

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Trazimera[®], 150 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju
Trazimera[®], 420 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

INN: trastuzumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Trazimera, 150 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

Jedna bočica sadrži 150 mg trastuzumaba, humanizovanog IgG1 monoklonskog antitela dobijenog iz suspenzije kulture ćelija sisara (ćelije jajnika kineskog hrčka) i prečišćenog hromatografijom, uključujući posebne procedure inaktivacije i uklanjanja virusa.

Trazimera, 420 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

Jedna bočica sadrži 420 mg trastuzumaba, humanizovanog IgG1 monoklonskog antitela dobijenog iz suspenzije kulture ćelija sisara (ćelije jajnika kineskog hrčka) i prečišćenog hromatografijom, uključujući posebne procedure inaktivacije i uklanjanja virusa.

Rekonstituisani rastvor leka Trazimera sadrži 21 mg/ml trastuzumaba.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

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

Izgled praška za koncentrat: beo liofilizovani prašak ili liofilizat u obliku kolača bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Karcinom dojke

Metastatski karcinom dojke

Lek Trazimera je indikovano za terapiju odraslih pacijenata sa HER2-pozitivnim metastatskim karcinomom dojke (engl. *Metastatic Breast Cancer*, MBC):

- kao monoterapija kod onih pacijenata koji su primili najmanje dva hemioterapijska režima zbog metastatske bolesti. Prethodna hemioterapija morala je da uključuje najmanje jedan antraciklin i jedan taksan, osim kod pacijenata koji nisu pogodni za navedene terapije. Kod pacijenata sa pozitivnim hormon receptorima indikovano je samo ukoliko hormonska terapija, takođe, nije bila uspešna, osim za pacijente koji nisu bili pogodni kandidati za hormonsku terapiju.
- u kombinaciji sa paklitakselom za terapiju pacijenata koji prethodno nisu primali hemioterapiju za metastatsku bolest i onih koji nisu pogodni za terapiju antraciklinom.

- u kombinaciji sa docetakselom za terapiju pacijenata koji nisu prethodno primili hemioterapiju za metastatsku bolest.
- u kombinaciji sa inhibitorom aromataze za lečenje pacijentkinja u postmenopauzi sa metastatskim karcinomom dojke (MBC) pozitivnim na hormonske receptore, koje nisu prethodno primale terapiju trastuzumabom.

Rani karcinom dojke

Lek Trazimera je indikovano za terapiju odraslih pacijenata sa HER2-pozitivnim ranim karcinomom dojke (engl. *Early Breast Cancer*, EBC):

- nakon hirurške intervencije, hemioterapije (neoadjuvantne ili adjuvantne) i radioterapije (ako je primenljivo) (videti odeljak 5.1).
- nakon adjuvantne hemioterapije sa doksorubicinom i ciklofosfamidom, u kombinaciji sa paklitakselom ili docetakselom.
- u kombinaciji sa adjuvantnom hemioterapijom sa docetakselom i karboplatinom.
- u kombinaciji sa neoadjuvantnom hemioterapijom, praćenom adjuvantnom terapijom lekom Trazimera, za lokalno uznapredovalu (uključujući inflamatornu) bolest ili tumore čiji je prečnik > 2 cm (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Lek Trazimera se primenjuje samo kod pacijenata sa metastatskim ili ranim karcinomom dojke čiji tumori imaju prekomernu ekspresiju HER2 ili amplifikaciju HER2 gena, što je utvrđeno preciznim i validiranim testom (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Metastatski karcinom želuca

Lek Trazimera u kombinaciji sa kapecitabinom ili 5-fluorouracilom i cisplatinom indikovano je za terapiju odraslih pacijenata sa HER2-pozitivnim metastatskim adenokarcinomom želuca ili gastroeozofagealnog spoja, koji nisu prethodno primali antitumorsku terapiju za metastatsku bolest.

Lek Trazimera se primenjuje samo kod pacijenata sa metastatskim karcinomom želuca (engl. *Metastatic gastric cancer*, MGC) čiji tumori pokazuju prekomernu ekspresiju HER2 određenu putem IHC2+ i potvrđenu SISH ili FISH rezultatom, ili IHC3+ rezultatom. Treba koristiti precizne i validirane metode određivanja (videti odeljke 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primene

Testiranje ekspresije HER2 obavezno je pre početka terapije (videti odeljke 4.4 i 5.1). Terapiju lekom Trazimera započinje samo lekar koji ima iskustva u primeni citotoksične hemioterapije (videti odeljak 4.4), dok terapiju pacijentima primenjuje isključivo zdravstveni stručnjak.

Intravenska formulacija leka Trazimera nije namenjena za supkutanu primenu i sme se primenjivati isključivo kao intravenska infuzija.

Radi sprečavanja medicinskih grešaka, važno je proveriti nalepnice na bočicama kako bi se osiguralo da je lek koji se priprema i primenjuje Trazimera (trastuzumab), a ne neki drugi lek koji sadrži trastuzumab (kao na primer trastuzumab emtanzin ili trastuzumab derukstekan).

Doziranje

Metastatski karcinom dojke

Tronedeljni režim doziranja

Preporučena početna udarna doza iznosi 8 mg/kg telesne mase. Preporučena doza održavanja u tronedeljnim intervalima je 6 mg/kg telesne mase, a počinje tri nedelje nakon udarne doze.

Nedeljni režim doziranja

Preporučena početna udarna doza iznosi 4 mg/kg telesne mase. Preporučena nedeljna doza održavanja iznosi 2 mg/kg telesne mase, a počinje nedelju dana nakon udarne doze.

Primena u kombinaciji sa paklitakselom ili docetakselom

U pivotalnim ispitivanjima (H0648g, M77001), paklitaksel ili docetaksel primenjivan je dan nakon prve doze trastuzumaba (za dozu videti Sažetak karakteristika leka [SmPC] za paklitaksel ili docetaksel) i neposredno nakon sledećih doza trastuzumaba, ukoliko je pacijent prethodnu dozu trastuzumaba podneo dobro.

Primena u kombinaciji sa inhibitorom aromataze

U pivotalnom ispitivanju (BO16216), trastuzumab i anastrozol primenjivani su od prvog dana. Nije bilo ograničenja koja se odnose na redosled primene trastuzumaba i anastrozola (za dozu videti Sažetak karakteristika leka za anastrozol ili druge inhibitore aromataze).

Rani karcinom dojke

Tronedeljni i nedeljni režim doziranja

U tronedeljnom režimu, preporučena početna udarna doza leka Trazimera iznosi 8 mg/kg telesne mase. Preporučena doza održavanja leka Trazimera, koja se primenjuje u tronedeljnim intervalima je 6 mg/kg telesne mase, a počinje sa primenom 3 nedelje nakon udarne doze.

U nedeljnom režimu (početna udarna doza od 4 mg/kg, nakon koje sledi doza od 2 mg/kg svake nedelje) daje se istovremeno sa paklitakselom, nakon hemioterapije sa doksorubicinom i ciklofosfamidom.

Videti odeljak 5.1 za doziranje kombinovane hemioterapije.

Metastatski karcinom želuca

Tronedeljni režim doziranja

Preporučena početna udarna doza iznosi 8 mg/kg telesne mase. Preporučena doza održavanja u tronedeljnom intervalu iznosi 6 mg/kg telesne mase, a počinje tri nedelje nakon udarne doze.

Karcinom dojke i karcinom želuca

Trajanje lečenja

Kod pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke ili metastatskim karcinomom želuca terapija lekom Trazimera traje do progresije bolesti. Kod pacijenata sa ranim karcinomom dojke terapija lekom Trazimera traje godinu dana ili do ponovnog javljanja bolesti, šta god se prvo dogodi; ne preporučuje se produžavanje terapije ranog karcinoma dojke duže od godinu dana (videti odeljak 5.1).

Smanjenje doze

U kliničkim ispitivanjima doza trastuzumaba nije smanjivana. Pacijenti mogu da nastave sa terapijom tokom perioda reverzibilne, hemioterapijom izazvane mijelosupresije, ali je potrebno pažljivo ih pratiti zbog komplikacija neutropenije tokom tog perioda. Pogledajte Sažetak karakteristika leka za paklitaksel, docetaksel ili inhibitor aromataze za informacije o smanjenju doze ili odlaganju.

Ukoliko procenat ejeckione frakcije leve komore (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) padne za ≥ 10 jedinica ispod početne vrednosti i, takođe, na manje od 50%, potrebno je prekinuti terapiju i ponoviti LVEF procenu za otprilike 3 nedelje. Ako se LVEF ne poboljša ili se još više smanji, ili ako se razvije simptomatska kongestivna srčana insuficijencija (engl. *congestive heart failure*, CHF), potrebno je ozbiljno razmotriti mogućnost prekida terapije lekom Trazimera, osim u slučaju kada korist od lečenja za pojedinačnog pacijenta prevazilazi rizike. Potrebno je sve takve pacijente uputiti na kardiološki pregled i pratiti.

Propuštene doze

Ukoliko pacijent propusti dozu leka Trazimera za nedelju dana ili manje, potrebno je da što pre primi uobičajenu dozu održavanja (2 mg/kg za nedeljni režim doziranja; 6 mg/kg za tronedeljni režim doziranja). Pacijent ne treba da čeka do sledećeg planiranog ciklusa. Sledeće doze održavanja treba dati 7 dana nakon toga ako pacijent primenjuje lek u okviru nedeljnog režima doziranja, odnosno 21 dan nakon toga ako pacijent primenjuje lek u okviru tronedelnog režima doziranja.

Ukoliko je pacijent propustio da primi dozu leka Trazimera za više od nedelju dana, potrebno je što pre ponovo primeniti udarnu dozu leka Trazimera u trajanju od oko 90 minuta (nedeljni režim: 4 mg/kg; tronedeljni režim: 8 mg/kg). Sledeće doze održavanja leka Trazimera (nedeljni režim: 2 mg/kg; tronedeljni režim: 6 mg/kg) treba primeniti 7 dana nakon toga ako pacijent primenjuje lek u okviru nedelnog režima doziranja, odnosno 21 dan nakon toga ako pacijent primenjuje lek u okviru tronedelnog režima doziranja.

Posebne populacije

Nisu sprovedene posebne farmakokinetičke studije kod starijih ispitanika, kao ni kod ispitanika sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre. U populacionoj farmakokinetičkoj analizi, nije zapaženo da godine starosti i oštećene funkcije bubrega utiču na raspoloživost trastuzumaba.

Pedijatrijska populacija

Ne postoji relevantna primena leka Trazimera u pedijatrijskoj populaciji.

Način primene

Lek Trazimera namenjen je samo za intravensku upotrebu. Potrebno je udarnu dozu primeniti kao intravensku infuziju u trajanju od 90 minuta. Ne sme se primenjivati kao brza intravenska ili bolus injekcija. Intravensku infuziju leka Trazimera primenjuje zdravstveni stručnjak obučen za tretman anafilakse i sva oprema za hitno reagovanje mora biti na raspolaganju. Potrebno je posmatrati pacijente još najmanje šest sati po započinjanju prve infuzije i dva sata po započinjanju svake naredne infuzije, kako bi se uočili simptomi kao što je groznica i jeza, ili drugi simptomi povezani sa infuzijom (videti odeljke 4.4 i 4.8). Prekid infuzije ili smanjenje brzine infuzije mogu da pomognu da se ovi simptomi kontrolišu. Davanje infuzije se može nastaviti kada se simptomi povuku.

Ako se početna udarna doza dobro podnosi, naredne doze se mogu primeniti kao infuzija u trajanju od 30 minuta.

Za uputstva o rekonstituciji intravenske formulacije leka Trazimera pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosetljivost na trastuzumab, mišje proteine ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Teška dispneja u mirovanju zbog komplikacija uznapredovale maligne bolesti ili ukoliko je potrebna dodatna terapija kiseonikom.

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, potrebno je jasno zabeležiti naziv i broj serije primenjenog leka.

Testiranje ekspresije HER2 mora se obaviti u specijalizovanoj laboratoriji koja može da obezbedi adekvatnu validaciju procedura testiranja (videti odeljak 5.1).

Trenutno nema dostupnih podataka dobijenih iz kliničkih ispitivanja o ponovnom lečenju pacijenata koji su već bili lečeni trastuzumabom u sklopu adjuvantnog lečenja.

Poremećaj funkcije srca

Opšta zapažanja

Kod pacijenata lečenih lekom Trazimera postoji povećan rizik od razvoja kongestivne srčane insuficijencije (CHF) (klase II–IV prema *New York Heart Association* [NYHA]) ili asimptomatskog poremećaja funkcije srca. Ovi događaji su primećeni kod pacijenata koji su primali trastuzumab kao monoterapiju ili u kombinaciji sa paklitakselom ili docetakselom, naročito nakon hemioterapije koja je obuhvatala antraciklin (doksorubicin ili epirubicin). Navedeni događaji mogu biti umereni do teški i u nekim slučajevima povezani sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8). Osim toga, neophodan je oprez pri lečenju pacijenata sa povećanim rizikom od oboljenja srca, na primer, sa hipertenzijom, zabeleženom bolešću koronarnih arterija, kongestivnom srčanom insuficijencijom (CHF), ejekcionom frakcijom leve komore (LVEF) < 55%, starije životne dobi.

