitaxelu a doxorubicinolu) nebyly ovlivněny přítomností trastuzumabu (8 mg/kg nebo 4 mg/kg intravenózně v nasycovací dávce, následně 6 mg/kg každé 3 týdny nebo 2 mg/kg týdně intravenózně). Trastuzumab nicméně může zvyšovat celkovou expozici jednoho z metabolitů doxorubicinu (7-deoxy-13-dihydro-doxorubicinon). Biologická aktivita 7-deoxy-13-dihydro-doxorubicinonu a klinický význam tohoto zvýšení byly nejasné.

Údaje z jednoramenné studie JP16003 s trastuzumabem (nasycovací dávka 4 mg/kg intravenózně a dále 2 mg/kg týdně intravenózně) a docetaxelem (60 mg/m² intravenózně) u japonských žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu naznačily, že souběžné podávání trastuzumabu nemělo

žádný vliv na farmakokinetiku docetaxelu při jednorázovém podání. Podstudie JP19959 studie BO18255 (ToGA) byla provedena u japonských mužů a žen s pokročilým karcinomem žaludku za účelem zhodnocení farmakokinetiky kapecitabinu a cisplatinu při použití s trastuzumabem nebo bez něj. Výsledky této podstudie naznačily, že expozice biologicky aktivních metabolitů kapecitabinu (např. 5-FU) nebyla ovlivněna souběžně podávanou cisplatinou nebo souběžně podávanou cisplatinou plus trastuzumabem. Kapecitabin samotný však při kombinaci s trastuzumabem vykazoval vyšší koncentrace a delší poločas. Údaje rovněž naznačily, že farmakokinetika cisplatinu nebyla ovlivněna souběžně podávaným kapecitabinem nebo souběžně podávaným kapecitabinem plus trastuzumabem.

Farmakokinetické údaje ze studie H4613g/GO01305 u pacientů s metastazujícím nebo lokálně pokročilým neoperovatelným HER2-pozitivním karcinomem naznačily, že trastuzumab neměl žádný vliv na farmakokinetiku karboplatiny.

Vliv cytostatik na farmakokinetiku trastuzumabu

Porovnáním simulovaných koncentrací trastuzumabu v séru při léčbě samotným trastuzumabem (nasyčovací dávka 4 mg/kg a dále 2 mg/kg týdně intravenózně) a pozorovaných koncentrací v séru japonských žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu (studie JP16003) nebyly nalezeny důkazy o farmakokinetickém vlivu souběžného podání docetaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu.

Porovnání farmakokinetických výsledků ze dvou studií fáze II (BO15935 a M77004) a jedné studie fáze III (H0648g), ve kterých byly pacientky léčeny souběžně trastuzumabem a paklitaxelem, a ze dvou studií fáze II, v nichž byl trastuzumab podáván samostatně (WO16229 a MO16982), provedených u žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu, ukazuje, že individuální a průměrné údolní koncentrace trastuzumabu v séru se lišily v rámci jednotlivých studií a mezi studii, avšak nebyl pozorován jasný vliv souběžně podávaného paklitaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu. Porovnání farmakokinetických údajů trastuzumabu ze studie M77004, ve které byly ženy s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu léčeny souběžně trastuzumabem, paklitaxelem a doxorubicinem, s farmakokinetickými údaji trastuzumabu ze studií, ve kterých byl trastuzumab podáván samostatně (H0649g) nebo v kombinaci s antracyklinem plus cyklofosfamidem nebo paklitaxelem (studie H0648g), naznačily, že doxorubicin a paklitaxel nemají žádný vliv na farmakokinetiku trastuzumabu.

Farmakokinetické údaje ze studie H4613g/GO01305 naznačily, že karboplatina neměla žádný vliv na farmakokinetiku trastuzumabu.

Nezdá se, že by souběžné podávání anastrozolu ovlivňovalo farmakokinetiku trastuzumabu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby během léčby přípravkem Trazimera a ještě 7 měsíců po ukončení terapie používaly účinnou antikoncepci (viz bod 5.2).

Těhotenství

Reprodukční studie byly prováděny u samic makaka jávského, kterým byly podávány dávky až 25x vyšší než týdenní udržovací dávka trastuzumabu pro intravenózní podání 2 mg/kg u člověka, a tyto studie neprokázaly žádné ovlivnění fertility nebo poškození plodu. Byl pozorován placentární přestup trastuzumabu v průběhu časného (20.–50. den gestace) a pozdního (120.–150. den gestace) období fetálního vývoje. Není známo, zda může trastuzumab ovlivnit reprodukční kapacitu. Vzhledem k tomu, že z reprodukčních studií na zvířatech nelze vždy přesně předvídat odpověď u člověka, měl by být trastuzumab podáván v době těhotenství, pouze pokud potenciální prospěšnost léčby pro matku převáží potenciální riziko pro plod.

Po uvedení přípravku na trh byly u těhotných žen používajících trastuzumab zaznamenány případy výskytu poruchy fetálního růstu a/nebo funkce ledvin ve spojení s oligohydramniem, v některých

případech provázené s životem neslučitelnou hypoplasií plic plodu. Ženy, které otěhotní, mají být informovány o možném poškození plodu. Pokud je trastuzumabem léčena těhotná žena nebo pokud pacientka otěhotní v průběhu léčby trastuzumabem nebo v následujících 7 měsících po poslední dávce trastuzumabu, měla by být pečlivě sledována multidisciplinárním týmem.

Kojení

Studie prováděná u kojících samic makaka jávského, kterým byly podávány dávky až 25x vyšší než týdenní udržovací dávka trastuzumabu pro intravenózní podání 2 mg/kg u člověka, prokázala, že trastuzumab je vylučován do mléka. Přítomnost trastuzumabu v séru opicích mláďat nebyla spojena s žádnými nežádoucími účinky na jejich růst nebo vývoj od narození do 1 měsíce věku. Není známo, zda se trastuzumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že lidský IgG1 je vylučován do mateřského mléka a potenciál pro poškození kojence není znám, ženy v průběhu léčby přípravkem Trazimera a ještě 7 měsíců po poslední dávce nemají kojit.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Trazimera nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientům s příznaky spojenými s infuzí (viz bod 4.4) má být doporučeno, aby neřídili motorová vozidla a neobsluhovali stroje, dokud příznaky nevymizí.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

K nejzávažnějším a/nebo nejčastějším dosud hlášeným nežádoucím účinkům při podání trastuzumabu (intravenózní a subkutánní podání) patří kardiální dysfunkce, reakce související s infuzí, hematologická toxicita (zejména neutropenie), infekce a plicní nežádoucí účinky.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tomto bodě byly použity následující kategorie frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky seřazeny dle klesající závažnosti.

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly hlášeny při použití trastuzumabu pro intravenózní podání samotného nebo v kombinaci s chemoterapií v pivotních klinických studiích a v rámci postmarketingového sledování.

Všechny uvedené termíny jsou založeny na nejvyšším výskytu v pivotních klinických studiích.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené při léčbě trastuzumabem pro intravenózní podání v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií v pivotních klinických studiích (N = 8386) a v rámci postmarketingového sledování

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce	Velmi časté
	Nazofaryngitida	Velmi časté
	Neutropenická seps	Časté
	Cystitida	Časté
	Herpes zoster	Časté
	Chřípka	Časté
	Sinusitida	Časté
	Kožní infekce	Časté
	Rhinitida	Časté

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
	Infekce horních dýchacích cest	Časté
	Infekce močových cest	Časté
	Erysipel	Časté
	Flegmona (celulitida)	Časté
	Faryngitida	Časté
	Sepse	Méně časté
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Progrese maligní neoplazie	Není známo
	Progrese neoplazie	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie	Velmi časté
	Anémie	Velmi časté
	Neutropenie	Velmi časté
	Pokles počtu bílých krvinek/leukopenie	Velmi časté
	Trombocytopenie	Velmi časté
	Hypoprotrombinémie	Není známo
	Imunitní trombocytopenie	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Časté
	+Anafylaktická reakce	Není známo
	+Anafylaktický šok	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení/úbytek tělesné hmotnosti	Velmi časté
	Anorexie	Velmi časté
	Hyperkalémie	Není známo
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Velmi časté
	Úzkost	Časté
	Deprese	Časté
	Abnormální myšlení	Časté
Poruchy nervového systému	¹ Třes	Velmi časté
	Závratě	Velmi časté
	Bolest hlavy	Velmi časté
	Parestézie	Velmi časté
	Dysgeuzie	Velmi časté
	Periferní neuropatie	Časté
	Hypertonie	Časté
	Somnolence	Časté
	Ataxie	Časté
	Paréza	Vzácné
Otok mozku	Není známo	
Poruchy oka	Konjunktivitida	Velmi časté
	Zvýšené slzení	Velmi časté
	Suchost oka	Časté
	Otok papily	Není známo
	Krvácení do sítnice	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Hluchota	Méně časté
Srdeční poruchy	¹ Snížený krevní tlak	Velmi časté
	¹ Zvýšený krevní tlak	Velmi časté
	¹ Nepravidelný srdeční rytmus	Velmi časté
	¹ Palpitace	Velmi časté
	¹ Srdeční flutter	Velmi časté
	Snížená ejekční frakce*	Velmi časté
	+Srdeční selhání (městnavé)	Časté
	⁺¹ Supraventrikulární tachyarytmie	Časté
	Kardiomyopatie	Časté
Perikardiální výpotek	Méně časté	