Svi kandidati za terapiju lekom Trazimera, ali posebno oni koji su prethodno bili izloženi antraciklinu i ciklofosfamid (AC protokol), treba da se podvrgnu početnoj kardiološkoj proceni, uključujući uzimanje anamneze i fizikalni pregled, elektrokardiogram (EKG), ehokardiogram i/ili snimanje višekanalnom radionuklidnom angiografijom (engl. *multigated acquisition*, MUGA) ili magnetnom rezonancom. Praćenje može pomoći u otkrivanju pacijenata kod kojih se razvije poremećaj funkcije srca. Kardiološke procene, poput one koja se obavlja na početku, trebalo bi ponavljati svaka 3 meseca tokom lečenja i na svakih 6 meseci nakon završetka lečenja, sve do 24 meseca od poslednje primene leka Trazimera. Pre donošenja odluke o lečenju lekom Trazimera treba napraviti pažljivu procenu koristi i rizika.

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize svih dostupnih podataka (videti odeljak 5.2), trastuzumab može biti prisutan u cirkulaciji do 7 meseci nakon prestanka lečenja. Kod pacijenata koji primaju antracikline nakon prestanka primene trastuzumaba, postoji povećan rizik od poremećaja funkcije srca. Ako je moguće, lekari treba da izbegavaju terapiju na bazi antraciklina do 7 meseci nakon prestanka terapije trastuzumabom. Ako se koriste antraciklini, srčana funkcija pacijenta treba pažljivo da se prati.

Kod pacijenata kod kojih se na preliminarnom pregledu prepozna eventualno postojanje kardiovaskularnih problema treba izvršiti formalnu kardiološku procenu. Kod svih pacijenata treba pratiti funkciju srca tokom terapije (na primer, na svakih 12 nedelja). Praćenje može pomoći u otkrivanju pacijenata kod kojih se razvije poremećaj funkcije srca. Pacijenti kod kojih se razvije asimptomatski poremećaj funkcije srca mogu imati koristi od češćih kontrola (na primer, na svakih 6–8 nedelja). Ako se kod pacijenata primeti kontinuirano smanjenje funkcije leve komore, ali i dalje asimptomatsko, lekar bi trebalo da razmotri prekid terapije trastuzumabom ukoliko se ne primećuje nikakva klinička korist od nje.

Bezbednost nastavka ili ponovne primene trastuzumaba kod pacijenata koji su imali oštećenu funkciju srca nije ispitivana prospektivno. Ako LVEF procenat opadne za ≥ 10 jedinica ispod početne vrednosti I TAKOĐE na manje od 50%, potrebno je prekinuti lečenje i ponoviti LVEF procenu za otprilike 3 nedelje. Ako se LVEF ne poboljša ili se još više smanji, ili ako se razvije

simptomatska kongestivna srčana insuficijencija (CHF), potrebno je ozbiljno razmotriti mogućnost prekida terapije trastuzumabom, osim u slučaju kada korist od lečenja za pojedinog pacijenta prevazilazi rizike. Sve takve pacijente bi trebalo uputiti na kardiološki pregled i pratiti.

Ako tokom terapije lekom Trazimera dođe do razvoja simptomatske srčane insuficijencije, treba je lečiti standardnim lekovima za CHF. Većini pacijenata koji su razvili kongestivnu srčanu insuficijenciju ili asimptomatski poremećaj funkcije srca u pivotalnim kliničkim ispitivanjima, stanje se poboljšalo nakon primene standardne terapije za CHF koja podrazumeva inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima (engl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE) ili blokator angiotenzinskih receptora (engl. *angiotensin receptor blocker*, ARB) i beta blokator. Većina pacijenata sa simptomima srčanih oboljenja i dokazom kliničke koristi od lečenja trastuzumabom nastavila je terapiju bez pojave dodatnih kliničkih srčanih događaja.

Metastatski karcinom dojke (MBC)

Lek Trazimera i antracikline ne treba primenjivati istovremeno u kombinaciji kod MBC.

Pacijenti sa MBC, koji su prethodno primali antracikline, takođe su u riziku od pojave poremećaja funkcije srca tokom terapije lekom Trazimera, iako je rizik manji nego kod istovremene primene leka Trazimera i antarciklina.

Rani karcinom dojke (EBC)

Kada se radi o pacijentima sa EBC, kardiološke procene, poput onih koje se obavljaju na početku, trebalo bi ponavljati svaka 3 meseca tokom lečenja i na svakih 6 meseci nakon završetka lečenja, sve do 24 meseca od poslednje primene leka Trazimera. Kod pacijenata koji primaju hemioterapiju koja sadrži antracikline, preporučuje se dalje praćenje, koje treba sprovoditi jednom godišnje do 5 godina nakon poslednje primene leka Trazimera, ili duže, ako se primeti kontinuirano LVEF smanjenje.

Pacijenti koji su u anamnezi imali infarkt miokarda, anginu pectoris koja zahteva lečenje, raniju ili postojeću kongestivnu srčanu insuficijenciju (klase II–IV prema NYHA), LVEF < 55%, neku drugu kardiomiopatiju, srčanu aritmiju koja zahteva lečenje, klinički značajnu bolest srčanih zalistaka, loše kontrolisanu hipertenziju (hipertenzija kontrolisana standardnom terapijom nije predstavljala prepreku) i hemodinamski značajan perikardijalni izliv bili su isključeni iz pivotalnih ispitivanja u kojima je ispitivana adjuvantna i neoadjuvantna primena trastuzumaba kod ranog karcinoma dojke, pa se lečenje takvim pacijentima ne može preporučiti.

Adjuvantna terapija

Lek Trazimera i antracikline ne treba primenjivati istovremeno u kombinaciji u adjuvantnom lečenju.

Kod pacijenata sa ranim karcinomom dojke koji su primali trastuzumab nakon hemioterapije koja je sadržala antracikline, primećena je povećana incidenca simptomatskih i asimptomatskih kardioloških događaja, u poređenju sa primenom režima bez antraciklina sa docetakselom i karboplatinom i ovi događaji su bili više izraženi kada je primena trastuzumaba započeta istovremeno sa taksanima, nego kada je primena započeta nakon taksana. Bez obzira na režim primene, najveći broj simptomatskih kardioloških događaja javljao se u prvih 18 meseci. U jednoj od 3 sprovedene pivotalne kliničke studije, sa dostupnom medijanom praćenja od 5,5 godina (BCIRG006), pacijenti kojima je primena trastuzumaba započeta u kombinaciji sa taksanima nakon terapije antraciklinom imali su kontinuirano povećanje u kumulativnoj stopi javljanja simptomatskih kardioloških ili neželjenih događaja vezanih za LVEF, i to do 2,37%, dok su pacijenti iz dve komparativne grupe (antraciklin plus ciklofosamid nakon čega sledi primena taksana ili taksan, karboplatin i trastuzumab) imali ove događaje u oko 1% slučajeva.

Faktori rizika za pojavu događaja povezanog sa srcem utvrđeni u četiri velike studije adjuvantnog lečenja uključivali su stariju životnu dob (> 50 godina), nizak LVEF (< 55%) na početku, pre ili nakon započinjanja lečenja paklitakselom, LVEF smanjenje za 10–15 jedinica i prethodnu ili

istovremenu primenu antihipertenziva. Kod pacijenata koji su primali trastuzumab nakon završetka adjuvantne hemioterapije, rizik od srčane disfunkcije povezan je sa većom kumulativnom dozom antraciklina primenjenom pre početka lečenja trastuzumabom i indeksom telesne mase (engl. *body mass index*, BMI) > 25 kg/m².

Neoadjuvantna-adjuvantna terapija

Kod pacijenata sa ranim karcinomom dojke koji su kandidati za neoadjuvantno-adjuvantnu terapiju, lek Trazimera u kombinaciji sa antraciklinima treba primeniti samo kod pacijenata koji nisu prethodno primili hemioterapiju, i to samo u režimima sa malim dozama antraciklina, tj. sa maksimalnim kumulativnim dozama doksorubicina od 180 mg/m² ili epirubicina od 360 mg/m².

Ako su pacijenti istovremeno lečeni punim ciklusom sa malim dozama antraciklina i lekom Trazimera u sklopu neoadjuvantnog lečenja, nakon operacije ne treba primenjivati dodatnu citotoksičnu hemioterapiju. U drugim situacijama, odluka o potrebi za dodatnom citotoksičnom hemioterapijom donosi se na osnovu individualnih faktora.

Iskustvo istovremene primene trastuzumaba u kombinaciji sa malom dozom antraciklina trenutno je ograničeno na dva ispitivanja (MO16432 i BO22227).

U pivotalnom ispitivanju MO16432, trastuzumab se primenjivao istovremeno sa neoadjuvantnom hemioterapijom koja se sastojala od tri ciklusa doksorubicina (kumulativna doza 180 mg/m²).

Incidenca simptomatskog poremećaja funkcije srca bila je 1,7% u grupi pacijenata koja je primala trastuzumab.

U pivotalnom ispitivanju BO22227, trastuzumab se primenjivao istovremeno sa neoadjuvantnom hemioterapijom koja se sastojala od četiri ciklusa epirubicina (kumulativna doza 300 mg/m²); nakon medijane praćenja od više od 70 meseci, incidenca srčane insuficijencije/kongestivne srčane insuficijencije iznosila je 0,3% u grupi koja je intravenski primala trastuzumab.

Kliničko iskustvo je ograničeno kod pacijenata starijih od 65 godina.

Reakcije na infuziju i preosetljivost

Prijavljene su ozbiljne reakcije na infuziju trastuzumaba, uključujući dispneju, hipotenziju, zviždanje u plućima, hipertenziju, bronhospazam, supraventrikularnu tahiaritmiju, smanjenu zasićenost kiseonikom, anafilaksu, respiratorni distres, urtikariju i angioedem (videti odeljak 4.8). Rizik od pojave ovih događaja može se smanjiti premedikacijom. Većina ovih događaja nastaje u prva 2,5 sata po početku prve infuzije. Ako se reakcija na infuziju razvije, treba prekinuti infuziju ili smanjiti brzinu infuzije, a pacijenta pratiti dok se svi manifestovani simptomi ne povuku (videti odeljak 4.2). Ovi simptomi se mogu lečiti analgeticima/antipireticima, poput meperidina ili paracetamola, ili antihistaminicima, poput difenhidramina. Kod većine pacijenata simptomi se povlače i njima se potom ponovo primenjuju infuzije trastuzumaba. Ozbiljne reakcije uspešno su lečene suportivnom terapijom, kao što je kiseonik, beta-agonisti i kortikosteroidi. U retkim slučajevima, ove reakcije su praćene kliničkim tokom koji može da se završi smrtnim ishodom. Pacijenti koji u mirovanju imaju dispneju uzrokovanu komplikacijama uznapredovale maligne bolesti i prateće bolesti mogu biti izloženi povećanom riziku od reakcija vezanih za primenu infuzije sa smrtnim ishodom. Zbog toga, ove pacijente ne treba lečiti trastuzumabom (videti odeljak 4.3).

Zabeleženi su i slučajevi inicijalnog poboljšanja posle koga sledi kliničko pogoršanje i odložene reakcije sa brzim kliničkim pogoršanjem. Smrtni ishodi su se dešavali u roku od nekoliko sati do nedelju dana po primeni infuzije. U veoma retkim slučajevima, pacijentima su se javili simptomi reakcije na infuziju ili plućni simptomi više od šest sati po započinjanju infuzije trastuzumaba. Pacijente treba upozoriti na mogućnost takve odložene pojave i treba im naložiti da se odmah jave svom lekaru ako dođe do razvoja takvih simptoma.

Plućni događaji

U periodu nakon stavljanja leka u promet, prijavljivani su teških plućni događaji koji su dovedeni u vezu sa upotrebom trastuzumaba (videti odeljak 4.8). Ovi događaji su povremeno imali smrtni ishod. Uz to, zabeleženi su i slučajevi intersticijalne bolesti pluća, uključujući plućne infiltrate, akutni respiratorni distres sindrom, pneumoniju, pneumonitis, pleuralnu efuziju, respiratorni distres, akutni edem pluća i respiratornu insuficijenciju. Faktori rizika koji su povezani sa intersticijalnom bolešću pluća obuhvataju prethodnu ili istovremenu terapiju drugim antineoplastičnim lekovima za koje se zna da su povezani sa tim, kao što su taksani, gemcitabin, vinorelbin i terapija zračenjem. Ovi događaji mogu da nastanu kao reakcija na infuziju ili da imaju odložen početak. Pacijenti koji u mirovanju imaju dispneju uzrokovanu komplikacijama uznapredovale maligne bolesti i prateće bolesti mogu biti izloženi povećanom riziku od plućnih događaja. Zbog toga, ove pacijente ne treba lečiti trastuzumabom (videti odeljak 4.3). Treba obratiti pažnju na slučajeve pneumonitisa, posebno kod pacijenata koji istovremeno primaju taksane.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena formalna ispitivanja interakcija sa drugim lekovima. Nisu primećene klinički značajne interakcije između trastuzumaba i istovremeno primenjenih lekova koji su se koristili u kliničkim ispitivanjima.

Efekat trastuzumaba na farmakokinetiku drugih antineoplastika

Farmakokinetički podaci iz studija BO15935 i M77004 kod žena sa HER2-pozitivnim metastatskim karcinomom dojke ukazali su na to da prisustvo trastuzumaba (intravenska udarna doza od 8 mg/kg odnosno 4 mg/kg, nakon koje sledi intravenska doza od 6 mg/kg na svake 3 nedelje odnosno 2 mg/kg jednom nedeljno) nije promenilo izloženost paklitakselu i doksorubicinu (i njihovim glavnim metabolitima 6- α hidroksil-paklitakselu, POH, i doksorubicinolu, DOL). Međutim, trastuzumab može povećati ukupnu izloženost jednom od metabolita doksorubicina, (7-deoksi-13 dihidro-doksorubicinon, D7D). Biološka aktivnost D7D i klinički značaj povećanja nivoa ovog metabolita nisu poznati.

Podaci iz studije JP16003, studije sa trastuzumabom (intravenska udarna doza od 4 mg/kg, nakon koje sledi intravenska doza od 2 mg/kg jednom nedeljno) i docetakselom (intravenska doza od 60 mg/m²) na jednoj grupi žena japanskog porekla sa HER2-pozitivnim metastatskim karcinomom dojke, ukazali su na to da istovremena primena trastuzumaba ne utiče na farmakokinetiku jednokratne doze docetaksela. Studija JP19959 predstavljala je podstudiju za BO18255 (ToGA), sprovedenu kod muških i ženskih pacijenata japanskog porekla sa uznapredovalim karcinomom želuca radi proučavanja farmakokinetike kapecitabina i cisplatina kada se primenjuju sa trastuzumabom ili bez trastuzumaba. Rezultati ove podstudije ukazuju na to da istovremena primena cisplatina ili istovremena primena cisplatina i trastuzumaba nemaju uticaj na izloženost biološki aktivnim metabolitima kapecitabina (na primer, 5-FU). Međutim, koncentracije samog kapecitabina u kombinaciji sa trastuzumabom bile su veće, a poluvreme eliminacije duže. Podaci takođe ukazuju na to da na farmakokinetiku cisplatina ne utiče istovremena primena kapecitabina ili kapecitabina i trastuzumaba.

Farmakokinetički podaci iz studije H4613g/GO01305 kod pacijenata sa metastatskim ili lokalno uznapredovalim inoperabilnim HER2-pozitivnim karcinomom ukazali su na to da trastuzumab nije uticao na farmakokinetiku karboplatina.

Efekat antineoplastika na farmakokinetiku trastuzumaba

Poređenjem simuliranih koncentracija trastuzumaba u serumu nakon monoterapije trastuzumabom (4 mg/kg udarna doza/2 mg/kg jednom nedeljno intravenski) i praćenih koncentracija u serumu kod pacijentkinja japanskog porekla sa HER2-pozitivnim metastatskim karcinomom dojke (studija JP16003) nisu pronađeni dokazi o farmakokinetičkom efektu istovremene primene docetaksela na farmakokinetiku trastuzumaba.

Poređenje farmakokinetičkih rezultata iz dve kliničke studije faze II (BO15935 i M77004) i jedne kliničke studije faze III (H0648g), u kojima su pacijenti bili na istovremenoj terapiji trastuzumabom i paklitakselom, i dve studije faze II, u kojima je trastuzumab primenjivan kao monoterapija (W016229 i MO16982), kod žena sa HER2-pozitivnim metastatskim karcinomom dojke, pokazuje da se individualne i srednje minimalne koncentracije trastuzumaba u serumu razlikuju unutar i između studija, ali istovremena primena paklitaksela nema jasan efekat na farmakokinetiku trastuzumaba. Poređenje farmakokinetičkih podataka trastuzumaba iz studije M77004, u kojem su žene sa HER2-pozitivnim metastatskim karcinomom dojke bile istovremeno lečene trastuzumabom, paklitakselom i doksorubicinom, sa farmakokinetičkim podacima trastuzumaba iz studija u kojima se trastuzumab primenjivao kao monoterapija (H0649g) ili u kombinaciji sa antraciklinom plus ciklofosfamidom ili paklitakselom (studija H0648g), ukazalo je na to da doksorubicin i paklitaksel nemaju uticaj na farmakokinetiku trastuzumaba.

Farmakokinetički podaci iz studije H4613g/GO01305 ukazali su na to da karboplatin ne utiče na farmakokinetiku trastuzumaba.

Istovremena primena anastrozola ne ukazuje na promenu farmakokinetike trastuzumaba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija

Ženama u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije lekom Trazimera i najmanje 7 meseci nakon završetka lečenja (videti odeljak 5.2).

Trudnoća

Reproduktivne studije su sprovedene na makaki majmunima u dozama koje su bile do 25 puta veće od nedeljne humane doze održavanja od 2 mg/kg intravenske formulacije trastuzumaba i nisu otkrila dokaze oslabljene plodnosti, niti oštećenja fetusa. Posmatran je transfer trastuzumaba kroz placentu tokom ranog (20–50 dana gestacije) i poznog (120–150 dana gestacije) razvoja fetusa. Nije poznato da li trastuzumab može da utiče na reproduktivni kapacitet. S obzirom na to da se na osnovu reproduktivnih studija sprovedenih na životinjama ne može uvek predvideti odgovor kod ljudi, primenu trastuzumaba u trudnoći treba izbegavati, osim ako je moguća korist za majku veća od potencijalnog rizika za fetus.

U periodu nakon stavljanja leka u promet, kod trudnica koje su dobijale trastuzumab prijavljeni su slučajevi poremećaja rasta i/ili funkcije bubrega fetusa povezani sa oligohidramnionom, od kojih su neki bili praćeni plućnom hipoplazijom fetusa sa smrtnim ishodom. Žene koje zatrudne, treba obavestiti o mogućem oštećenju ploda. Ako se trudnica leči trastuzumabom ili ako pacijentkinja zatrudni tokom lečenja trastuzumabom ili u periodu od 7 meseci nakon poslednje doze trastuzumaba, poželjno je da je pažljivo prati multidisciplinarni tim.

Dojenje

Studija sprovedena na ženama makaki majmuna, koje su od 120. do 150. dana graviditeta primale doze intravenske formulacije trastuzumaba 25 puta veće od nedeljne doze održavanja kod ljudi od 2 mg/kg, pokazala je da se trastuzumab izlučuje u mleko nakon porođaja. Izoženost trastuzumabu *in utero* i prisustvo trastuzumaba u serumu odojčeta majmuna nije bilo povezano ni sa kakvim

neželjenim dejstvima na rast i razvoj od rođenja do uzrasta od mesec dana. Nije poznato da li se trastuzumab izlučuje u humano mleko. Budući da se humani IgG1 izlučuje u humano mleko, a potencijalna šteta za odojče nije utvrđena, žene ne bi trebalo da doje tokom terapije lekom Trazimera i još 7 meseci po primanju poslednje doze.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju na plodnost.

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Trazimera ima manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8). Tokom lečenja lekom Trazimera mogu se javiti vrtoglavica i somnolencija (videti odeljak 4.8). Pacijentima koji imaju reakcije na infuziju (videti odeljak 4.4) treba savetovati da ne upravljaju vozilima i ne rukuju mašinama dok se simptomi ne povuku.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Među najozbiljnijim i/ili najčešćim neželjenim reakcijama prijavljenim kod upotrebe trastuzumaba (intravenskih i supkutanih formulacija) jesu poremećena funkcija srca, reakcije na infuziju, hematotoksičnost (posebno neutropenija), infekcije i neželjene reakcije povezane sa plućima.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U ovom odeljku, korišćene su sledeće kategorije učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$), često (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), retko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), veoma retko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može biti procenjeno na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane po opadajućoj ozbiljnosti.

Podaci predstavljeni u Tabeli 1 pokazuju neželjene reakcije koje su prijavljene u vezi sa intravenskom primenom leka trastuzumab kao monoterapije ili u kombinaciji sa hemioterapijom u pivotalnim kliničkim ispitivanjima i u periodu nakon stavljanja leka u promet.

Navedeni termini se nalaze u tabeli jer su zasnovani na najvišem procentu koji je uočen u pivotalnim kliničkim ispitivanjima. Pored toga, u Tabeli 1 navedeni su termini prijavljeni u periodu nakon stavljanja leka u promet.

Tabela 1 Neželjena dejstva prijavljena prilikom primene intravenske formulacije leka trastuzumab kao monoterapije ili u kombinaciji sa hemioterapijom u pivotalnim kliničkim ispitivanjima (N = 8386) i nakon stavljanja leka u promet

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
Infekcije i infestacije	Infekcija	Veoma često
	Nazofaringitis	Veoma često
	Neutropenijska sepsa	Često
	Cistitis	Često
	Grip	Često
	Sinuzitis	Često
	Infekcija kože	Često
	Rinitis	Često
	Infekcija gornjeg respiratornog trakta	Često
	Infekcija urinarnog trakta	Često
	Faringitis	Često
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste)	Progresija maligne neoplazme	Nepoznato
	Progresija neoplazme	Nepoznato

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
i polipe)		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Febrilna neutropenija	Veoma često
	Anemija	Veoma često
	Neutropenija	Veoma često
	Smanjenje broja belih krvnih zrnaca/leukopenija	Veoma često
	Trombocitopenija	Veoma često
	Hipoprotrombinemija	Nepoznato
	Imunska trombocitopenija	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	Često
	⁺ Anafilaktička reakcija	Retko
	⁺ Anafilaktički šok	Retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	Smanjenje/gubitak telesne mase	Veoma često
	Anoreksija	Veoma često
	Sindrom lize tumora	Nepoznato
	Hiperkalemija	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Veoma često
	Anksioznost	Često
	Depresija	Često
Poremećaji nervnog sistema	¹ Tremor	Veoma često
	Vrtoglavica	Veoma često
	Glavobolja	Veoma često
	Parestezija	Veoma često
	Disgeuzija	Veoma često
	Periferna neuropatija	Često
	Hipertonija	Često
	Somnolencija	Često
Poremećaji oka	Konjunktivitis	Veoma često
	Pojačano lučenje suza	Veoma često
	Suve oči	Često
	Edem papile očnog živca	Nepoznato
	Retinalno krvarenje	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Gluvoća	Povremeno
Kardiološki poremećaji	¹ Snižen krvni pritisak	Veoma često
	¹ Povišen krvni pritisak	Veoma često
	¹ Nepravilni otkucaji srca	Veoma često
	¹ Treperenje srca	Veoma često
	Smanjena ejakciona frakcija*	Veoma često
	⁺ Srčana insuficijencija (kongestivna)	Često
	⁺ ¹ Supraventrikularna tahiaritmija	Često
	Kardiomiopatija	Često
	¹ Palpitacije	Često
	Perikardijalni izliv	Povremeno
	Kardiogeni šok	Nepoznato
	Galopni ritam	Nepoznato
Vaskularni poremećaji	Naleti vrućine	Veoma često
	⁺ ¹ Hipotenzija	Često
	Vazodilatacija	Često

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
	⁺ Dispneja	Veoma često
	Kašalj	Veoma često
	Epistaksa	Veoma često
	Rinoreja	Veoma često
	⁺ Pneumonija	Često
	Astma	Često
	Poremećaj funkcije pluća	Često
	⁺ Pleuralni izliv	Često
	⁺¹ Zviždanje u grudima	Povremeno
	Pneumonitis	Povremeno
	⁺ Plućna fibroza	Nepoznato
	⁺ Respiratorni distres	Nepoznato
	⁺ Respiratorna insuficijencija	Nepoznato
	⁺ Plućni infiltrati	Nepoznato
	⁺ Akutni plućni edem	Nepoznato
	⁺ Akutni respiratorni distres sindrom	Nepoznato
	⁺ Bronhospazam	Nepoznato
	⁺ Hipoksija	Nepoznato
	⁺ Smanjena zasićenost kiseonikom	Nepoznato
	Laringealni edem	Nepoznato
	Ortopneja	Nepoznato
	Edem pluća	Nepoznato
	Intersticijalna bolest pluća	Nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Veoma često
	Povraćanje	Veoma često
	Mučnina	Veoma često
	¹ Oćicanje usana	Veoma često
	Bol u stomaku	Veoma često
	Dispepsija	Veoma često
	Konstipacija	Veoma često
	Stomatitis	Veoma često
	Hemoroidi	Često
	Suva usta	Često
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatocelularno oštećenje	Često
	Hepatitis	Često
	Osetljivost jetre na dodir	Često
	Žutica	Retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Eritem	Veoma često
	Osip	Veoma često
	¹ Otečeno lice	Veoma često
	Alopecija	Veoma često
	Poremećaj noktiju	Veoma često
	Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije	Veoma često
	Akne	Često
	Suva koža	Često
	Ekhimoza	Često
	Hiperhidroza	Često
	Makulopapularni osip	Često
	Pruritus	Često
	Onihoklaza	Često
	Dermatitis	Često
	Urtikarija	Povremeno
	Angioedem	Nepoznato

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija	Veoma često
	¹ Napetost mišića	Veoma često
	Mijalgija	Veoma često
	Artritis	Često
	Bol u leđima	Često
	Bol u kostima	Često
	Grčevi u mišićima	Često
	Bol u vratu	Često
	Bol u ekstremitetima	Često
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Poremećaj funkcije bubrega	Često
	Membranski glomerulonefritis	Nepoznato
	Glomerulonefropatija	Nepoznato
	Bubrežna insuficijencija	Nepoznato
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja	Oligohidramnion	Nepoznato
	Bubrežna hipoplazija	Nepoznato
	Plućna hipoplazija	Nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Zapaljenje dojke/mastitis	Često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija	Veoma često
	Bol u grudima	Veoma često
	Jeza	Veoma često
	Zamor	Veoma često
	Simptomi nalik gripu	Veoma često
	Reakcije povezane sa infuzijom	Veoma često
	Bol	Veoma često
	Pireksija	Veoma često
	Zapaljenje sluzokože	Veoma često
	Periferni edem	Veoma često
	Slabost	Često
	Edem	Često
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Kontuzija	Često

⁺ Označava prijavljene neželjene reakcije koje su bile povezane sa smrtnim ishodom.