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
	Kardiogenní šok	Není známo
	Perikarditida	Není známo
	Bradykardie	Není známo
	Přítomný cvalový rytmus	Není známo
Cévní poruchy	Návaly horka	Velmi časté
	+ ¹ Hypotenze	Časté
	Vazodilatace	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	+ ¹ Sípání	Velmi časté
	+Dyspnoe	Velmi časté
	Kašel	Velmi časté
	Epistaxe	Velmi časté
	Rinorea	Velmi časté
	+Pneumonie	Časté
	Astma	Časté
	Poruchy plic	Časté
	+Pleurální výpotek	Časté
	Pneumonitida	Vzácné
	+Plicní fibróza	Není známo
	+Respirační tíseň	Není známo
	+Respirační selhání	Není známo
	+Plicní infiltrace	Není známo
	+Akutní otok plic	Není známo
	+Syndrom akutní respirační tísně	Není známo
	+Bronchospazmus	Není známo
	+Hypoxie	Není známo
	+Snížená saturace kyslíku	Není známo
	Laryngeální edém	Není známo
	Ortopnoe	Není známo
Plicní edém	Není známo	
Intersticiální plicní nemoc	Není známo	
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté
	Zvracení	Velmi časté
	Nauzea	Velmi časté
	¹ Zduření rtů	Velmi časté
	Bolest břicha	Velmi časté
	Dyspepsie	Velmi časté
	Zácpa	Velmi časté
	Stomatitida	Velmi časté
	Hemoroidy	Časté
Sucho v ústech	Časté	
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatocelulární poškození	Časté
	Hepatitida	Časté
	Citlivost jater	Časté
	Žloutenka	Vzácné
	Jaterní selhání	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Erytém	Velmi časté
	Vyrážka	Velmi časté
	¹ Otok obličeje	Velmi časté
	Alopecie	Velmi časté
	Porucha nehtů	Velmi časté

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
	Syndrom palmoplantární erythrodysestezie	Velmi časté
	Akné	Časté
	Suchá kůže	Časté
	Ekchymóza	Časté
	Hyperhydróza	Časté
	Makulopapulózní vyrážka	Časté
	Pruritus	Časté
	Zlomení nehtů	Časté
	Dermatitida	Časté
	Kopřivka	Méně časté
	Angioedém	Není známo
	Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie
¹ Ztuhlost svalů		Velmi časté
Myalgie		Velmi časté
Artritida		Časté
Bolest zad		Časté
Bolest kostí		Časté
Svalové křeče		Časté
Bolest krku		Časté
Bolest v končetině		Časté
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha ledvin	Časté
	Membránózní glomerulonefritida	Není známo
	Glomerulonefropatie	Není známo
	Selhání ledvin	Není známo
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím	Oligohydramnion	Není známo
	Hypoplazie ledviny	Není známo
	Hypoplazie plic	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Zánět prsu/mastitida	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Velmi časté
	Bolest na hrudi	Velmi časté
	Třesavka	Velmi časté
	Únava	Velmi časté
	Příznaky podobné chřipce	Velmi časté
	Reakce související s infuzí	Velmi časté
	Bolest	Velmi časté
	Pyrexie	Velmi časté
	Zánět sliznic	Velmi časté
	Periferní edém	Velmi časté
	Malátnost	Časté
	Otok	Časté
Poranění, otravy a procedurální	Kontuze	Časté

⁺Označení nežádoucích účinků, které byly hlášeny v souvislosti s případy končícími úmrtím.

¹Označení nežádoucích účinků, které jsou hlášeny zpravidla ve spojitosti s reakcí související s infuzí. Specifická incidence vyjádřená v procentech těchto příhod není známa.

*Pozorováno při kombinované léčbě následně po antracyclinech a kombinaci s taxany.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kardiální dysfunkce

Městnavé srdeční selhání (stupně II–IV dle klasifikace NYHA) je častým nežádoucím účinkem při léčbě trastuzumabem a v některých případech končilo úmrtím pacienta (viz bod 4.4). U pacientů léčených trastuzumabem byly pozorovány známky a příznaky kardiální dysfunkce, jako jsou dyspnoe, ortopnoe, zvýšené kašláni, plicní edém, S3 gallop nebo snížení ejekční frakce levé komory (viz bod 4.4).

Ve třech pivotních klinických studiích s adjuvantní léčbou trastuzumabem podávaným v kombinaci s chemoterapií byla incidence kardiální dysfunkce stupně 3/4 (konkrétně symptomatického městnavého srdečního selhání) podobná u pacientů, kterým byla podána samotná chemoterapie (tedy bez trastuzumabu) a u pacientů, kterým byl trastuzumab podán sekvenčně po taxanech (0,3–0,4 %). Četnost byla nejvyšší u pacientů, kterým byl trastuzumab podán souběžně s taxanem (2,0 %). Zkušenosti se souběžným podáváním trastuzumabu a režimu s nízkou dávkou antracyklinu v neoadjuvantní léčbě jsou omezené (viz bod 4.4).

Pokud byl trastuzumab podán po dokončení adjuvantní chemoterapie, bylo městnavé srdeční selhání stupně III–IV dle klasifikace NYHA pozorováno u 0,6 % pacientů v rameni s jedním rokem léčby po střední době sledování 12 měsíců. Ve studii BO16348, po střední době sledování 8 let, byla incidence závažného městnavého srdečního selhání (stupně III–IV dle klasifikace NYHA) v rameni s jedním rokem léčby trastuzumabem 0,8 % a výskyt mírné symptomatické a asymptomatické dysfunkce levé komory 4,6 %.

Reverzibilita závažného městnavého srdečního selhání (definovaná jako hodnota LVEF \geq 50 % při nejméně dvou po sobě jdoucích vyšetřeních po příhodě) byla zřetelná u 71,4 % pacientů léčených trastuzumabem. Reverzibilita mírné symptomatické a asymptomatické dysfunkce levé komory byla prokázána u 79,5 % pacientů. Přibližně 17 % příhod spojených s kardiální dysfunkcí se projevilo po dokončení léčby trastuzumabem.

V pivotních studiích s trastuzumabem pro intravenózní podání u metastazujícího onemocnění se incidence kardiální dysfunkce pohybovala mezi 9 % a 12 % při kombinaci s paklitaxelem ve srovnání s 1 % až 4 % při léčbě samotným paklitaxelem. Při monoterapii byla četnost výskytu 6 % až 9 %. Nejvyšší četnost kardiálních dysfunkcí byla pozorována při léčbě trastuzumabem podávaným souběžně s antracyklinem/cyklofosfamidem (27 %) a byla významně vyšší než při léčbě samotným antracyklinem/cyklofosfamidem (7 % až 10 %). V následné studii s prospektivním sledováním srdeční funkce byla incidence symptomatického městnavého srdečního selhání 2,2 % u pacientů léčených trastuzumabem a docetaxelem v porovnání s 0 % u pacientů léčených samotným docetaxelem. U většiny pacientů (79 %), u nichž v těchto studiích došlo k rozvoji kardiální dysfunkce, nastalo zlepšení po standardní léčbě městnavého srdečního selhání.

Reakce na infuzi, reakce podobné alergii a hypersenzitivita

Odhaduje se, že asi 40 % pacientů léčených trastuzumabem bude mít nějakou formu reakce spojené s infuzí. Tyto reakce však mají většinou mírnou až střední intenzitu (dle systému hodnocení NCI-CTC) a objevují se zpravidla v časnější fázi léčby, tedy při první, druhé a třetí infuzi a jejich frekvence při následných infuzích klesá. Reakce zahrnují třesavku, horečku, dyspnoe, hypotenzi, sípání, bronchospasmus, tachykardii, sníženou saturaci kyslíku, dechovou nedostatečnost, kožní vyrážku, nauzeu, zvracení a bolesti hlavy (viz bod 4.4). Výskyt reakcí spojených s infuzí byl ve všech stupních mezi studii různý v závislosti na indikaci, způsobu sběru údajů a na tom, zda byl trastuzumab podáván souběžně s chemoterapií nebo samostatně.