¹ Označava prijavljene neželjene reakcije koje su uglavnom bile povezane sa infuzijom. Specifični procenti koji se odnose na njih nisu dostupni.

* Primećeno u kombinovanoj terapiji nakon antraciklina i u kombinaciji sa taksanima

Opis određenih neželjenih reakcija

Poremećaj funkcije srca

Kongestivna srčana insuficijencija (klase II–IV prema NYHA) česta je neželjena reakcija povezana sa primenom trastuzumaba i povezana je sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4). Kod pacijenata lečenih trastuzumabom primećeni su znakovi i simptomi poremećaja funkcije srca, poput dispneje, ortopneje, pojačanog kašlja, plućnog edema, trećeg srčanog tona (S3 galop) ili smanjene ejeckione frakcije komore (videti odeljak 4.4).

U 3 pivotalna klinička ispitivanja sa adjuvantnom primenom trastuzumaba u kombinaciji sa hemioterapijom, incidenca poremećaja funkcije srca gradusa 3/4 (posebno simptomatska kongestivna srčana insuficijencija) bila je slična kod pacijenata koji su primali samo hemioterapiju (tj. nisu primali trastuzumab), kao i kod pacijenata koji su primali trastuzumab nakon taksana (0,3–0,4%). Stopa ovih neželjenih reakcija je bila najviša kod pacijenata koji su primali trastuzumab istovremeno sa taksanom (2,0%). U sklopu neoadjuvantne terapije, ograničeno je iskustvo sa istovremenom primenom trastuzumaba i malih doza antraciklina (videti odeljak 4.4).

Kada se trastuzumab primenjivao nakon završetka adjuvantne hemioterapije, srčana insuficijencija klase III–IV prema NYHA primećena je kod 0,6% pacijenata iz grupe lečene godinu dana, nakon medijane praćenja od 12 meseci. U studiji BO16348, nakon medijane praćenja od 8 godina, incidenca teške kongestivne srčane insuficijencije (klase III i IV prema NYHA) u grupi sa jednogodišnjom terapijom trastuzumabom iznosila je 0,8%, dok je stopa blage simptomatske i asimptomatske disfunkcije leve komore iznosila 4,6%.

Reverzibilnost teške kongestivne srčane insuficijencije (definisana kao niz od najmanje dve uzastopne LVEF vrednosti $\geq 50\%$ nakon događaja) bila je primećena kod 71,4% pacijenata lečenih trastuzumabom. Reverzibilnost blage simptomatske i asimptomatske disfunkcije leve komore ustanovljena je kod 79,5% pacijenata. Približno 17% događaja povezanih sa poremećajem funkcije srca nastupilo je nakon završetka lečenja trastuzumabom.

U pivotalnim ispitivanjima primene intravenske formulacije trastuzumaba u lečenju metastatske bolesti, incidenca poremećaja funkcije srca kretala se između 9% i 12% kod primene u kombinaciji sa paklitakselom, u poređenju sa 1% – 4% kod primene samog paklitaksela. U primeni monoterapije, stopa je iznosila 6% – 9%. Najviša stopa poremećaja funkcije srca zabeležena je kod pacijenata koji su primali trastuzumab istovremeno sa antraciklinom/ciklofosamidom (27%), što je značajno više nego kod primene samo antraciklina/ciklofosamida (7% – 10%). U kasnijem ispitivanju u kom se prospektivno pratila srčana funkcija, incidenca simptomatske kongestivne srčane insuficijencije bila je 2,2% kod pacijenata koji su primali trastuzumab i docetaksel, u poređenju sa 0% kod pacijenata koji su primali samo docetaksel. Kod većine pacijenata (79%) kod kojih je u tim ispitivanjima došlo do poremećaja funkcije srca došlo je do poboljšanja nakon što su primili standardnu terapiju za kongestivnu srčanu insuficijenciju.

Reakcije na infuziju, reakcije slične alergijama i preosetljivost

Procenjeno je da će približno 40% pacijenata koji se leče trastuzumabom imati neki oblik reakcije na infuziju. Međutim, većina reakcija povezanih sa infuzijom blagog je do umerenog intenziteta (NCI-CTC gradacijski sistem) i one se obično javljaju na početku lečenja, tj. u toku prve, druge ili treće infuzije i ređe u narednim infuzijama. Reakcije obuhvataju jezu, groznicu, dispneju, hipotenziju, zviždanje u grudima, bronhospazam, tahikardiju, smanjenu zasićenost kiseonikom, respiratorni distres, osip, mučninu, povraćanje i glavobolju (videti odeljak 4.4). Stopa pojave reakcija povezanih sa infuzijom, uključujući sve stepene ovih reakcija, razlikovala se od ispitivanja do ispitivanja u zavisnosti od indikacije, metodologije prikupljanja podataka i od toga da li se trastuzumab primenjivao u kombinaciji sa hemioterapijom ili kao monoterapija.

Ozbiljne anafilaktičke reakcije koje zahtevaju hitnu dodatnu intervenciju uglavnom mogu da se jave u toku prve ili druge infuzije trastuzumaba (videti odeljak 4.4) i povezane su sa smrtnim ishodom.

U izolovanim slučajevima primećene su anafilaktoidne reakcije.

Hematotoksičnost

Febrilna neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija i neutropenija javile su se veoma često. Učestalost hipoprotrombinemije nije poznata. Rizik od pojave neutropenije može neznatno da bude veći kada se trastuzumab primenjuje s docetakselom nakon terapije antraciklinima.

Plućni događaji

Ozbiljne plućne neželjene reakcije su se pojavile u vezi sa primenom trastuzumaba i povezane su sa smrtnim ishodom. Ovo obuhvata, između ostalog, plućne infiltrate, sindrom akutnog respiratornog distresa, pneumoniju, pneumonitis, pleuralni izliv, respiratorni distres, akutni plućni edem i respiratornu insuficijenciju (videti odeljak 4.4).

Detalji mera za smanjenje rizika u skladu sa EU Planom upravljanja rizikom navedeni su u odeljku Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka (odeljak 4.4).

Imunogenost

U sklopu studije neoadjuvantnog-adjuvantnog lečenja ranog karcinoma dojke (BO22227), nakon medijane praćenja od više od 70 meseci, kod 10,1% (30/296) pacijenata lečenih trastuzumabom za intravensku primenu razvila su se antitela na trastuzumab. Neutralizujuća antitela na trastuzumab pronađena su u uzorcima prikupljenim nakon početka ispitivanja kod 2 od 30 pacijenata u grupi lečenoj trastuzumabom za intravensku primenu.

Klinički značaj ovih antitela nije poznat. Prisustvo antitela na trastuzumab nije uticalo na farmakokinetiku, efikasnost (određenu potpunim patološkim odgovorom [engl. *pathological Complete Response*, pCR] i preživljavanjem bez događaja [engl. *event-free survival*, EFS]) niti na bezbednost određenu na osnovu pojave reakcija povezanih sa primenom (engl. *administration related reaction*, ARR) trastuzumaba za intravensku primenu.

Nema dostupnih podataka o imunogenosti trastuzumaba kod karcinoma želuca.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Nema iskustva sa predoziranjem u kliničkim ispitivanjima na ljudima. Nisu primenjivane pojedinačne doze trastuzumaba veće od 10 mg/kg u kliničkim ispitivanjima; doza održavanja od 10 mg/kg na svake 3 nedelje nakon udarne doze od 8 mg/kg ispitivana je u kliničkom ispitivanju kod pacijenata sa metastatskim karcinomom želuca. Doze do ove vrednosti pacijenti su dobro podnosili.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, monoklonska antitela i konjugati antitela

ATC šifra: L01FD01

Lek Trazimera je biološki sličan lek (tzv. biosimilar). Detaljnije informacije su dostupne na internet stranici Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije <https://www.alims.gov.rs>

Trastuzumab je rekombinantno humanizovano IgG1 monoklonsko antitelo usmereno na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2). Prekomerna ekspresija HER2 zabeležena je kod 20% do 30% primarnih karcinoma dojke. Studije određivanja stepena HER2-pozitivnosti kod karcinoma želuca (engl. *gastric cancer*, GC) primenom imunohistohemijских metoda (engl. *Immunohistochemistry*, IHC) i fluorescentne *in situ* hibridizacije (engl. *fluorescence in situ hybridization*, FISH) ili hromogene *in situ* hibridizacije (engl. *chromogenic in situ hybridization*, CISH) pokazala su da postoji široka varijabilnost HER2-pozitivnosti u opsegu od 6,8% do 34,0% za

IHC i 7,1% do 42,6% za FISH. Studije pokazuju da pacijenti sa karcinomom dojke čiji tumori pokazuju prekomernu ekspresiju HER2 imaju kraće vreme preživljavanja bez progresije bolesti u poređenju sa pacijentima čiji tumori ne pokazuju prekomernu ekspresiju HER2. Ekstraćelijski domen ovog receptora (ECD, p105) može da pređe u krvotok i da se meri u uzorcima seruma.

Mehanizam dejstva

Trastuzumab se vezuje sa visokim afinitetom i specifičnošću za subdomen IV, jukstamembranski region vanćelijskog domena HER2. Vezivanje trastuzumaba za HER2 inhibira ligand-nezavisnu HER2 signalizaciju i sprečava proteolitičko cepanje svog ekstraćelijskog domena, što je mehanizam aktivacije HER2 receptora. Kao rezultat, pokazano je da trastuzumab i u *in vitro* testovima i kod životinja inhibira proliferaciju humanih tumorskih ćelija koje imaju prekomernu ekspresiju HER2. Pored toga, trastuzumab je snažan posrednik ćelijske citotoksičnosti zavisne od antitela (engl. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). *In vitro*, pokazano je da trastuzumabom posredovana ADCC pre svega deluje na karcinomske ćelije koje pokazuju prekomernu ekspresiju HER2 u poređenju sa karcinomskim ćelijama koje ne pokazuju prekomernu ekspresiju HER2.

Detekcija prekomerne ekspresije HER2 ili genske amplifikacije HER2

Detekcija prekomerne ekspresije HER2 ili genske amplifikacije HER2 kod karcinoma dojke

Trastuzumab treba koristiti samo kod pacijenata čiji tumori imaju povećanu ekspresiju HER2 ili gensku amplifikaciju HER2 utvrđene preciznom i validiranom metodom određivanja. Prekomerna ekspresija HER2 detektuje se pomoću imunohistohemijske procene (IHC) određivanja fiksiranih tumorskih blokova (videti odeljak 4.4). Genska amplifikacija HER2 treba da se detektuje pomoću fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH) ili hromogene *in situ* hibridizacije (CISH) fiksiranih tumorskih blokova. Pacijenti ispunjavaju uslove za primenu terapije lekom Trazimera ako pokazuju snažnu prekomernu ekspresiju HER2, što se opisuje kao skor 3+ po IHC proceni ili pozitivan FISH ili CISH rezultat.

Da bi se obezbedili tačni i ponovljivi rezultati, testiranje se mora obaviti u specijalizovanoj laboratoriji koja može da obezbedi validaciju procedura testiranja.

Predlaže se sledeći sistem bodovanja za procenu IHC intenziteta prebojenosti prikazan u Tabeli 2:

Tabela 2 Preporučeni sistem bodovanja za procenu IHC intenziteta prebojenosti kod karcinoma dojke

Rezultat	Intenzitet prebojenosti	Procena prekomerne ekspresije HER2
0	Nikakva prebojenost nije primećena ili se prebojenost membrane uočava kod < 10% tumorskih ćelija	Negativno
1+	Bleda/jedva primetna prebojenost membrane uočava se kod > 10% tumorskih ćelija. Prebojeni su samo delovi ćelijske membrane.	Negativno
2+	Blaga do umerena prebojenost cele membrane uočava se kod > 10% tumorskih ćelija.	Nepouzdan rezultat
3+	Jaka prebojenost cele membrane uočava se kod > 10% tumorskih ćelija.	Pozitivno

Uopšteno govoreći, FISH se smatra pozitivnim ako odnos broja HER2 genskih kopija po tumorskoj ćeliji i broja kopija hromozoma 17 iznosi najmanje 2 ili ako ima više od 4 kopije HER2 gena po tumorskoj ćeliji u slučaju da se ne koristi kontrola hromozoma 17.

Uopšteno govoreći, CISH se smatra pozitivnim ako ima više od 5 kopija HER2 gena po jedru u više od 50% tumorskih ćelija.

Za detaljna uputstva o tome kako se rade ovi testovi i kako se tumače, pročitajte uputstva za korišćenje validiranih FISH i CISH testova. Primenljive su i zvanične preporuke za HER2 testiranje.

Za svaku drugu metodu koja se može koristiti za procenu ekspresije HER2 proteina ili gena, analize se smeju raditi samo u laboratorijama koje obezbeđuju odgovarajuće najsavremenije izvođenje validiranih metoda. Takve metode moraju biti nedvosmisleno precizne i dovoljno tačne da se pokaže prekomerna ekspresija HER2 i moraju biti u stanju da naprave razliku između umerene (što odgovara 2+) i jake (što odgovara 3+) prekomerne ekspresije HER2.

Detekcija prekomerne ekspresije HER2 ili genske amplifikacije HER2 kod karcinoma želuca

Za detekciju prekomerne ekspresije HER2 ili genske amplifikacije HER2 treba koristiti samo precizne i validirane metode određivanja. IHC se preporučuje kao prvi modalitet testiranja, a u slučajevima gde je takođe potreban status genske amplifikacije HER2, primenjuje se ili srebrom pojačana *in situ* hibridizacija (engl. *silver-enhanced in situ hybridization*, SISH) ili FISH tehnika. Međutim, SISH tehnologija se preporučuje jer omogućava paralelnu procenu histologije i morfologije tumora. Da bi se obezbedili validacija procedura testiranja i dobijanje tačnih i ponovljivih rezultata, testiranje HER2 mora se sprovoditi u laboratoriji sa osobljem koje je prošlo obuku. Kompletно uputstvo o izvođenju testa i interpretaciji rezultata treba uzeti iz uputstva koje se dobija uz testove za HER2.

U studiji ToGA (BO18255), pacijenti čiji su tumori bili ili IHC3+ ili FISH pozitivni definisani su kao HER2-pozitivni i stoga su uključivani u studiju. Rezultati kliničke studije pokazali su da su pozitivni efekti lečenja ograničeni samo na pacijente sa najvišim nivoom prekomerne ekspresije HER2 proteina, što se definiše kao 3+ skor za IHC ili 2+ skor za IHC i pozitivan FISH rezultat.

U studiji u kojoj su poređene metode (studija D008548) uočen je visok stepen saglasnosti (> 95%) za SISH i FISH tehnike detekcije genske amplifikacije HER2 kod pacijenata sa karcinomom želuca.

Prekomernu ekspresiju HER2 treba detektovati pomoću imunohistohemijske procene (IHC) fiksiranih tumorskih blokova; gensku amplifikaciju HER2 treba detektovati pomoću *in situ* hibridizacije primenom ili SISH ili FISH metoda na fiksirane tumorske blokove.

Predlaže se sledeći sistem bodovanja za procenu IHC intenziteta prebojenosti prikazan u Tabeli 3:

Tabela 3 Preporučeni sistem bodovanja za procenu IHC intenziteta prebojenosti kod karcinoma želuca

Rezultat	Hirurški uzorak – intenzitet prebojenosti	Uzorak biopsije – intenzitet prebojenosti	Procena prekomerne ekspresije HER2
0	Nema reakcije ili ima membranske reakcije kod < 10% tumorskih ćelija	Nema reakcije ili nema membranske reakcije ni u jednoj tumorskoj ćeliji	Negativno
1+	Bleda/jedva primetna membranska reakcija kod ≥ 10% tumorskih ćelija; ćelije su reaktivne samo u delu njihove membrane	Grupe tumorskih ćelija sa bledom/jedva primetnom membranskom reakcijom, nezavisno od procenta tumorskih ćelija koje su prebojene	Negativno
2+	Slaba do umerena kompletna, bazolateralna ili lateralna membranska reakcija kod ≥ 10% tumorskih ćelija	Grupe tumorskih ćelija sa slabom do umerenom kompletnom, bazolateralnom ili lateralnom membranskom reakcijom, nezavisno od procenta tumorskih ćelija koje su prebojene	Nepouzdan rezultat
3+	Jaka kompletna, bazolateralna ili lateralna membranska reakcija kod ≥ 10% tumorskih ćelija	Grupe tumorskih ćelija sa jakom kompletnom, bazolateralnom ili lateralnom membranskom reakcijom, nezavisno od procenta tumorskih ćelija koje su prebojene	Pozitivno

Generalno, SISH ili FISH smatraju se pozitivnim ako odnos broja HER2 genskih kopija po tumorskoj ćeliji i broja kopija hromozoma 17 iznosi najmanje 2.

Klinička efikasnost i bezbednost

Metastatski karcinom dojke

Trastuzumab je korišćen u kliničkim studijama kao monoterapija za pacijente sa metastatskim karcinomom dojke koji imaju tumore koji pokazuju prekomernu ekspresiju HER2 i koji nisu reagovali na jedan ili više hemioterapijskih režima korišćenih za metastatsku bolest (samo trastuzumab).

Trastuzumab je korišćen i u kombinaciji sa paklitakselom i docetakselom za lečenje pacijenata koji nisu primali terapiju za svoju metastatsku bolest. Pacijenti koji su prethodno primali adjuvantnu hemioterapiju na bazi antraciklina lečeni su paklitakselom (175 mg/m^2 putem infuzije tokom 3 sata) sa trastuzumabom ili bez trastuzumaba. U pivotalnim studijama docetaksela (100 mg/m^2 putem infuzije tokom 1 sat) sa trastuzumabom ili bez trastuzumaba, 60% pacijenata je prethodno primalo adjuvantnu terapiju na bazi antraciklina. Pacijenti su primali trastuzumab do progresije bolesti.

Efikasnost trastuzumaba u kombinaciji sa paklitakselom kod pacijenata koji nisu primili prethodnu adjuvantnu terapiju antraciklinima nije ispitivana. Međutim, trastuzumab i docetaksel bili su efikasni kod pacijenata, bilo da su prethodno primali adjuvantne antracikline ili ne.

Metoda testiranja za prekomernu ekspresiju HER2 koja se u pivotalnim kliničkim studijama koristila za izbor pacijenata koji se mogu podvrgnuti monoterapiji trastuzumabom i kombinaciji trastuzumaba i paklitaksela, zasnivala se na imunohistohemijskom bojenju HER2 u fiksiranom materijalu uzetom iz tumora dojke pomoću mišjih monoklonskih antitela CB11 i 4D5. Ova tkiva su fiksirana u formalinu ili Buenovom fiksativu. Ovi testovi u okviru kliničkih studija obavljani su u centralnoj laboratoriji primenom skale od 0 do 3+. U ispitivanje su uključeni pacijenti čije prebojavanje je klasifikovano kao 2+ ili 3+, a isključeni su oni čije prebojavanje je klasifikovano kao 0 ili 1+. Više od 70% uključenih pacijenata imalo je prekomernu ekspresiju od 3+. Ovi podaci govore da su povoljna dejstva bila veća kod onih pacijenata koji su imali veći stepen prekomerne ekspresije HER2 (3+).

Glavna metoda testiranja koja je korišćena za utvrđivanje HER2 pozitivnosti u pivotalnim studijama docetaksela, sa trastuzumabom ili bez trastuzumaba, bila je imunohistohemija. Manji broj pacijenata testiran je pomoću fluorescentne *in-situ* hibridizacije (FISH). U ovoj studiji, 87% pacijenata imalo je oboljenje koje je bilo IHC3+, a 95% pacijenata koji su učestvovali imalo je oboljenje koje je bilo IHC3+ i/ili FISH-pozitivno.

Nedeljno doziranje kod metastatskog karcinoma dojke

Rezultati efikasnosti iz studija monoterapije i kombinovane terapije objedinjeni su u Tabeli 4:

Tabela 4 Rezultati efikasnosti iz studija monoterapije i kombinovane terapije

Parametar	Monoterapija	Kombinovana terapija			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab plus paklitaksel ² N = 68	Paklitaksel ² N = 77	Trastuzumab plus docetaksel ³ N = 92	Docetaksel ³ N = 94
Stopa odgovora (95% CI)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Medijana trajanja odgovora (u mesecima) (95% CI)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)

Parametar	Monoterapija	Kombinovana terapija			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab plus paklitaksel ² N = 68	Paklitaksel ² N = 77	Trastuzumab plus docetaksel ³ N = 92	Docetaksel ³ N = 94
Medijana vremena do progresije bolesti (u mesecima) (95% CI)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Medijana vremena preživljavanja (u mesecima) (95% CI)	16,4 (12,3-np)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

TTP = vreme do progresije (engl. *time to progression*); „np“ označava da ga nije bilo moguće proceniti ili još uvek nije dostignuto.

1. Studija H0649g: IHC3+ podgrupa pacijenata
2. Studija H0648g: IHC3+ podgrupa pacijenata
3. Studija M77001: Cela grupa za analizu (svi pacijenti predviđeni za lečenje), rezultati nakon 24 meseca

Kombinovana terapija trastuzumabom i anastrozolom

Trastuzumab je ispitivan u kombinaciji sa anastrozolom za prvu liniju terapije metastatskog karcinoma dojke kod postmenopauzalnih pacijentkinja sa prekomernom ekspresijom HER2, pozitivnih na hormonske receptore (tj. estrogenske receptore (ER) i/ili progesteronske receptore (PR)). Preživljavanje bez progresije bolesti dvostruko je produženo kod grupe pacijentkinja koje su primale trastuzumab plus anastrozol u poređenju sa onima koje su primale samo anastrozol (4,8 meseci u poređenju sa 2,4 meseca). Od ostalih parametara, poboljšanja pri primeni kombinovane terapije uočena su u ukupnoj stopi odgovora na lečenje (16,5% prema 6,7%), stepenu kliničke koristi (42,7% prema 27,9%), vremenu do progresije bolesti (4,8 meseci prema 2,4 meseca). Što se tiče vremena do odgovora i trajanja odgovora, nije zabeležena nikakva razlika između ovih grupa. Medijana ukupnog preživljavanja produžena je za 4,6 meseci kod pacijentkinja u grupi koja je primala kombinovanu terapiju. Ova razlika nije bila statistički značajna, međutim, više od polovine pacijentkinja u grupi koja je primala samo anastrozol prebačena je na režim koji je sadržao trastuzumab nakon progresije bolesti.

Tronedeljni režim doziranja kod metastatskog karcinoma dojke

U Tabeli 5 objedinjeni su rezultati efikasnosti iz nekomparativnih studija sa monoterapijom i sa kombinovanom terapijom:

Tabela 5 Rezultati efikasnosti iz nekomparativnih studija sa monoterapijom i sa kombinovanom terapijom

Parametar	Monoterapija		Kombinovana terapija	
	Trastuzumab ¹ N = 105	Trastuzumab ² N = 72	Trastuzumab plus paklitaksel ³ N = 32	Trastuzumab plus docetaksel ⁴ N = 110
Stopa odgovora (95% CI)	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Medijana trajanja odgovora (u mesecima) (raspon)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Medijana vremena do progresije bolesti (TTP) (u mesecima) (95% CI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-np)	13,6 (11-16)
Medijana vremena preživljavanja (u mesecima) (95% CI)	np	np	np	47,3 (32-np)

TTP = vreme do progresije; „np“ označava da ga nije bilo moguće proceniti ili još uvek nije dostignuto.

1. Studija WO16229: udarna doza 8 mg/kg, potom 6 mg/kg u tronedeljnom režimu
2. Studija MO16982: udarna doza 6 mg/kg nedeljno u toku 3 nedelje; potom 6 mg/kg u tronedeljnom režimu
3. Studija BO15935
4. Studija MO16419

Mesta progresije

Učestalost progresije u jetri bila je značajno smanjena kod pacijenata lečenih kombinacijom trastuzumaba i paklitaksela u poređenju sa monoterapijom paklitakselom (21,8% prema 45,7%; $p = 0,004$). Više pacijenata lečenih trastuzumabom i paklitakselom imalo je progresiju u centralnom nervnom sistemu od onih koji su primali samo paklitaksel (12,6% prema 6,5%; $p = 0,377$).

Rani karcinom dojke (adjuvantna terapija)

Rani karcinom dojke definiše se kao nemetastatski primarni invazivni karcinom dojke. U uslovima adjuvantne terapije, trastuzumab je ispitivan u 4 velike multicentrične randomizovane studije.