Těžké anafylaktické reakce vyžadující okamžitou intervenci se mohou obvykle objevit v průběhu první nebo druhé infuze trastuzumabu (viz bod 4.4) a někdy končily úmrtím.

V ojedinělých případech byly pozorovány anafylaktoidní reakce.

Hematologická toxicita

Febrilní neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie a neutropenie se vyskytovaly velmi často. Frekvence výskytu hypoprotrombinémie není známa. Riziko neutropenie může být lehce zvýšeno, pokud je trastuzumab podáván souběžně s docetaxelem po předchozí léčbě antracykliny.

Plicní příhody

Těžké plicní nežádoucí účinky se vyskytují v souvislosti s použitím trastuzumabu a byly spojeny s případy úmrtí pacienta. Patří k nim, mimo jiné, plicní infiltráty, syndrom akutní respirační tísně, pneumonie, pneumonitida, pleurální výpotek, respirační tíseň, akutní plicní edém a dechová nedostatečnost (viz bod 4.4).

Podrobnosti o opatřeních k minimalizaci rizik, která odpovídají EU Plánu řízení rizik, jsou uvedeny ve Zvláštních upozorněních a opatřeních pro použití (viz bod 4.4).

Imunogenita

Při neoadjuvantní a adjuvantní léčbě časného karcinomu prsu vznikly protilátky proti trastuzumabu (bez ohledu na přítomnost protilátek proti trastuzumabu před zahájením léčby) u 8,1 % (24/296) pacientů léčených trastuzumabem pro intravenózní podání. Po zahájení léčby trastuzumabem pro intravenózní podání byly neutralizující protilátky proti trastuzumabu zjištěny ve vzorcích 2 z 24 pacientů.

Klinický význam těchto protilátek není znám; nicméně farmakokinetika, účinnost (hodnocená dle patologické úplné odpovědi [pCR]) a bezpečnost stanovená podle výskytu nežádoucích účinků spojených s podáním trastuzumabu pro intravenózní podání nebyly těmito protilátkami nepříznivě ovlivněny.

Údaje o imunogenitě trastuzumabu u karcinomu žaludku nejsou k dispozici.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V klinických studiích s lidskými subjekty nebyly získány žádné zkušenosti s předávkováním. V klinických studiích s podáváním trastuzumabu v monoterapii nebyla podávána vyšší jednotlivá dávka než 10 mg/kg; udržovací dávka 10 mg/kg každé tři týdny následně po nasycovací dávce 8 mg/kg byla hodnocena v klinické studii u pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku. Dávky až do této úrovně byly dobře tolerovány.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01XC03

Přípravek Trazimera je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab je rekombinantní humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka proti receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2). Nadměrná exprese HER2 je pozorována u 20–30 % primárních karcinomů prsu. Studie hodnotící četnost HER2-pozitivity u karcinomu žaludku za použití imunohistochemie (IHC) a fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) nebo chromogenní *in situ* hybridizace (CISH) ukázaly na širokou variabilitu HER2-pozitivity s rozpětím 6,8 % až 34,0 % pro IHC a 7,1 % až 42,6 % pro FISH. Studie naznačují, že pacienti s nádory prsu s nadměrnou expresí HER2 mají kratší dobu přežívání bez známek choroby ve srovnání s pacienty, jejichž nádory nemají nadměrnou expresi HER2. Extracelulární doména receptoru (ECD, p105) může být uvolněna do krevního oběhu a měřena ve vzorcích séra.

Mechanismus účinku

Trastuzumab se s vysokou afinitou a specificky váže na subdoménu IV, což je juxtamembránová oblast extracelulární domény HER2. Vazba trastuzumabu na HER2 vede k inhibici na ligandu nezávislé signalizace HER2 a brání proteolytickému odštěpení extracelulární domény HER2, což je aktivační mechanismus HER2. Důsledkem je, jak bylo prokázáno ve zkouškách *in vitro* i ve studiích na zvířatech, že trastuzumab inhibuje proliferaci lidských nádorových buněk, které ve zvýšené míře exprimují HER2. Navíc je trastuzumab silný mediátor na protilátce závislé buňkami zprostředkované cytotoxicity (ADCC). *In vitro* byla trastuzumabem zprostředkovaná ADCC pozorována především na nádorových buňkách s nadměrnou expresí HER2 ve srovnání s nádorovými buňkami bez nadměrné exprese HER2.

Detekce nadměrné exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2

Detekce nadměrné exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 u karcinomu prsu

Trastuzumab má být používán pouze u pacientů, jejichž tumory mají nadměrnou expresi HER2 nebo amplifikaci genu HER2, stanovenou přesnou a ověřenou metodou. Nadměrná exprese HER2 má být určena imunohistochemickým vyšetřením (IHC) fixovaných bločků nádorové tkáně (viz bod 4.4). Amplifikace genu HER2 může být zjištěna za pomoci fluorescenční hybridizace *in situ* (FISH) nebo luminiscenční hybridizací *in situ* (CISH) při použití fixovaných bločků nádorové tkáně. Léčba přípravkem Trazimera je vhodná u pacientů, u kterých se prokáže silně nadměrná exprese HER2 vyjádřená imunohistochemicky jako skóre 3+ nebo pozitivními výsledky metod FISH nebo CISH.

Aby byla zajištěna přesnost a reprodukovatelnost výsledků, musí být testování prováděno ve specializované laboratoři při zajištění validace testovacích postupů.

Doporučený systém skórování k posouzení imunohistochemické charakteristiky barvení je uveden v tabulce 2:

Tabulka 2: Doporučený systém skórování pro hodnocení imunohistochemického (IHC) barvení u karcinomu prsu

Skóre	Charakteristika barvení	Posouzení nadměrné exprese HER2
0	Žádné barvení nebo membránové barvení u < 10 % nádorových buněk.	Negativní
1+	Slabé/stěží rozeznatelné membránové barvení u > 10 % nádorových buněk. Buňky jsou obarvené jen na části své membrány.	Negativní
2+	Slabé až středně silné barvení na celé membráně u > 10 % nádorových buněk.	Nejednoznačný nález
3+	Silné barvení na celé membráně u > 10 % nádorových buněk.	Pozitivní

Stanovení metodou FISH je většinou považováno za pozitivní, pokud poměr počtu kopií genu HER2 v jedné nádorové buňce k počtu kopií chromozomu 17 je větší nebo roven 2 nebo pokud jsou nalezeny více než 4 kopie genu HER2 v jedné nádorové buňce v případě, že chromozom 17 není použit jako

kontrola stanovení.

Stanovení metodou CISH je většinou považováno za pozitivní, pokud je zjištěno více než 5 kopií genu HER2 v buněčném jádře u více než 50 % nádorových buněk.

Kompletní informace o provádění metod stanovení HER2 positivity a interpretaci jejich výsledků najdete v příbalových informacích validovaných FISH a CISH metod. Uplatnit se mohou rovněž oficiální doporučení k testování HER2.

Pokud bude pro stanovení genové exprese nebo proteinu HER2 použita jakákoliv jiná metoda, je třeba, aby analýza byla provedena pouze laboratoří, která poskytuje dostatečné záruky kvality vyšetření. Tyto metody musí být dostatečně správné a přesné jak pro samotné stanovení nadměrné exprese HER2, tak pro zřetelné rozlišení střední (ve shodě s 2+) a silné (ve shodě s 3+) nadměrné exprese HER2.

Detekce nadměrné exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 u karcinomu žaludku

K detekci nadměrné exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 by měla být použita pouze přesná a validovaná metoda. Jako primární modalita se doporučuje IHC a v případech, kdy je požadován rovněž stav amplifikace genu HER2, je nutné použít metodu *in situ* hybridizace s impregnací stříbrem (SISH) nebo FISH. K paralelnímu hodnocení histologie tumoru a jeho morfologie je však doporučena metoda SISH. Aby byla zajištěna validace testovacích procedur a generování přesných a reprodukovatelných výsledků, musí být testování HER2 prováděno v laboratoři, která má vyškolený personál. Mají být použity úplné instrukce pro provádění testu a interpretaci výsledků uvedené v příbalové informaci poskytované s použitým testem.

Ve studii ToGA (BO18255) byla HER2-pozitivita definována jako IHC3+ nebo FISH-pozitivita nádoru. Tito pacienti byli zařazeni do studie. Dle výsledků studie byl přínos většinou omezen na pacienty s nejvyšší úrovní nadměrné exprese bílkoviny HER2, která je definována jako skóre 3+ při vyšetření metodou IHC nebo jako skóre 2+ při vyšetření metodou IHC při pozitivním výsledku FISH vyšetření.

V systematické srovnávací studii (studie D008548) byl pozorován u metod SISH a FISH, používaných k detekci amplifikace genu HER2 u pacientů s karcinomem žaludku, vysoký stupeň konkordance (> 95 %).