- Studija BO16348 osmišljena je da se uporedi jednogodišnja i dvogodišnja terapija trastuzumabom u intervalima od tri nedelje na pacijentima koji su imali HER2-pozitivni rani karcinom dojke nakon operacije, uvođenja hemioterapije i radioterapije (ako je primenljivo). Pored toga, napravljeno je poređenje dvogodišnjeg naspram jednogodišnjeg lečenja trastuzumabom. Pacijenti odabrani da primaju trastuzumab, dobijali su početnu udarnu dozu od 8 mg/kg, a zatim dozu od 6 mg/kg na svake tri nedelje tokom godinu dana ili tokom dve godine.
- Studije NSABP B-31 i NCCTG N9831 koja sadrže zajedničku analizu osmišljena su da istraže kliničku korist od primene kombinacije trastuzumaba i paklitaksela nakon AC hemioterapije, a ispitivanje NCCTG N9831 istraživalo je i dodavanje trastuzumaba nakon AC→P hemioterapije kod pacijenata sa HER2-pozitivnim ranim karcinomom dojke nakon operacije.
- Studija BCIRG 006 osmišljena je da ispita primenu kombinacije trastuzumaba i docetaksela nakon AC hemioterapije ili u kombinaciji sa docetakselom i karboplatinom kod pacijenata sa HER2-pozitivnim ranim karcinomom dojke nakon operacije.

Rani karcinom dojke je u studiji HERA bio ograničen na operabilni, primarni, invazivni adenokarcinom dojke, sa pozitivnim aksilarnim čvorovima ili negativnim aksilarnim čvorovima ako je tumor bio prečnika od najmanje 1 cm.

U zajedničkoj analizi studija NSABP B-31 i NCCTG N9831, rani karcinom dojke je bio ograničen na žene sa operabilnim karcinomom dojke u visokom riziku koji je definisan kao HER2-pozitivan i ima pozitivne aksilarne limfne čvorove ili je definisan kao HER2-pozitivan i ima negativne aksilarne limfne čvorove sa odlikama visokog rizika (veličina tumora >1 cm i ER-negativan ili veličina tumora >2 cm, bez obzira na hormonski status).

U studiji BCIRG 006, definisano je da se HER2-pozitivni EBC odnosi na pacijente sa pozitivnim limfnim čvorovima ili na pacijente sa negativnim čvorovima visokog rizika bez zahvaćenih limfnih čvorova (pN0) i sa najmanje jednim od sledećih faktora: tumor je veći od 2 cm, estrogenski receptor i progesteronski receptor su negativni, histološki i/ili nuklearni gradus je 2–3 ili je uzrast pacijenta < 35 godina.

Rezultati efikasnosti studije BO16348 nakon medijane praćenja od 12 meseci* i 8 godina** sažeto su prikazani u Tabeli 6:

Tabela 6 Rezultati efikasnosti iz studije BO16348

Parametar	Medijana praćenja od 12 meseci*		Medijana praćenja od 8 godina**	
	Opservacija N = 1693	Trastuzumab 1 godina N = 1693	Opservacija N = 1697***	Trastuzumab 1 godina N = 1702***
Preživljavanje bez bolesti				
– Broj pacijenata sa događajem	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
– Broj pacijenata bez događaja	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
P-vrednost u poređenju sa opservacijom	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio u poređenju sa opservacijom	0,54		0,76	
Preživljavanje bez recidiva				
– Broj pacijenata sa događajem	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
– Broj pacijenata bez događaja	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
P-vrednost u poređenju sa opservacijom	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio u poređenju sa opservacijom	0,51		0,73	
Preživljavanje bez udaljene bolesti				
– Broj pacijenata sa događajem	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
– Broj pacijenata bez događaja	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
P-vrednost u poređenju sa opservacijom	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio u poređenju sa opservacijom	0,50		0,76	
Ukupno preživljavanje (smrt)				
– Broj pacijenata sa događajem	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
– Broj pacijenata bez događaja	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
P-vrednost u poređenju sa opservacijom	0,24		0,0005	
Hazard ratio u poređenju sa opservacijom	0,75		0,76	

*Jedan od dva parametra praćenja, preživljavanje bez bolesti tokom jedne godine u poređenju sa opservacijom, dostigao je prethodno definisanu statističku graničnu vrednost

**Završna analiza (uključujući prelaz 52% pacijenata iz opservacione grupe na trastuzumab)

***Postoji neslaganje u ukupnoj veličini uzorka zbog malog broja pacijenata koji su randomizovani nakon završnog datuma za analizu medijane praćenja od 12 meseci

Rezultati efikasnosti iz privremene analize efikasnosti nadmašili su prethodno definisanu statističku graničnu vrednost protokola za poređenje grupe lečene trastuzumabom tokom jedne godine naspram opservacije. Nakon medijane praćenja od 12 meseci, odnos rizika (engl. *hazard ratio*, HR) za preživljavanje bez bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS) iznosio je 0,54 (95% CI 0,44; 0,67), što ukazuje na apsolutnu korist, a u smislu stope dvogodišnjeg preživljavanja bez bolesti, to je 7,6% procentnih poena u korist grupe koja je primala trastuzumab (85,8% prema 78,2%).

Završna analiza sprovedena nakon medijane praćenja od 8 godina ukazala je na smanjenje rizika od 24% u grupi lečenoj trastuzumabom godinu dana u poređenju sa grupom predviđenom samo za opservaciju (HR=0,76; 95% CI 0,67; 0,86). To ukazuje na apsolutnu korist u smislu 8-godišnjeg preživljavanja bez bolesti sa razlikom od 6,4% procentnih poena u korist grupe lečene trastuzumabom godinu dana.

U ovoj završnoj analizi, produžavanje lečenja trastuzumabom na dve godine nije pokazalo dodatnu korist u odnosu na jednogodišnje lečenje [HR za DFS u populaciji za analizu svih pacijenata predviđenih za lečenje (engl. *intent to treat*, ITT) tokom 2 godine naspram 1 godine = 0,99 (95% CI: 0,87; 1,13), p-vrednost = 0,90 i HR za OS (engl. *overall survival*, OS) = 0,98 (0,83; 1,15); p-vrednost = 0,78]. Stopa asimptomatske srčane disfunkcije bila je povećana u grupi lečenoj tokom 2 godine (8,1% prema 4,6% u grupi lečenoj tokom 1 godine). Barem jedno neželjeno dejstvo stepena 3

ili 4 pojavilo se kod više pacijenata u grupi lečenoj tokom 2 godine (20,4%) u poređenju sa grupom lečenom tokom 1 godine (16,3%).

U studijama NSABP B-31 i NCCTG N9831, trastuzumab je primenjivan u kombinaciji sa paklitakselom nakon AC hemioterapije.

Doksorubicin i ciklofosfamid su primenjivani istovremeno na sledeći način:

- doksorubicin u vidu intravenske bolus injekcije u dozi od 60 mg/m² na svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa.
- ciklofosfamid intravenski u dozi od 600 mg/m² tokom 30 minuta na svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa.

Paklitaksel u kombinaciji sa trastuzumabom primenjivan je na sledeći način:

- paklitaksel intravenski – 80 mg/m² kao kontinuirana intravenska infuzija svake nedelje tokom 12 nedelja.
- ili
- paklitaksel intravenski – 175 mg/m² kao kontinuirana intravenska infuzija na svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa (prvi dan svakog ciklusa).

Rezultati efikasnosti iz zajedničke analize studija NSABP B-31 i NCCTG 9831 u trenutku konačne analize preživljavanja bez bolesti (DFS)* sažeto su prikazani u Tabeli 7. Medijana trajanja praćenja je iznosila 1,8 godina za pacijente u grupi AC→P i 2,0 godine za pacijente u grupi AC→PH.

Tabela 7 Sažet prikaz rezultata efikasnosti iz zajedničke analize studija NSABP B-31 i NCCTG N9831 u trenutku konačne analize preživljavanja bez bolesti*

Parametar	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	<i>Hazard ratio</i> u odnosu na AC→P (95% CI) p-vrednost
Preživljavanje bez bolesti Broj pacijenata sa događajem (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001
Udaljeni recidiv Broj pacijenata sa događajem	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p < 0,0001
Smrt (OS događaj): Broj pacijenata sa događajem	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p = 0,014**

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

* Pri medijani trajanja praćenja od 1,8 godina za pacijente u grupi AC→P i 2,0 godine za pacijente u grupi AC→PH

** p-vrednost za OS nije premašila prethodno određenu statističku graničnu vrednost za poređenje AC→PH i AC→P

Kod primarnog parametra praćenja, DFS, dodavanje trastuzumaba hemioterapiji sa paklitakselom dovelo je do smanjenja rizika od ponovne pojave bolesti za 52%. *Hazard ratio* ukazuje na apsolutnu korist u smislu stope 3-godišnjeg preživljavanja bez bolesti koja se procenjuje na 11,8% procentnih poena (87,2% prema 75,4%) u korist grupe AC→PH (trastuzumab).

Prilikom ažuriranja informacija o bezbednosti nakon medijane praćenja od 3,5–3,8 godina, DFS analiza ponovo je potvrdila značaj ove koristi koja je pokazana i u definitivnoj analizi za DFS. I pored prelaska na trastuzumab u kontrolnoj grupi, dodavanje trastuzumaba hemioterapiji sa paklitakselom dovelo je do smanjenja rizika od ponovne pojave bolesti za 52%. Dodavanje trastuzumaba hemioterapiji sa paklitakselom dovelo je do smanjenja rizika od smrti za 37%.

Unapred planirana konačna analiza za OS iz zajedničke analize studija NSABP B-31 i NCCTG N9831 sprovedena je nakon 707 smrtnih slučajeva (medijana praćenja od 8,3 godine u grupi AC→PH). Lečenje AC→PH dovelo je do statistički značajnog poboljšanja OS u poređenju sa lečenjem AC→P hemioterapijom (stratifikovani HR = 0,64; 95% CI [0,55; 0,74]; log-rang p-vrednost <0,0001). Procenjena stopa preživljavanja nakon 8 godina iznosila je 86,9% u grupi lečenoj AC→PH hemioterapijom i 79,4% u grupi koja je primala AC→P hemioterapiju, što ukazuje na apsolutnu korist od 7,4% (95% CI 4,9%; 10,0%).

Konačni rezultati za OS iz zajedničke analize studija NSABP B-31 i NCCTG N9831 sažeto su prikazani u Tabeli 8 u nastavku:

Tabela 8 Finalna analiza ukupnog preživljavanja iz zajedničke analize studija NSABP B-31 i NCCTG N9831

Parametar	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	p-vrednost prema AC→P	Hazard ratio prema AC→P (95% CI)
Smrt (OS događaj): Broj pacijenata sa događajem (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

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

DFS analiza takođe je sprovedena prilikom konačne analize OS iz zajedničke analize studija NSABP B-31 i NCCTG N9831. Ažurirani rezultati analize DFS (*hazard ratio* = 0,61; 95% CI [0,54; 0,69]) pokazuju sličnu korist za DFS kao i konačna primarna analiza DFS uprkos prelasku 24,8% pacijenata iz grupe AC→P u grupu koja je primala trastuzumab. Nakon 8 godina, procenjena stopa preživljavanja bez bolesti iznosila je 77,2% (95% CI: 75,4; 79,1) u grupi AC→PH, što ukazuje na apsolutnu korist od 11,8% u poređenju sa grupom AC→P.

U studiji BCIRG 006, trastuzumab je primenjivan u kombinaciji sa docetakselom nakon AC hemioterapije (AC→DH) ili u kombinaciji sa docetakselom i karboplatinom (DCarbH).

Docetaksel je primenjivan na sledeći način:

- docetaksel intravenski – 100 mg/m² kao intravenska infuzija u trajanju od sat vremena na svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa (drugi dan prvog ciklusa docetaksela, a zatim prvi dan svakog narednog ciklusa)
- ili
- docetaksel intravenski – 75 mg/m² kao intravenska infuzija u trajanju od sat vremena na svake 3 nedelje tokom 6 ciklusa (drugi dan prvog ciklusa, a zatim prvi dan svakog narednog ciklusa)

nakon čega je sledio:

- karboplatin – pri ciljnom AUC (engl. *area under the curve* - površina ispod krive) od 6 mg/ml/min primenjen kao intravenska infuzija u trajanju 30-60 minuta na svake 3 nedelje tokom ukupno šest ciklusa

Trastuzumab je primenjivan jednom nedeljno sa hemioterapijom, a zatim jednom na 3 nedelje tokom ukupno 52 nedelje.

Rezultati efikasnosti iz studije BCIRG 006 sažeto su prikazani u Tabelama 9 i 10. Medijana praćenja je iznosila 2,9 godina u grupi AC→D i 3,0 godine u grupama AC→DH i DCarbH.

Tabela 9 Pregled analize efikasnosti iz studije BCIRG 006, AC→D prema AC→DH

Parametar	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	<i>Hazard ratio</i> u odnosu na AC→D (95% CI) p-vrednost
Preživljavanje bez bolesti Broj pacijenata sa događajem	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Udaljeni recidiv Broj pacijenata sa događajem	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Smrt (OS događaj) Broj pacijenata sa događajem	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

AC→D = doksorubicin plus ciklofosamid, a nakon toga docetaksel; AC→DH = doksorubicin plus ciklofosamid, a nakon toga docetaksel plus trastuzumab; CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

Tabela 10 Pregled analize efikasnosti iz studije BCIRG 006, AC→D prema DCarbH

Parametar	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	<i>Hazard ratio</i> u odnosu na AC→D (95% CI)
Preživljavanje bez bolesti Broj pacijenata sa događajem	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Udaljeni recidiv Broj pacijenata sa događajem	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Smrt (OS događaj) Broj pacijenata sa događajem	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

AC→D = doksorubicin plus ciklofosamid, a nakon toga docetaksel; DCarbH: docetaksel, karboplatin i trastuzumab; CI = interval pouzdanosti

U studiji BCIRG 006 kod primarnog parametra praćenja, DFS, *hazard ratio* ukazuje na apsolutnu korist u smislu stope trogodišnjeg preživljavanja bez bolesti od 5,8 procentnih poena (86,7% u poređenju sa 80,9%) u korist grupe AC→DH (trastuzumab) i od 4,6 procentnih poena (85,5% u poređenju sa 80,9%) u korist grupe DCarbH (trastuzumab) u poređenju sa grupom AC→D.

U studiji BCIRG 006, 213 od 1075 pacijenata u grupi DCarbH (TCH), 221 od 1074 pacijenta u grupi AC→DH (AC→TH) i 217 od 1073 pacijenta u grupi AC→D (AC→T) imalo je opšte telesno stanje prema skali Karnofskog ≤ 90 (bilo 80 ili 90). U ovoj podgrupi pacijenata nije primećena korist u smislu preživljavanja bez bolesti (*hazard ratio* = 1,16; 95% CI [0,73; 1,83] za DCarbH (TCH) prema AC→D (AC→T) grupom; *hazard ratio* = 0,97; 95% CI [0,60; 1,55] za grupu AC→DH (AC→TH) prema AC→D).

Pored toga, izvedena je naknadna (post-hoc) eksplorativna analiza skupova podataka iz objedinjene analize kliničkih studija NSABP B-31/NCCTG N9831* i BCIRG006 koja kombinuje DFS događaje i simptomatske kardiološke događaje i ovi rezultati su sažeto prikazani u Tabeli 11:

Tabela 11 Rezultati *post-hoc* eksplorativne analize rezultata iz objedinjene analize kliničkih studija NSABP B-31/NCCTG N9831* i BCIRG006 koja kombinuje DFS događaje i simptomatske kardiološke događaje

	AC→PH (prema AC→P) (NSABP B-31 i NCCTG N9831)*	AC→DH (prema AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (prema AC→D) (BCIRG 006)
Primarna analiza efikasnosti <i>Hazard ratio</i> za DFS (95% CI) 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 efikasnosti tokom dugoročnog praćenja** <i>Hazard ratio</i> za DFS (95% CI) p-vrednost	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
<i>Post-hoc</i> eksplorativna analiza s DFS događajima i simptomatskim kardiološkim događajima Dugoročno praćenje** <i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doksorubicin; C: ciklofosfamid; P: paklitaksel; D: docetaksel; Carb: karboplatin; H: trastuzumab

CI = interval pouzdanosti

*U trenutku konačne analize DFS-a. Medijana praćenja iznosila je 1,8 godina u grupi AC→P i 2,0 godina u grupi AC→PH

**Medijana trajanja dugoročnog praćenja za kliničke studije obuhvaćena objedinjenom analizom iznosila je 8,3 godine (raspon: od 0,1 do 12,1) u grupi AC→PH i 7,9 godina (raspon: od 0,0 do 12,2) u grupi AC→P; medijana trajanja dugoročnog praćenja za studiju BCIRG 006 iznosila je 10,3 godine i u grupi AC→D (raspon: od 0,0 do 12,6) i grupi DCarbH (raspon: od 0,0 do 13,1), dok je u grupi AC→DH iznosila 10,4 godine (raspon: od 0,0 do 12,7)

Rani karcinom dojke (neoadjuvantno-adjuvantna terapija)

Za sada nema dostupnih rezultata koji porede efikasnost trastuzumaba primenjenog sa hemioterapijom u adjuvantnom lečenju sa efikasnošću leka primenjenog u neoadjuvantno-adjuvantnom lečenju.

U neoadjuvantno-adjuvantnom lečenju, multicentrična, randomizovana studija MO16432 osmišljena je da ispita kliničku efikasnost istovremene primene trastuzumaba sa neoadjuvantnom hemioterapijom, uključujući antracikline i taksane, nakon čega sledi primena adjuvantnog trastuzumaba, do ukupnog trajanja terapije od godinu dana. Studija je uključivala pacijente sa novodijagnostikovanim lokalno uznapredovalim (stadijum III) ili inflamatornim ranim karcinomom dojke. Pacijenti sa HER2+ tumorima randomizovani su tako da primaju bilo neoadjuvantnu hemioterapiju istovremeno sa neoadjuvantno-adjuvantnim trastuzumabom ili samo neoadjuvantnu hemioterapiju.

U studiji MO16432, primenjivan je trastuzumab (udarna doza od 8 mg/kg, nakon čega je primenjivana doza održavanja od 6 mg/kg na svake 3 nedelje) istovremeno sa 10 ciklusa neoadjuvantne hemioterapije, i to:

- doksorubicin od 60 mg/m² i paklitaksel od 150 mg/m² na svake 3 nedelje tokom 3 ciklusa,

nakon čega je sledio

- paklitaksel od 175 mg/m² na svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa,

nakon čega je sledio

- CMF (ciklofosfamid, metotreksat i 5-fluorouracil) prvog i osmog dana svake 4. nedelje tokom 3 ciklusa

nakon čega su posle hirurškog zahvata sledili

- dodatni ciklusi adjuvantnog trastuzumaba (da se završi godinu dana lečenja)

Rezultati efikasnosti iz studije MO16432 sažeto su prikazani u Tabeli 12. Medijana trajanja praćenja u grupi koja je primala trastuzumab iznosila je 3,8 godina.

Tabela 12 Rezultati efikasnosti iz studije MO16432

Parametar	Hemioterapija + trastuzumab (n = 115)	Samo hemioterapija (n = 116)	
Preživljavanje bez događaja Broj pacijenata sa događajem	46	59	<i>Hazard ratio</i> (95% CI) 0,65 (0,44; 0,96) p = 0,0275
Ukupni patološki kompletan odgovor (95% CI)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p = 0,0014
Ukupno preživljavanje Broj pacijenata sa događajem	22	33	<i>Hazard ratio</i> (95% CI) 0,59 (0,35; 1,02) p = 0,0555

* definisan kao odsustvo invazivnog karcinoma u dojci i u aksilarnim čvorovima

Apsolutna korist od 13% u korist grupe koja je primala trastuzumab procenjena je u smislu trogodišnje stope preživljavanja bez događaja (65% prema 52%).

Metastatski karcinom želuca

Trastuzumab je ispitivan u jednoj randomizovanoj otvorenoj studiji faze III ToGA (BO18255) u kombinaciji sa hemioterapijom u odnosu na samu hemioterapiju.

Hemioterapija je primenjivana na sledeći način:

- kapecitabin – 1000 mg/m² oralno dva puta dnevno tokom 14 dana na svake 3 nedelje tokom 6 ciklusa (od večeri 1. dana do jutra 15. dana svakog ciklusa)
- ili
- 5-fluorouracil intravenski – 800 mg/m²/dan kao kontinuirana intravenska infuzija tokom 5 dana koja se primenjuje na svake 3 nedelje tokom 6 ciklusa (od 1. do 5. dana svakog ciklusa)

Svaka od navedenih terapija primenjivana je sa:

- cisplatinom – 80 mg/m² na svake 3 nedelje tokom 6 ciklusa 1. dana svakog ciklusa.

Rezultati efikasnosti iz studije BO18225 sažeto su prikazani u Tabeli 13:

Tabela 13 Rezultati efikasnosti iz studije BO18225

Parametar	FP N = 290	FP + H N = 294	HR (95% CI)	p-vrednost
Ukupno preživljavanje, medijana meseci	11,1	13,8	0,74 (0,60–0,91)	0,0046
Preživljavanje bez progresije bolesti, medijana meseci	5,5	6,7	0,71 (0,59–0,85)	0,0002
Vreme do progresije bolesti, medijana meseci	5,6	7,1	0,70 (0,58–0,85)	0,0003
Ukupna stopa odgovora, %	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22; 2,38)	0,0017
Trajanje odgovora, medijana meseci	4,8	6,9	0,54 (0,40–0,73)	< 0,0001

FP + H: Fluoropirimidin/cisplatin + trastuzumab

FP: Fluoropirimidin/cisplatin

^a Koeficijent verovatnoće (engl. *Odds ratio*)

U studiju su uključeni pacijenti koji prethodno nisu lečeni od HER2-pozitivnog, inoperabilnog, lokalno uznapredovalog ili rekurentnog i/ili metastatskog adenokarcinoma želuca ili gastroezofagealnog spoja koji nije pogodan za kurativnu terapiju. Primarni parametar praćenja bio je ukupno preživljavanje koje je definisano kao vreme od datuma randomizacije do datuma smrti iz bilo kog razloga. U vreme analize ukupno 349 randomizovanih pacijenata je umrlo: 182 pacijenta (62,8 %) u kontrolnoj grupi i 167 pacijenata (56,8 %) u terapijskoj grupi. Najveći broj smrtnih slučajeva bio je uzrokovan događajima povezanim sa postojećim karcinomom.

Post-hoc analize podgrupa pokazuju da su pozitivni efekti terapije ograničeni na ciljanje tumora sa višim nivoima HER2 proteina (IHC2+/FISH+ ili IHC3+). Medijana ukupnog preživljavanja za grupu sa visokom ekspresijom HER2 bila je 11,8 meseci prema 16 meseci, HR 0,65 (95 % CI 0,51–0,83), a medijana preživljavanja bez progresije bolesti bila je 5,5 meseci prema 7,6 meseci, HR 0,64 (95 % CI 0,51–0,79) za FP prema FP + H. Za ukupno preživljavanje, HR je bio 0,75 (95% CI 0,51–1,11) u grupi IHC2+/FISH+, dok je HR iznosio 0,58 (95% CI 0,41–0,81) u grupi IHC3+/FISH+.

U eksplorativnoj analizi podgrupa u studiji TOGA (BO18255), dodavanje trastuzumaba nije donelo očiglednu korist za ukupno preživljavanje kod pacijenata koji su na početku imali ECOG PS 2 [HR 0,96 (95% CI 0,51–1,79)], nemerljivu [HR 1,78 (95% CI 0,87–3,66)] i lokalno uznapredovalu bolest [HR 1,20 (95% CI 0,29–4,97)].

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja trastuzumaba u svim podgrupama pedijatrijske populacije za karcinom dojke i želuca (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2 Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika trastuzumaba procenjena je u analizi populacionog farmakokinetičkog modela u kojoj su se koristili objedinjeni podaci prikupljeni od 1582 ispitanika, uključujući pacijente sa HER2-pozitivnim metastatskim karcinomom dojke, ranim karcinomom dojke, uznapredovalim karcinomom želuca ili drugim vrstama tumora i zdrave dobrovoljce koji su primali intravensku formulaciju trastuzumaba u 18 ispitivanja faze I, II i III. Model sa dva odeljka sa paralelnom linearnom i nelinearnom eliminacijom iz centralnog odeljka opisivao je profil koncentracije trastuzumaba kroz vreme. Zbog nelinearne eliminacije, ukupan klirens se povećavao sa smanjenjem koncentracije. Stoga se ne može izdvojiti konstantna vrednost poluvremena eliminacije trastuzumaba. Poluvreme eliminacije $t_{1/2}$ se smanjuje sa smanjenjem koncentracija unutar jednog intervala doziranja (videti Tabelu 16). Pacijenti sa metastatskim karcinomom dojke i ranim karcinomom dojke imali su slične farmakokinetičke parametre (na primer, klirens, volumen centralnog odeljka (V_c)) i nivoe izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže predviđene za tu populaciju (C_{min} , C_{max} i AUC). Linearni klirens iznosio je 0,136 l/dan za metastatski karcinom dojke, 0,112 l/dan za rani karcinom dojke i 0,176 l/dan za uznapredovali karcinom želuca. Vrednosti parametara nelinearne eliminacije bile su 8,81 mg/dan za maksimalnu stopu eliminacije (V_{max}) i 8,92 mikrograma/ml za Mihaelis-Mentenovu konstantu (K_m) kod pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke, ranim karcinomom dojke i uznapredovalim karcinomom želuca. Volumen centralnog odeljka iznosio je 2,62 l kod pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke i ranim karcinomom dojke i 3,63 l kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom želuca.

U finalnom populacionom farmakokinetičkom modelu, kao statistički značajne kovarijante koje utiču na izloženost trastuzumabu su, uz primarnu vrstu tumora, identifikovani i telesna masa i koncentracija aspartat aminotransferaze i albumina u serumu. Međutim, značaj učinka tih kovarijanti na izloženost trastuzumabu upućuje na to da nije verovatno da bi te kovarijante klinički značajno uticale na koncentracije trastuzumaba.