Nadměrná exprese HER2 má být stanovena vyšetřením fixovaného bločku nádorové tkáně metodou na bázi imunohistochemie (IHC) (viz bod 4.4). Amplifikace genu má být zjištěna *in situ* hybridizací za použití SISH nebo FISH ve fixovaných bločcích nádorové tkáně.

Doporučený systém skórování k posouzení imunohistochemické charakteristiky barvení je uveden v tabulce 3:

Tabulka 3: Doporučený systém skórování pro hodnocení imunohistochemického (IHC) barvení u karcinomu žaludku

Skóre	Chirurgický vzorek – charakteristika barvení	Biopsický vzorek – charakteristika barvení	Posouzení nadměrné exprese HER2
0	Žádná reakce nebo reakce na membráně u < 10 % nádorových buněk	Žádná reakce nebo reakce na membráně u žádné nádorové buňky	Negativní
1+	Slabá/sotva znatelná reakce na membráně u ≥ 10 % nádorových buněk; buňky reagují jen na části své buněčné membrány	Shluk nádorových buněk se slabou/sotva znatelnou reakcí na membráně bez ohledu na procento nádorových buněk, které byly zbarveny	Negativní

2+	Slabá až středně výrazná úplná, basolaterální nebo laterální reakce na membráně ≥ 10 % nádorových buněk	Shluk nádorových buněk se slabou až středně výraznou úplnou, basolaterální nebo laterální reakcí na membráně bez ohledu na procento zbarvených buněk	Nejednoznačný nález
3+	Silná úplná, basolaterální nebo laterální reakce na membráně ≥ 10 % nádorových buněk	Shluk nádorových buněk se silnou úplnou, basolaterální nebo laterální reakcí na membráně bez ohledu na procento zbarvených buněk	Pozitivní

SISH nebo FISH jsou obecně považovány za pozitivní, pokud je poměr počtu kopií genu HER2 na nádorovou buňku k počtu kopií chromozomu 17 větší nebo roven 2.

Klinická účinnost a bezpečnost

Metastazující karcinom prsu

V klinických studiích byl použit trastuzumab v monoterapii u pacientek s metastazujícím karcinomem prsu, které měly nádor s nadměrnou expresí HER2 a u kterých selhal jeden nebo více režimů chemoterapie při léčbě metastazujícího onemocnění (trastuzumab samotný).

Trastuzumab byl použit rovněž v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem k léčbě pacientek, které dosud nebyly léčeny chemoterapií pro metastazující onemocnění. Pacientky, které byly dříve léčeny režimem chemoterapie s antracyklinem v adjuvantním podání byly léčeny paklitaxelem (175 mg/m² ve tříhodinové infuzi) s trastuzumabem nebo bez něj. V pivotní studii s docetaxelem (100 mg/m² v hodinové infuzi) s trastuzumabem nebo bez něj 60 % pacientek dříve podstoupilo adjuvantní chemoterapii s antracyklinem. Pacientky byly léčeny trastuzumabem do progresse onemocnění.

Účinnost trastuzumabu v kombinaci s paklitaxelem u pacientek, které dříve nepodstoupily adjuvantní chemoterapii s antracyklinem, nebyla hodnocena. Kombinace trastuzumabu s docetaxelem však byla účinná bez ohledu na to, zda byly předtím jako adjuvantní léčba podány antracykliny, či nikoli.

Kritériem pro zařazení pacientek do pivotních studií s trastuzumabem v monoterapii nebo s trastuzumabem plus paklitaxelem byla nadměrná exprese HER2, která byla zjištěna pomocí imunohistochemického barvení k detekci HER2 ve fixovaném materiálu z karcinové tkáně prsu za použití myších monoklonálních protilátek CB11 a 4D5. Tkáň byla fixována formalinem nebo Bouinovým fixativem. Tyto testy pro klinickou studii byly provedeny v centrální laboratoři a k jejich hodnocení byla použita stupnice 0 až 3+. Pacientky s barvením klasifikovaným jako 2+ nebo 3+ byly zařazeny do studie, při barvení 0 nebo 1+ byly vyřazeny. Více než 70 % zařazených pacientek vykazovalo nadměrnou expresi 3+. Data naznačují, že léčebný benefit byl větší u pacientek s vyšší úrovní nadměrné exprese HER2 (3+).

Hlavní metodou stanovení HER2-pozitivity v pivotní studii s docetaxelem a s trastuzumabem nebo bez něj byla imunohistochemie. U menšiny pacientek byl proveden test za použití fluorescenční *in-situ* hybridizace (FISH). V této studii mělo 87 % zařazených pacientek onemocnění IHC3+ a 95 % pacientek zařazených do studie mělo onemocnění IHC3+/nebo FISH-pozitivní.

Týdenní dávkování při metastazujícím karcinomu prsu

Výsledky účinnosti léčby při monoterapii a při kombinované terapii jsou shrnuty v tabulce 4:

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve studiích s monoterapií a kombinovanou léčbou

Parametr	Monoterapie	Kombinovaná léčba			
	Trastuzumab ¹ N=172	Trastuzumab plus paktitaxel ² N=68	Paklitaxe l ² N=77	Trastuzumab plus docetaxel ³ N=92	Docetaxe l ³ N=94
Výskyt (95% interval spolehlivosti)	18 % (13–25)	49 % (36–61)	17 % (9–27)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
Medián doby trvání odpovědi (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	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)
Medián doby do progrese (měsíce) (95%interval spolehlivosti)	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)
Medián přežití (měsíce) (95%interval spolehlivosti)	16,4 (12,3–ne)	24,8 (18,6–33,7)	17,9 (11,2– 23,8)	31,2 (27,3–40,8)	22,74 (19,1– 30,8)

TTP = doba do progrese (time to progression), „ne“ označuje, že tento časový údaj nemohl být vyhodnocen nebo dosud nebyl dosažen.

1. Studie H0649g: podskupina pacientů s IHC3+
2. Studie H0648g: podskupina pacientů s IHC3+
3. Studie M77001: Celková analýza (Intent-to-Treat), výsledky po 24 měsících

Léčba kombinací trastuzumabu plus anastrozolu

Trastuzumab v kombinaci s anastrozolem byly studovány pro použití v první linii léčby postmenopauzálních pacientek s metastazujícím karcinomem prsu s nadměrnou expresí HER2 a pozitivitou hormonálních receptorů (t. j. estrogenního receptoru [ER] a/nebo progesteronového receptoru [PR]). Doba přežití bez progrese byla v rameni s trastuzumabem plus anastrozolem zdvojnásobena ve srovnání s anastrozolem (4,8 měsíce versus 2,4 měsíce). Z ostatních parametrů bylo zlepšení v rameni kombinované léčby dosaženo u celkové odpovědi (16,5 % versus 6,7 %), výskytu klinické prospěšnosti (42,7 % versus 27,9 %), doby do progrese (4,8 měsíce versus 2,4 měsíce). Nebyl zaznamenán rozdíl mezi oběma rameny pro dobu do dosažení odpovědi a dobu trvání odpovědi. Sřední doba celkového přežití byla u pacientek v rameni kombinované léčby o 4,6 měsíce delší. Tento rozdíl nebyl statisticky významný, v rameni se samotným anastrozolem však více než polovina pacientek po progresi onemocnění přešla na léčbu režimem obsahujícím trastuzumab.

Třítýdenní dávkování při metastazujícím karcinomu prsu

V tabulce 5 jsou shrnuty výsledky získané z nekomparativních studií s monoterapií a kombinovanou léčbou:

Tabulka 5: Výsledky účinnosti v nesrovnávacích studiích s monoterapií a kombinovanou léčbou

Parametr	Monoterapie		Kombinovaná léčba	
	Trastuzumab ¹ N=105	Trastuzumab ² N=72	Trastuzumab plus paklitaxel ³ N=32	Trastuzumab plus docetaxel ⁴ N=110
Výskyt odpovědi (95% interval spolehlivost)	24 % (15–35)	27 % (14–43)	59 % (41–76)	73 % (63–81)
Medián doby trvání odpovědi (měsíce) (rozpětí)	10,1 (2,8–35,6)	7,9 (2,1–18,8)	10,5 (1,8–21)	13,4 (2,1–55,1)
Medián doby do progresse (měsíce) (95% interval spolehlivost)	3,4 (2,8–4,1)	7,7 (4,2–8,3)	12,2 (6,2–ne)	13,6 (11–16)
Medián přežití (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	ne	ne	ne	47,3 (32–ne)

TTP = doba do progresse (time to progression), „ne“ označuje, že tento časový údaj nemohl být vyhodnocen nebo dosud nebyl dosažen.