Vrednosti farmakokinetičke izloženosti predviđene za populaciju (medijana: od 5. do 95. percentila) i vrednosti farmakokinetičkih parametara pri klinički značajnim koncentracijama (C_{max} i C_{min}) za

pacijente sa metastatskim karcinomom dojke, ranim karcinomom dojke i uznapredovalim karcinomom želuca (eng. *advanced gastric cancer*, AGC) koji se leče odobrenim režimima doziranja jedanput nedeljno i jedanput na svake 3 nedelje prikazane su u nastavku, u Tabeli 14 (1. ciklus), Tabeli 15 (stanje dinamičke ravnoteže) i Tabeli 16 (farmakokinetički parametri).

Tabela 14 Vrednosti farmakokinetičke izloženosti predviđene za populaciju u 1. ciklusu (medijana: od 5. do 95. percentila) uz režime doziranja intravenske formulacije trastuzumaba kod pacijenata sa MCD, EBC i AGC.

Režim	Vrsta primarnog tumora	N	C_{min} (mikrogram/ml)	C_{max} (mikrogram/ml)	$AUC_{0-21 \text{ dan}}$ (mikrogram.d an/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg jednom na svake 3 nedelje	MBC	805	28,7 (2,9–46,3)	182 (134–280)	1376 (728–1998)
	EBC	390	30,9 (18,7–45,5)	176 (127–227)	1390 (1039–1895)
	AGC	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1109 (588–1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg jednom nedeljno	MBC	805	37,4 (8,7–58,9)	76,5 (49,4–114)	1073 (597–1584)
	EBC	390	38,9 (25,3–58,8)	76,0 (54,7–104)	1074 (783–1502)

Tabela 15 Vrednosti farmakokinetičke izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže predviđene za populaciju (medijana: od 5. do 95. percentila) uz režime doziranja intravenske formulacije trastuzumaba kod pacijenata sa MBC, EBC i AGC.

Režim	Vrsta primarnog tumora	N	$C_{min,ss}$ (mikrogram/ml)	$C_{max,ss}$ (mikrogram/ml)	$AUC_{ss, 0-21 \text{ dan}}$ (mikrogram.d an/ml)	Vreme do stanja dinamičke ravnoteže*** (nedelja)
8 mg/kg + 6 mg/kg jednom na svake 3 nedelje	MBC	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1736 (618–2756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7–85,8)	184 (134–247)	1927 (1332–2771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1338 (557–2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg jednom nedeljno	MBC	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1710 (581–2715)	12
	EBC	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1893 (1309–2734)	14

* $C_{min,ss} = C_{min}$ u stanju dinamičke ravnoteže

** $C_{max,ss} = C_{max}$ u stanju dinamičke ravnoteže

*** vreme do postizanja 90% stanja dinamičke ravnoteže

Tabela 16 Vrednosti farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže predviđene za populaciju uz režime doziranja intravenske formulacije trastuzumaba kod pacijenata sa MBC, EBC i AGC.

Režim	Vrsta primarnog tumora	N	Raspon ukupnog klirensa od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (L/dan)	Raspon $t_{1/2}$ od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (dan)
8 mg/kg + 6 mg/kg jednom na svake 3 nedelje	MBC	805	0,183–0,302	15,1–23,3
	EBC	390	0,158–0,253	17,5–26,6
	AGC	274	0,189–0,337	12,6–20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg jednom nedeljno	MBC	805	0,213–0,259	17,2–20,4
	EBC	390	0,184–0,221	19,7–23,2

Washout period trastuzumaba

Washout period (period eliminacije leka iz organizma) trastuzumaba procenjen je nakon intravenske primene leka jedanput nedeljno ili jedanput na svake 3 nedelje pomoću populacionog

farmakokinetičkog modela. Rezultati tih simulacija ukazuju da će najmanje 95% pacijenata postići koncentracije < 1 mikrogram/ml (približno 3% vrednosti $C_{min,ss}$, predviđene za populaciju ili *washout* od približno 97%) do 7. meseca.

Otpušteni HER2-ECD u cirkulaciji

Eksplorativne analize kovarijanti na osnovu podataka prikupljenih samo u jednoj podgrupi pacijenata pokazale su da su pacijenti sa višim nivoom otpuštanja HER2-ECD imali brži nelinearni klirens (niži K_m) ($P < 0,001$). Postojala je korelacija između otpuštenog antigena i nivoa SGOT/AST; deo uticaja otepljenog antigena na klirens možda bi mogao da se objasni nivoima SGOT/AST.

Uočeni nivoi otpuštenog HER2-ECD na početku lečenja pacijenata sa metastatskim karcinomom želuca bili su uporedivi sa onima kod pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke i ranim karcinomom dojke, a vidljiv uticaj na klirens trastuzumaba nije uočen.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nije bilo dokaza o akutnoj toksičnosti ili dozno zavisnoj toksičnosti nakon primene više doza u studijama u trajanju do 6 meseci ni o reproduktivnoj toksičnosti u okviru ispitivanja teratogenosti, plodnosti žena ili pozne gestacijske toksičnosti/prolaza kroz placentu. Trastuzumab nije genotoksičan.

Nisu obavljene dugotrajne studije na životinjama za utvrđivanje karcinogenog potencijala trastuzumaba ili za određivanje njegovih dejstava na plodnost mužjaka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

L-histidin-hidrohlorid monohidrat
L-histidin
saharoza
polisorbat 20 (E 432)

6.2 Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati ili razblaživati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

Ne sme se razblaživati sa rastvorima glukoze.

6.3 Rok upotrebe

Neotvorena bočica

Četiri (4) godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije i razblaživanja

Nakon aseptičnog rekonstituisanja sterilnom vodom za injekcije, pripremljeni rekonstituisani rastvor je fizički i hemijski stabilan 48 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Neiskorišćenu količinu rekonstituisanog rastvora treba odbaciti.

Nakon aseptičnog razblaživanja sa 9 mg/ml (0,9% v/v) natrijum-hlorid rastvorom za infuziju, rastvor leka Trazimera za intravensku infuziju fizički i hemijski je stabilan u polivinilhloridnim, polietilenskim, polipropilenskim ili etilen vinil acetatnim kesama ili staklenoj boci za intravensku primenu tokom najviše 30 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C, a 24 sata na temperaturi do 30 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisani rastvor i rastvor za infuziju leka Trazimera treba odmah upotrebiti. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe predstavljaju odgovornost korisnika i obično ne treba da traju duže od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ukoliko rekonstitucija i razblaživanje nisu obavljani u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Neotvorene bočice leka Trazimera mogu se čuvati na temperaturi do 30 °C tokom neprekinutog perioda od najviše 3 meseca. Nakon pomeranja iz frižidera, lek Trazimera ne sme da se vraća u frižider. Bacite lek nakon isteka ovog tromesečnog perioda ili roka upotrebe navedenog na bočici, šta god da istekne prvo. U polje koje se nalazi na kutiji zabeležite datum kada je potrebno baciti lek.

Za uslove čuvanja leka nakon rekonstitucije i razblaživanja videti odeljke 6.3 i 6.6.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Trazimera, 150 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

Unutrašnje pakovanje je bočica od 15 ml izrađena od bezbojnog stakla tip I sa hlorbutil gumenim zatvaračem obloženim fluorosmolom i sa aluminijumskom kapicom i polipropilenskim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu i Uputstvo za lek.

Trazimera, 420 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

Unutrašnje pakovanje je bočica od 30 ml izrađena od bezbojnog stakla tip I sa hlorbutil gumenim zatvaračem obloženim fluorosmolom i sa aluminijumskom kapicom i polipropilenskim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu i Uputstvo za lek.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek Trazimera se dostavlja u sterilnim, nepirogenim bočicama za jednokratnu upotrebu bez konzervansa.

Za procedure rekonstituisanja i razblaživanja treba koristiti odgovarajuću aseptičnu tehniku. Potrebna je posebna pažnja da bi se obezbedila sterilnost pripremljenih rastvora. Budući da lek ne sadrži antimikrobni konzervans ni bakteriostatska sredstva, neophodno je primeniti aseptičnu tehniku.

Aseptična priprema, rukovanje i čuvanje

Prilikom pripreme infuzije, neophodno je obezbediti aseptično rukovanje. Pripremu treba:

- da izvodi osoblje obučeno za rad u aseptičnim uslovima u skladu sa pravilima dobre prakse, posebno u pogledu aseptične pripreme parenteralnih proizvoda.
- da prati odgovarajuće čuvanje pripremljenog rastvora za intravensku infuziju da bi se osiguralo održavanje aseptičnih uslova.

Ako je pripremljeni rastvor namenjen za skladištenje duže od 24 sata pre upotrebe, postupak rekonstitucije i razblaživanja treba izvesti u komori sa laminarnim protokom ili biološki bezbednom

kabinetu, uz primenu standardnih mera opreza za bezbedno rukovanje lekovima za intravensku upotrebu.

Tokom rekonstitucije, lekom Trazimera treba pažljivo rukovati. Ako dođe do razvoja prekomerne pene tokom rekonstitucije ili ako se mućka rekonstituisani rastvor, može doći do problema sa količinom leka Trazimera koja se može izvući iz bočice.

Rekonstituisani rastvor se ne sme zamrzavati.

Trazimera, 150 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

Treba koristiti odgovarajuću aseptičnu tehniku. Sadržaj jedne bočice leka Trazimera od 150 mg rekonstituiše se sa 7,2 ml sterilne vode za injekcije (nije sastavni deo pakovanja). Treba izbegavati upotrebu drugih rastvarača za rekonstituciju.

Ovako se dobije 7,4 ml rastvora za jednokratnu upotrebu koji sadrži približno 21 mg/ml trastuzumaba uz pH od oko 6,0. Višak zapremine od 4% osigurava da se naznačena doza od 150 mg može izvući iz svake bočice.

Trazimera, 420 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

Treba koristiti odgovarajuću aseptičnu tehniku. Sadržaj jedne bočice leka Trazimera od 420 mg rekonstituiše se sa 20 ml sterilne vode za injekcije (nije sastavni deo pakovanja). Treba izbegavati upotrebu drugih rastvarača za rekonstituciju.

Ovako se dobije 20,6 ml rastvora za jednokratnu upotrebu koji sadrži približno 21 mg/ml trastuzumaba uz pH od oko 6,0. Višak zapremine od 5% osigurava da se naznačena doza od 420 mg može izvući iz svake bočice.

Bočica leka Trazimera		Zapremina sterilne vode za injekcije		Finalno dobijena koncentracija
Bočica od 150 mg	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
Bočica od 420 mg	+	20 ml	=	21 mg/ml

Uputstvo za aseptičnu rekonstituciju

- 1) Koristeći sterilni špric, polako ubrizgajte odgovarajuću zapreminu (kako je gore navedeno) sterilne vode za injekcije u bočicu koja sadrži prašak za koncentrat leka Trazimera usmeravajući mlaz na liofilizovani prašak ili liofilizat u obliku kolača.
- 2) Bočicu lagano vrtite kako bi se potpomogla rekonstitucija. **NE SME SE MUĆKATI!**

Nakon rekonstitucije proizvod može malo da zapeni, što nije neuobičajeno. Ostavite bočicu da odstoji oko 5 minuta. Rekonstituisani rastvor leka Trazimera je bezbojan do bledosmeđkasto-žut bistar rastvor praktično bez vidljivih čestica.

Odredite potrebnu zapreminu rastvora:

- na osnovu udarne doze od 4 mg trastuzumaba po kg telesne mase ili naredne nedeljne doze od 2 mg trastuzumaba po kg telesne mase:

$$\text{Zapremina (ml)} = \frac{\text{Telesna masa (kg)} \times \text{doza (4 mg/kg za udarnu dozu ili 2 mg/kg za dozu održavanja)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentracija rekonstituisanog rastvora)}}$$

- na osnovu udarne doze od 8 mg trastuzumaba po kg telesne mase ili naredne tronedeljne doze od 6 mg trastuzumaba po kg telesne mase:

$$\text{Zapremina (ml)} = \frac{\text{Telesna masa (kg)} \times \text{doza (8 mg/kg za udarnu dozu ili 6 mg/kg za dozu održavanja)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentracija rekonstituisanog rastvora)}}$$

Odgovarajuća količina rastvora treba da se izvuče iz bočice pomoću sterilne igle i šprica i doda u kesu ili bocu za infuziju koja sadrži 250 ml 9 mg/ml (0,9%) rastvora natrijum-hlorida za infuziju. Ne smeju se koristiti rastvori koji sadrže glukozu (videti odeljak 6.2). Kesu ili bocu treba pažljivo okrenuti tako da se rastvor izmeša, ali da se izbegne stvaranje pene.

Pre primene rastvor treba vizuelno pregledati na prisustvo čestica i promenu boje. Rastvor treba odbaciti ako se primeti prisustvo čestica ili promena boje.

Nisu uočene inkompatibilnosti između leka Trazimera i polivinilhloridnih, polietilenskih, polipropilenskih ili etilen vinil acetatnih kesa odnosno staklenih boca za intravensku primenu.

Lek Trazimera namenjen je samo za jednokratnu upotrebu jer ne sadrži konzervanse.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PFIZER SRB D.O.O.

Trešnjiog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Trazimera, 150 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju: 000449125 2026

Trazimera, 420 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju: 000449273 2026

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 02.07.2021.

Datum poslednje obnove dozvole: 08.09.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2026.