1. Studie WO16229: nasycovací dávka 8 mg/kg tělesné hmotnosti, následovaná dávkou 6 mg/kg tělesné hmotnosti v 3týdenních intervalech
2. Studie MO16982: nasycovací dávka 6 mg/kg tělesné hmotnosti týdně x 3, následovaná dávkou 6 mg/kg tělesné hmotnosti v 3týdenních intervalech
3. Studie BO15935
4. Studie MO16419

Místa progresse onemocnění

U pacientek léčených kombinací trastuzumabu plus paklitaxelu byla významně snížena frekvence progresse v játrech ve srovnání se samotným paklitaxelem (21,8 % versus 45,7 %; $p=0,004$). Více pacientek léčených trastuzumabem a paklitaxelem mělo progresi v centrálním nervovém systému než při léčbě samotným paklitaxelem. (12,6 % versus 6,5 %; $p=0,377$).

Časný karcinom prsu (adjuvantní léčba)

Časný karcinom prsu je definován jako nemetastazující primární invazivní karcinom prsu. Adjuvantní léčba trastuzumabem byla hodnocena ve 4 velkých multicentrických randomizovaných klinických studiích:

- Cílem studie BO16348 bylo porovnání ročního a dvouletého podávání trastuzumabu v třítydenních cyklech oproti observaci u pacientů s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu po chirurgickém zákroku, obvyklé chemoterapii a radioterapii (pokud byla relevantní). Bylo rovněž provedeno srovnání jednoleté léčby a dvouleté léčby trastuzumabem. Pacienti zařazení do skupiny léčené trastuzumabem dostávali úvodní nasycovací dávku 8 mg/kg a následně 6 mg/kg jedenkrát za tři týdny po dobu jednoho roku nebo dvou let.
- Cílem studií NSABP B-31 a NCCTG N9831, které byly vyhodnoceny ve společné analýze, bylo zhodnocení klinického významu kombinace trastuzumabu a paklitaxelu po chemoterapii režimem obsahujícím doxorubicin a cyklofosfamid (AC). Ve studii NCCTG N9831 bylo kromě toho hodnoceno sekvenční podání trastuzumabu po chemoterapii režimem obsahujícím doxorubicin a cyklofosfamid, následně paklitaxel (AC→P) u pacientů s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu po chirurgickém zákroku.
- Cílem studie BCIRG 006 bylo zhodnocení trastuzumabu buď v kombinaci s docetaxelem po předchozí chemoterapii AC nebo v kombinaci s docetaxelem a karboplatinou u pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu po chirurgickém zákroku.

Ve studii HERA byl časný karcinom prsu definován jako operabilní primární invazivní

adenokarcinom prsu s pozitivními axilárními uzlinami nebo s negativními uzlinami při velikosti nádoru nejméně 1 cm v průměru.

Ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 byl časný karcinom prsu definován jako operabilní karcinom prsu s vysokým rizikem, to je HER2 pozitivní s pozitivními axilárními uzlinami nebo HER2 pozitivní s negativními axilárními uzlinami a známkami vysokého rizika (velikost nádoru > 1 cm a ER negativní nebo velikost nádoru > 2 cm při jakémkoli stavu hormonálních receptorů).

Ve studii BCIRG 006 byl časný HER2 pozitivní karcinom prsu definován buď pozitivitou uzlin, nebo vysokým rizikem při negativních uzlinách bez postižení uzlin (pN0) a nejméně jedním z následujících faktorů: nádor větší než 2 cm, negativní estrogenní a progesteronový receptor, histologický a/nebo jaderný stupeň 2–3, nebo věk < 35 let.

Výsledky účinnosti ze studie BO16348 při střední době sledování 12 měsíců* a 8 let** jsou uvedeny v tabulce 6:

Tabulka 6: Výsledky účinnosti ve studii BO16348

Parametr	Střední doba sledování 12 měsíců*		Střední doba sledování 8 let**	
	Sledování N=1693	Trastuzumab 1 rok N=1693	Sledování N=1697***	Trastuzumab 1 rok N=1702***
Přežití bez nemoci				
- Počet pacientů s příhodou	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Počet pacientů bez příhody	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
p-hodnota versus sledování	< 0,0001		< 0,0001	
Poměr rizik versus sledování	0,54		0,76	
Přežití bez rekurence				
- Počet pacientů s příhodou	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Počet pacientů bez příhody	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
p-hodnota versus sledování	< 0,0001		< 0,0001	
Poměr rizik versus sledování	0,51		0,73	
Přežití bez vzdálené nemoci				
- Počet pacientů s příhodou	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Počet pacientů bez příhody	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
p-hodnota versus sledování	< 0,0001		< 0,0001	
Poměr rizik versus sledování	0,50		0,76	
Celkové přežití (úmrtí)				
- Počet pacientů s příhodou	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Počet pacientů bez příhody	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
p-hodnota versus sledování	0,24		0,0005	
Poměr rizik versus sledování	0,75		0,76	

*Společný primární cílový parametr přežití bez nemoci při léčbě 1 rok versus při sledování dosáhl předem specifikované hranice statistické významnosti

**Konečná analýza (zahrnující „crossover“ na trastuzumab u 52 % pacientů v rameni sledování)

***Neshoda v celkovém počtu zařazených pacientů vzhledem k malému počtu pacientů zařazených až po datu hodnocení při střední době sledování 12 měsíců

Při průběžné analýze porovnávající 1 rok léčby trastuzumabem oproti sledování překročily parametry účinnosti předem stanovenou hranici statistické významnosti. Po střední době sledování 12 měsíců byl poměr rizik pro přežití bez nemoci 0,54 (95% interval spolehlivosti 0,44–0,67), což vyjadřuje absolutní prospěšnost léčby ve smyslu dvouletého přežití bez příznaků choroby, přičemž zjištěný rozdíl 7,6 procentuálních bodů (85,8 % versus 78,2 %) svědčí ve prospěch skupiny léčené trastuzumabem.

Konečná analýza byla provedena při střední době sledování 8 let a ukázala, že jeden rok léčby trastuzumabem vede k 24% redukci rizika ve srovnání se samotným sledováním (poměr rizik 0,76, 95% interval spolehlivosti 0,67–0,86). To se promítá do absolutního zvýšení četnosti osmiletého přežití bez nemoci o 6,4 procentního bodu ve prospěch roční léčby trastuzumabem.

Tato konečná analýza neprokázala, že by prodloužení léčby trastuzumabem na dva roky dále zlepšilo výsledky ve srovnání s roční léčbou [poměr rizik pro přežití bez nemoci v populaci Intent-to-Treat (ITT) při léčbě 2 roky versus 1 rok = 0,99 (95% interval spolehlivosti 0,87–1,13), p-hodnota = 0,90 a poměr rizik pro celkové přežití = 0,98 (0,83–1,15), p-hodnota = 0,78].

Výskyt asymptomatické kardiální dysfunkce se zvýšil při léčbě trvajících 2 roky (8,1 % versus 4,6 % v rameni s roční léčbou). V rameni s dvouletou léčbou byla u vyššího počtu pacientů zaznamenána alespoň jedna nežádoucí příhoda stupně 3 nebo 4 (20,4 %) než při jednoleté léčbě (16,3 %).

Ve studiích NSABP B-31 a NCCTG N9831 byl trastuzumab podáván v kombinaci s paklitaxelem následně po chemoterapii režimu AC.

Doxorubicin a cyklofosfamid byly podávány souběžně následovně:

- doxorubicin 60 mg/m² intravenózně podávány každé 3 týdny ve 4 cyklech.
- cyklofosfamid 600 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut podávány každé 3 týdny ve 4 cyklech.

Paklitaxel v kombinaci s trastuzumabem byl podáván následovně:

- intravenózní paklitaxel – 80 mg/m² v intravenózní infuzi podávány každý týden po 12 týdnů.

nebo

- intravenózní paklitaxel – 175 mg/m² v intravenózní infuzi podávány každé 3 týdny ve 4 cyklech (v den 1 každého cyklu).

Výsledky účinnosti ze společné analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 v době konečné analýzy přežití bez nemoci* shrnuje tabulka 7. Střední doba sledování byla 1,8 roku u pacientů v rameni AC→P a 2,0 roky u pacientů v rameni AC→PH.

Tabulka 7: Shrnutí výsledků účinnosti ze společné analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG 9831 v době konečné analýzy přežití bez nemoci*

Parametr	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Poměr rizik vs. rameno AC→P (95% interval spolehlivosti) Hodnota p
Přežití bez nemoci			
Počet pacientů s příhodou (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001
Vzdálená rekurence			
Počet pacientů s příhodou	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p<0,0001
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p=0,014**
Počet pacientů s příhodou			

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

*Střední doba sledování byla 1,8 roku u pacientů v rameni AC→P a 2,0 roku u pacientů v rameni AC→PH

**p-hodnota u celkového přežití nepřesáhla předem stanovenou statistickou hranici pro srovnání AC→PH versus AC→P

Při hodnocení primárního cílového parametru – přežití bez nemoci – vedlo přidání trastuzumabu k

paklitaxelu k 52% poklesu rizika rekurence nemoci. Tento poměr rizik se promítá do absolutního benefitu tříletého přežití bez nemoci o 11,8 procentního bodu (87,2 % versus 75,4 %) ve prospěch ramene AC→PH (trastuzumab).

Analýza přežití bez nemoci provedená v době aktualizovaného hodnocení bezpečnosti při střední době sledování 3,5–3,8 roku potvrdila velikost benefitu prokázaného při konečné analýze přežití bez nemoci. Navzdory tomu, že v kontrolním rameni byl podáván trastuzumab („cross-over“), vedlo přidání trastuzumabu k paklitaxelu k 52 % snížení rizika rekurence nemoci. Přidání trastuzumabu k paklitaxelu vedlo rovněž k 37 % snížení rizika úmrtí.

Předem plánovaná konečná analýza celkového přežití ve společné analýze studii NSABP B-31 a NCCTG N9831 byla provedena po výskytu 707 úmrtí (střední doba sledování 8,3 roku ve skupině AC→PH). Léčba s AC→PH měla statisticky významné zlepšení výsledků celkového přežití v porovnání s AC→P (stratifikovaný poměr rizik = 0,64; 95% interval spolehlivosti [0,55; 0,74]; log-rank p-hodnoty < 0,0001). Po 8 letech byla četnost přežití stanovena 86,9 % v rameni AC→PH a 79,4 % v rameni AC→P, celkový přínos 7,4 % (95% interval spolehlivosti 4,9 %; 10,0 %).

Konečné výsledky celkového přežití ze společné analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 jsou shrnuty níže v tabulce 8:

Tabulka 8: Konečná analýza celkového přežití ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831

Parametr	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	p-hodnota versus AC→P	Poměr rizik versus AC→P (95% interval spolehlivosti)
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití): Počet pacientů s příhodou (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doxorubicin; C:cyklofosamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab

Při konečné analýze celkového přežití ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 byla provedena také analýza přežití bez nemoci. Aktualizované výsledky analýzy přežití bez nemoci (stratifikovaný poměr rizik = 0,61; 95% interval spolehlivosti [0,54; 0,69]) uvádějí podobný benefit přežití bez nemoci jako v konečné primární analýze přežití bez nemoci, přestože 24,8 % pacientů v rameni AC→P přešlo na léčbu s podáním trastuzumabu. Po 8 letech byla četnost přežití bez nemoci stanovena na 77,2 % (95% interval spolehlivosti: 75,4 %; 79,1 %) v rameni AC→PH, celkový přínos 11,8 % v porovnání s ramenem AC→P.

Ve studii BCIRG 006 byl trastuzumab podáván buď v kombinaci s docetaxelem následně po chemoterapii režimu AC (AC→DH) nebo v kombinaci s docetaxelem a karboplatinou (DKarbH).

Docetaxel byl podáván následovně:

- intravenózní docetaxel – 100 mg/m² v jednodinové intravenózní infuzi podávaný každé 3 týdny ve 4 cyklech (v den 2 prvního cyklu docetaxelu a v den 1 následných cyklů)

nebo

- intravenózní docetaxel – 75 mg/m² v jednodinové intravenózní infuzi podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech (v den 2 prvního cyklu docetaxelu a v den 1 následných cyklů)

po kterém následovala:

- karboplatina AUC – na cílovou hodnotu = 6 mg/ml/min podávaná v intravenózní infuzi trvající 30–60 minut, opakované každé 3 týdny v celkem 6 cyklech

Trastuzumab byl podáván týdně souběžně s chemoterapií a následně každé 3 týdny, celkem 52 týdnů.

Výsledky účinnosti ve studii BCIRG 006 shrnují tabulky 9 a 10. Střední doba sledování byla 2,9 roku

v rameni AC→D a 3,0 roky v každém z ramen AC→DH a DKarbH.

Tabulka 9: Přehled dat účinnosti ve studii BCIRG 006, rameno AC→D versus AC→DH

Parametr	AC→D (N=1073)	AC→DH (N=1074)	Poměr rizik vs. rameno AC→D (95% interval spolehlivosti) Hodnota p
Přežití bez nemoci Počet pacientů s příhodou	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001
Vzdálená rekurence Počet pacientů s příhodou	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p<0,0001
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití) Počet pacientů s příhodou	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p=0,0024

AC→D = doxorubicin plus cyklofosamid, následně docetaxel; AC→DH = doxorubicin plus cyklofosamid, následně docetaxel plus trastuzumab

Tabulka 10: Přehled dat účinnosti ve studii BCIRG 006, rameno AC→D versus DKarbH

Parametr	AC→D (N=1073)	DKarbH (N=1074)	Poměr rizik vs. rameno AC→D (95% interval spolehlivosti) Hodnota p
Přežití bez nemoci Počet pacientů s příhodou	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Vzdálená rekurence Počet pacientů s příhodou	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p=0,0008
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití) Počet pacientů s příhodou	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p=0,0182

AC→D = doxorubicin plus cyklofosamid, následně docetaxel; DKarbH = docetaxel, karboplatina a trastuzumab

Ve studii BCIRG 006 se při hodnocení primárního cílového parametru – přežití bez nemoci – poměr rizik promítá do absolutního benefitu tříletého přežití bez nemoci o 5,8 procentního bodu (86,7 % versus 80,9 %) ve prospěch ramene AC→DH (trastuzumab) a o 4,6 procentního bodu (85,5 % versus 80,9 %) ve prospěch ramene DKarbH (trastuzumab) v porovnání s ramenem AC→D.

Ve studii BCIRG 006 mělo 213/1075 pacientů v rameni DKarbH (TCH), 221/1074 pacientů v rameni AC→DH (AC→TH) a 217/1073 pacientů v rameni AC→D (AC→T) stav tělesné výkonnosti dle Karnofského ≤ 90 (buď 80, nebo 90). U této podskupiny pacientů nebyl zaznamenán benefit přežití bez nemoci (poměr rizik = 1,16, 95% interval spolehlivosti [0,73, 1,83] pro DKarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); poměr rizik 0,97, 95% interval spolehlivosti [0,60, 1,55] pro AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

Dále byla provedena post-hoc explorativní analýza dat ze společné analýzy klinických studií NSABP B-31/NCCTG N9831* a studie BCIRG006, která kombinovala příhody pro stanovení doby přežití bez nemoci a symptomatické kardiální příhody a sumarizovala je v tabulce 11:

Tabulka 11: Výsledky post-hoc explorativních analýz dat ze společné analýzy klinických studií NSABP B-31/NCCTG N9831* a studie BCIRG006, která kombinovala příhody pro stanovení doby přežití bez nemoci a symptomatické kardiální příhody

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 a NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DKarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primární analýza účinnosti Poměry rizik pro přežití bez nemoci (95% interval spolehlivosti) Hodnota p	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Analýza účinnosti po dlouhodobém sledování** Poměry rizik pro přežití bez nemoci (95% interval spolehlivosti) Hodnota p	0,61 (0,54; 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p=0,0011
Post-hoc explorativní analýza s dobou přežití bez nemoci a symptomatickými kardiálními příhodami Dlouhodobé sledování** Poměry rizik (95% interval spolehlivosti)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doxorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; D: docetaxel; Karb: karboplatina; H: trastuzumab

* V době konečné analýzy přežití bez nemoci. Střední doba sledování byla 1,8 roku u pacientů v rameni AC→P a 2,0 roku u pacientů v rameni AC→PH

**Medián trvání dlouhodobého sledování pro společnou analýzu klinických studií byl 8,3 roku (rozmezí: 0,1 až 12,1) v rameni AC→PH a 7,9 roku (rozmezí: 0,0 až 12,2) v rameni AC→P; Medián trvání dlouhodobého sledování pro BCIRG 006 studii byl 10,3 roku jak v rameni AC→D (rozmezí: 0,0 až 12,6) tak v rameni DCarbH (rozmezí: 0,0 až 13,1) a 10,4 roku (rozmezí: 0,0 až 12,7) v rameni AC→DH.

Časný karcinom prsu (neoadjuvantní a adjuvantní léčba)

Dosud nejsou k dispozici žádné výsledky porovnávající účinnost trastuzumabu podávaného s chemoterapií v adjuvantní léčbě s výsledky získanými při neoadjuvantním/adjuvantním podání.

Cílem multicentrické randomizované studie MO16432 s neoadjuvantní a adjuvantní léčbou bylo zhodnocení klinické účinnosti souběžného podávání trastuzumabu a neoadjuvantní chemoterapie zahrnující jak antracyklin, tak taxan a následného adjuvantního podávání trastuzumabu až do celkové doby léčby 1 rok. Do studie byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovaným lokálně pokročilým (stádium III) nebo inflamatorním časným karcinomem prsu. Pacienti s HER2+ nádorem byli randomizováni buď k léčbě neoadjuvantní chemoterapií souběžně s neoadjuvantním a adjuvantním podáním trastuzumabu, nebo k neoadjuvantní chemoterapii samotné.

Ve studii MO16432 byl trastuzumab (nasyčovací dávka 8 mg/kg následovaná udržovacími dávkami 6 mg/kg každé 3 týdny) podáván souběžně s 10 cykly neoadjuvantní chemoterapie, a to následovně:

- Doxorubicin 60 mg/m² a paklitaxel 150 mg/m², každé 3 týdny, 3 cykly, následně
- Paklitaxel 175 mg/m², každé 3 týdny, 4 cykly, následně
- CMF v den 1 a 8, každé 4 týdny, 3 cykly a po operaci následovaly
- další cykly trastuzumabu v adjuvanci (do dokončení 1 roku léčby)

Výsledky účinnosti ve studii MO16432 shrnuje tabulka 12. Střední doba sledování v rameni s

trastuzumabem byla 3,8 roku.

Tabulka 12: Výsledky účinnosti ve studii MO16432

Parametr	Chemoterapie + trastuzumab (n=115)	Chemoterapie samotná (n=116)	
Přežití bez příhody			Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)
Počet pacientů s příhodou	46	59	0,65 (0,44–0,96) p=0,0275
Celková patologická úplná odpověď* (95% interval spolehlivosti)	40 % (31,0–49,6)	20,7 % (13,7–29,2)	p=0,0014
Celkové přežití			Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)
Počet pacientů s příhodou	22	33	0,59 (0,35–1,02) p=0,0555

*definovaná jako úplná absence jakéhokoli invazivního karcinomu jak v prsu, tak v axilárních uzlinách

Při hodnocení četnosti přežití 3 roky bez příhody se odhaduje absolutní přínos 13 procentních bodů ve prospěch ramene s trastuzumabem (65 % versus 52 %).

Metastazující karcinom žaludku

Trastuzumab byl hodnocen v randomizované, otevřené studii fáze III ToGA (BO18255) v kombinaci s chemoterapií proti chemoterapii samotné.

Chemoterapie byla podávána následovně:

- kapecitabin – 1000 mg/m² perorálně dvakrát denně po dobu 14 dní každé 3 týdny, 6 cyklů (od večera den 1 do rána dne 15 každého cyklu)
- nebo
- nitrožilně fluoruracil – 800 mg/m²/den jako kontinuální intravenózní infuze po dobu 5 dní podaná každé 3 týdny, 6 cyklů (dny 1 až 5 každého cyklu)

Každý z nich byl podáván společně s:

- cisplatinou – 80 mg/m² každé 3 týdny, 6 cyklů, den 1 každého cyklu. Výsledky účinnosti ve studii BO18225 jsou shrnuty v tabulce 13:

Tabulka 13: Výsledky účinnosti ve studii BO18225

Parametr	FP N=290	FP+H N=294	Relativní riziko (95% interval spolehlivosti)	Hodnota p
Celkové přežití, medián měsíců	11,1	13,8	0,74 (0,60–0,91)	0,0046
Přežití bez progresu, medián měsíců	5,5	6,7	0,71 (0,59–0,85)	0,0002
Doba do progresu nemoci, medián měsíců	5,6	7,1	0,70 (0,58–0,85)	0,0003
Celkový výskyt odpovědi, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Trvání odpovědi, medián měsíců	4,8	6,9	0,54 (0,40–0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropyrimidin/cisplatin + trastuzumab

FP: Fluoropyrimidin/cisplatin

^a poměr šancí

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří dosud nebyli léčeni pro HER2-pozitivní inoperabilní lokálně pokročilý nebo rekurentní a/nebo metastazující adenokarcinom žaludku nebo gastroesofageálního

spojení, u kterých nebyla indikována kurativní léčba. Primárním cílovým parametrem bylo stanovení doby celkového přežití, která byla definována jako doba od randomizace do úmrtí z jakékoli příčiny. V době analýzy zemřelo celkem 349 randomizovaných pacientů: 182 (62,8 %) pacientů v kontrolním rameni a 167 (56,8 %) pacientů v léčebném rameni. Většina úmrtí byla důsledkem příhody související s nádorovým onemocněním.

Post-hoc analýza podskupin ukazuje, že pozitivní účinky léčby jsou většinou omezeny na nádory s vyšší hladinou proteinu HER2 (IHC2+/FISH+ a IHC3+). Medián celkového přežití ve skupině s vysokou expresí HER2 byl 11,8 versus 16 měsíců, relativní riziko (HR) byl 0,65 (95% interval spolehlivosti 0,51–0,83) a medián přežití bez progresu 5,5 versus 7,6 měsíce, poměr rizik 0,64 (95% interval spolehlivosti 0,51–0,79) v rameni FP, respektive v rameni FP+H. Poměr rizik (HR) pro celkové přežití byl ve skupině s IHC 2+/FISH+ 0,75 (95% interval spolehlivosti 0,51–1,11) a ve skupině s IHC 3+/FISH+ byl poměr rizik 0,58 (95% interval spolehlivosti 0,41–0,81).

V explorativní analýze podskupin provedené ve studii ToGA (BO18255) nemělo přidání trastuzumabu žádný zjevný přínos s ohledem na dobu celkového přežití u pacientů, jejichž stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) při vstupu do studie byl hodnocen stupněm 2 [poměr rizik 0,96 (95% interval spolehlivosti 0,51–1,79)], a kteří měli neměřitelné [poměr rizik 1,78 (95% interval spolehlivosti 0,87–3,66)] a lokálně pokročilé onemocnění [poměr rizik 1,20 (95% interval spolehlivosti 0,29–4,97)].

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s trastuzumabem u všech podskupin pediatrické populace, pokud jde o rakovinu prsu a žaludku (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika trastuzumabu byla hodnocena analýzou populačního farmakokinetického modelu, ve kterém byla použita souhrnná data 1582 subjektů, včetně pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím nebo časným karcinomem prsu, pokročilým karcinomem žaludku nebo jiným typem nádoru a zdravých dobrovolníků, kteří dostávali intravenózní trastuzumab v 18 studiích fáze I, II a III. Profil koncentrace trastuzumabu v čase byl popsán modelem se dvěma kompartmenty s paralelní lineární a nelineární eliminací z centrálního kompartmentu. V důsledku nelineární eliminace se celková clearance zvyšovala s klesající koncentrací. Proto nelze konstantní hodnotu poločasu rozpadu trastuzumabu odvodit. $T_{1/2}$ klesá s klesající koncentrací v průběhu dávkovacího intervalu (viz tabulka 16). Pacientky s metastazujícím a časným karcinomem prsu měly podobné farmakokinetické parametry (např. clearance (CL), distribuční objem centrálního kompartmentu V_c) a populačně predikovanou expozici v ustáleném stavu (C_{min} , C_{max} a AUC). Lineární clearance byla 0,136 l/den u pacientek s metastazujícím karcinomem prsu, 0,112 l/den u pacientek s časným karcinomem prsu a 0,176 u pacientů s pokročilým karcinomem žaludku. Hodnoty parametrů nelineární eliminace u pacientů s metastazujícím nebo časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku byly 8,81 mg/den pro maximální eliminační poměr (V_{max}) a 8,92 μ g/ml pro Michaelis-Mentenovu konstantu (K_m). Objem centrálního kompartmentu byl 2,62 l u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a 3,63 l u pacientů s pokročilým karcinomem žaludku.

V konečném farmakokinetickém modelu byly jako statisticky významné proměnné ovlivňující expozici trastuzumabu identifikovány, kromě typu primárního nádoru, též tělesná hmotnost, aspartátaminotransferáza a albumin v séru. Výše vlivu těchto proměnných na expozici trastuzumabu však pravděpodobně nemá klinicky významný vliv na koncentraci trastuzumabu.

Populační predikované farmakokinetické hodnoty expozice (medián a 5. až 95. percentil) a hodnoty farmakokinetických parametrů při klinicky relevantních koncentracích (C_{max} a C_{min}) u pacientů s metastazujícím nebo časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku léčených registrovaným týdenními nebo třítýdenními režimy jsou uvedeny níže v tabulce 14 (cyklus 1), v tabulce 15 (ustálený stav) a v tabulce 16 (farmakokinetické parametry).

Tabulka 14 Populační predikované farmakokinetické hodnoty expozice v cyklu 1 (medián a 5. až 95. percentil) pro režimy s intravenózním trastuzumabem u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku

Režim	Typ primárního nádoru	N	C _{min} (μg/ml)	C _{max} (μg/ml)	AUC _{0-21 dní} (μg.den/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg každé 3 týdny	Metastazující karcinom prsu	805	28,7 (2,9–46,3)	182 (134–280)	1376 (728–1998)
	Časný karcinom prsu	390	30,9 (18,7–45,5)	176 (127–227)	1390 (1039–1895)
	Pokročilý karcinom žaludku	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1109 (588–1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	Metastazující karcinom prsu	805	37,4 (8,7–58,9)	76,5 (49,4–114)	1073 (597–1584)
	Časný karcinom prsu	390	38,9 (25,3–58,8)	76,0 (54,7–104)	1074 (783–1502)

Tabulka 15 Populační predikované farmakokinetické hodnoty expozice v ustáleném stavu (medián a 5. až 95. percentil) pro režimy s intravenózním trastuzumabem u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku

Režim	Typ primárního nádoru	N	C _{min,ss*} (μg/ml)	C _{max,ss**} (μg/ml)	AUC _{ss, 0-21 dní} (μg.den/ml)	Doba do ustáleného stavu*** (týdny)
8 mg/kg + 6 mg/kg každé 3 týdny	Metastazující karcinom prsu	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1736 (618–2756)	12
	Časný karcinom prsu	390	53,8 (28,7–85,8)	184 (134–247)	1927 (1332–2771)	15
	Pokročilý karcinom žaludku	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1338 (557–2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	Metastazující karcinom prsu	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1710 (581–2715)	12
	Časný karcinom prsu	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1893 (1309–2734)	14

*C_{min,ss} – C_{min} v rovnovážném stavu

**C_{max,ss} = C_{max} v rovnovážném stavu

***doba na dosažení 90% rovnovážného stavu

Tabulka 16 Populační predikované hodnoty farmakokinetických parametrů v ustáleném stavu pro režimy s intravenózním trastuzumabem u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku

Režim	Typ primárního nádoru	N	Rozpětí celkové CL od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (l/den)	Rozpětí $t_{1/2}$ od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (dny)
8 mg/kg + 6 mg/kg každé 3 týdny	Metastazující karcinom prsu	805	0,183–0,302	15,1–23,3
	Časný karcinom prsu	390	0,158–0,253	17,5–26,6
	Pokročilý karcinom žaludku	274	0,189–0,337	12,6–20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	Metastazující karcinom prsu	805	0,213–0,259	17,2–20,4
	Časný karcinom prsu	390	0,184–0,221	19,7–23,2

Vymývací období trastuzumabu

Wash-out perioda (vymývací období) trastuzumabu po nitrožilním podávání v týdenním nebo třítýdenním režimu byla stanovena za použití populačního farmakokinetického modelu.

Výsledky těchto simulací ukazují, že u nejméně 95 % pacientů bude dosaženo koncentrace < 1 µg/ml (přibližně 3 % populačně predikované hodnoty $C_{min,ss}$ nebo kolem 97% eliminace) do 7 měsíců.

Cirkulující uvolněný HER2 ECD

Explorativní analýza proměnných, o kterých byla data jen od části pacientů, naznačuje, že pacienti s vyšší hladinou odštěpené mimobuněčné domény HER2 mají rychlejší nelineární clearance (nižší K_m) ($P < 0,001$). Byla zjištěna korelace mezi hladinami odštěpené mimobuněčné domény HER2 a SGOT/AST. Vliv hladiny odštěpené mimobuněčné domény HER2 na clearance by mohl být vysvětlen hladinou SGOT/AST.

Výchozí hladiny uvolněného HER2 ECD zaznamenané u pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku (MGC) byly srovnatelné s hladinami pozorovanými u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu (MBC) a časným karcinomem prsu (EBC) a žádný zřejmý vliv na clearance trastuzumabu nebyl zaznamenán.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyla pozorována akutní toxicita nebo toxicita spojená s opakovaným podáváním ve studiích trvajících až 6 měsíců ani reprodukční toxicita ve studiích teratologických, ve studiích samičí fertility ani ve studiích pozdní gestační toxicity / placentárního přestupu. Trastuzumab není genotoxický.

Nebyly prováděny žádné dlouhodobé studie na zvířatech ke stanovení kancerogenního potenciálu trastuzumabu ani k určení jeho účinků na samčí fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin-hydrochlorid
Histidin
Sacharóza
Polysorbát 20

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen ani ředěn jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Nesmí se ředit roztoky glukózy.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
4 roky

Rekonstituovaný roztok

Po rekonstituci vodou pro injekci je rekonstituovaný roztok fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Zbývající roztok musí být zlikvidován.

Roztoky přípravku Trazimera pro intravenózní infuzi jsou fyzikálně a chemicky stabilní ve vacích z polyvinylchloridu, polyethylenu, polypropylenu či ethylenvinylacetátu nebo ve skleněných intravenózních lahvích s obsahem roztoku chloridu sodného na injekci o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) po dobu 24 hodin při teplotě nepřesahující 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok a Trazimera infuzní roztok použit okamžitě. Přípravek nemá být po rekonstituci a ředění dále uchováván, pokud rekonstituce/ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Pokud není přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Neotevřené injekční lahvičky přípravku Trazimera mohou být uchovávány při teplotě do 30 °C po dobu jednoho období v maximální délce 3 měsíce. Zlikvidujte na konci tohoto 3měsíčního období nebo do data použitelnosti uvedeného na injekční lahvičce podle toho, co nastane dříve. Zaznamenejte datum „zlikvidujte do“ do příslušného pole na krabičce.

Podmínky uchování tohoto rekonstituovaného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodech 6.3 a 6.6.

6.5 Druh obalu a obsah balení

15 ml injekční lahvička z čirého skla třídy I se zátkou z butylové pryže potaženou filmem z fluorové pryskyřice obsahující 150 mg trastuzumabu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Je třeba používat vhodnou aseptickou techniku. Obsah každé injekční lahvičky přípravku Trazimera se rekonstituuje se 7,2 ml vody pro injekci (není součástí balení). Jiné rekonstituční roztoky se nemají používat.

Takto je připraveno 7,4 ml roztoku pro jednotlivou dávku obsahující přibližně 21 mg/ml trastuzumabu s pH přibližně 6,0. Přebytek 4 % zajišťuje, že z každé lahvičky může být natažena deklarovaná dávka 150 mg.

Během rekonstituce se musí s přípravkem Trazimera manipulovat velmi opatrně. Výrazné napěnění během rekonstituce nebo třepání s rekonstituovaným roztokem může vést k obtížím se získáním odpovídajícího množství přípravku Trazimera, které lze natahnout z injekční lahvičky.

Rekonstituovaný roztok se nemá zmrazovat.

Návod k rekonstituci

1) Sterilní stříkačkou injikujte pomalu 7,2 ml sterilní vody pro injekci do injekční lahvičky obsahující lyofilizovaný přípravek Trazimera; proud roztoku směřujte přímo do lyofilizovaného koláče.

2) Jemným kroužením s lahvičkou napomáhejte rekonstituci. NETŘEPAT!

Mírné napěnění přípravku během rekonstituce není neobvyklé. Ponechte lahvičku v klidu po dobu přibližně 5 minut. Rekonstituovaný přípravek Trazimera je bezbarvý až světle hnědožlutý transparentní roztok bez viditelných částic.

Stanovení objemu roztoku:

- požadovaná nasycovací dávka 4 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo udržovací týdenní dávka 2 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

Objem (ml) = $\frac{\text{těl. hmotnost (kg)} \times \text{dávka (4 mg/kg pro nasyc. dávku nebo 2 mg/kg pro udržovací dávku)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)}}$

- požadovaná nasycovací dávka 8 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo udržovací třítydenní dávka 6 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

Objem (ml) = $\frac{\text{těl. hmotnost (kg)} \times \text{dávka (8 mg/kg pro nasyc. dávku nebo 6 mg/kg pro udržovací dávku)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)}}$

Z lahvičky se natáhne příslušné množství roztoku a přidá se do infuzního vaku nebo lahve s obsahem 250 ml roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Nepoužívejte roztoky s obsahem glukózy (viz bod 6.2). Jemně obračejte vakem nebo lahví, abyste dostatečně promíchali roztok a nedošlo přitom k napěnění. Jakmile je infuzní roztok připraven, měl by být okamžitě podán. Při ředění za aseptických podmínek může být roztok uchovávan po dobu 24 hodin (neuchovávejte při teplotě vyšší než 30 °C).

Parenterální roztoky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují viditelné částice nebo zda nedošlo ke změně barvy.

Nebyly zaznamenány žádné inkompatibility mezi přípravkem Trazimera a vaky z polyvinylchloridu, polyethyleny, polypropylenu či ethylenvinylacetátu nebo skleněnými intravenózními lahvemi.

Přípravek Trazimera je určen pouze k jednorázovému použití, protože tento přípravek neobsahuje žádné konzervační látky. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován

v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1295/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. července 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. července 2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.