

<p>Переклад українською мовою короткої характеристики лікарського засобу, засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника.</p>	<p>До Реєстраційного Посвідчення № <u>UA/19935/01/01</u> Від <u>07.03.2023</u> р.</p>
---	---

ДОДАТОК І

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Онтрузант 150 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій
Онтрузант 420 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Онтрузант 150 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій

Один флакон містить 150 мг трастузумабу, гуманізованого моноклонального антитіла класу IgG1, отриманого із суспензії культури клітин ссавців (яєчника китайського хом'яка) та очищеного за допомогою декількох методів хроматографії, включаючи специфічні процедури інактивації та видалення вірусів.

Онтрузант 420 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій

Один флакон містить 420 мг трастузумабу, гуманізованого моноклонального антитіла класу IgG1, отриманого із суспензії культури клітин ссавців (яєчника китайського хом'яка) та очищеного за допомогою декількох методів хроматографії, включаючи специфічні процедури інактивації та видалення вірусів.

Відновлений розчин препарату Онтрузант містить трастузумабу 21 мг/мл.

Повний перелік допоміжних речовин наведений у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Порошок для концентрату для розчину для інфузій.

Ліофілізований порошок білого або блідо-жовтого кольору.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

Рак молочної залози

Метастатичний рак молочної залози

Препарат Онтрузант показаний для лікування дорослих пацієнтів із HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози (МРМЗ):

- як монотерапія для лікування пацієнтів, які отримали щонайменше два режими хіміотерапії з приводу метастатичного захворювання. Попередня хіміотерапія повинна включати принаймні антрациклін і таксан, крім випадків, коли таке лікування не можна застосовувати цим пацієнтам. У гормон-рецептор-позитивних пацієнтів також повинна спостерігатись неефективність попередньої гормональної терапії, крім випадків, коли таке лікування не можна застосовувати цим пацієнтам;

- у комбінації з паклітакселом для лікування тих пацієнтів, які отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання та яких не можна застосовувати антрациклін;



- у комбінації з доцетакселом для лікування тих пацієнтів, які не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання;
- у комбінації з інгібітором ароматази для лікування пацієток у постменопаузі з гормон-рецептор-позитивним МРМЗ, які раніше не отримували лікування трастузумабом.

Ранній рак молочної залози

Препарат Онтрузант показаний для лікування дорослих пацієнтів із HER2-позитивним раннім раком молочної залози (РРМЗ):

- після операції, хіміотерапії (неoad'ювантної або ад'ювантної) та променевої терапії (якщо застосовується) (див. розділ 5.1);
- після ад'ювантної хіміотерапії доксорубіцином та циклофосфамідом, у комбінації з паклітакселом або доцетакселом;
- у комбінації з ад'ювантною хіміотерапією, що включає доцетаксел та карбоплатин;
- у комбінації з неoad'ювантною хіміотерапією з подальшою ад'ювантною терапією препаратом Онтрузант місцевопоширеного (у тому числі запального) захворювання або пухлини розміром > 2 см у діаметрі (див. розділи 4.4 та 5.1).

Препарат Онтрузант слід застосовувати лише пацієнтам із метастатичним або раннім раком молочної залози, у пухлинах яких спостерігається гіперекспресія HER2 або ампліфікація гена HER2, що визначається за допомогою точного та валідованого методу (див. розділи 4.4 та 5.1).

Метастатичний рак шлунка

Препарат Онтрузант у комбінації з капецитабіном або 5-фторурацилом та цисплатином показаний для лікування дорослих пацієнтів із HER2-позитивною метастатичною аденокарциномою шлунка або шлунково-стравохідного переходу, які раніше не отримували протипухлинної терапії з приводу метастатичного захворювання.

Препарат Онтрузант слід застосовувати лише пацієнтам із метастатичним раком шлунка (МРШ), у пухлинах яких спостерігається гіперекспресія HER2, що визначено як результат 2+ імуногістохімічного дослідження (ІГХ) та підтверджено результатом посиленої сріблом гібридизації *in situ* (SISH) або флюоресцентної гібридизації *in situ* (FISH), або як результат 3+ ІГХ. Слід застосовувати точні та валідовані методи дослідження (див. розділи 4.4 та 5.1).

4.2 Спосіб застосування та дози

Дослідження статусу HER2 є обов'язковим перед початком терапії (див. розділи 4.4 та 5.1). Лікування препаратом Онтрузант повинно розпочинатися тільки лікарем, який має досвід проведення цитотоксичної хіміотерапії (див. розділ 4.4), а введення має проводитися тільки медичним працівником.

Лікарська форма препарату Онтрузант для внутрішньовенного введення не призначена для підшкірного введення, її слід застосовувати тільки шляхом внутрішньовенної інфузії.



Для запобігання помилковому застосуванню лікарського засобу важливо перевірити етикетки на флаконах, щоб переконатися, що лікарський засіб, який готується та вводиться, є препаратом Онтрузант (трастузумабом), а не іншим препаратом, що містить трастузумаб (наприклад трастузумаб емтансин або трастузумаб дерукстекан).

Дозування

Метастатичний рак молочної залози

Тритижневий режим

Рекомендована початкова навантажувальна доза становить 8 мг/кг маси тіла. Рекомендована підтримувальна доза становить 6 мг/кг маси тіла з тритижневими інтервалами, починаючи через 3 тижні після навантажувальної дози.

Щотижневий режим

Рекомендована початкова навантажувальна доза препарату Онтрузант становить 4 мг/кг маси тіла. Рекомендована щотижнева підтримувальна доза препарату Онтрузант становить 2 мг/кг маси тіла, починаючи через один тиждень після навантажувальної дози.

Застосування в комбінації з паклітакселом або доцетакселом

У базових дослідженнях (H0648g, M77001) паклітаксел або доцетаксел застосовували наступного дня після першого введення трастузумабу (інформацію щодо дозування див. у Короткій характеристиці лікарського засобу (КХЛЗ) паклітакселу або доцетакселу) та відразу після наступних введеннь трастузумабу, якщо попередня доза трастузумабу добре переносилася.

Застосування в комбінації з інгібітором ароматази

У базовому дослідженні (BO16216) трастузумаб та анастрозол застосовували з 1-го дня. Не було обмежень щодо відносного часу введення трастузумабу та анастрозолу (інформацію щодо дозування див. у КХЛЗ анастрозолу або інших інгібіторів ароматази).

Ранній рак молочної залози

Тритижневий та щотижневий режими

У тритижневому режимі рекомендована початкова навантажувальна доза препарату Онтрузант становить 8 мг/кг маси тіла. Рекомендована підтримувальна доза препарату Онтрузант становить 6 мг/кг маси тіла з тритижневими інтервалами, починаючи через 3 тижні після навантажувальної дози.

Як щотижневий режим (початкова навантажувальна доза становить 4 мг/кг із наступним введенням 2 мг/кг щотижня) одночасно з паклітакселом після хіміотерапії доксорубіцином та циклофосфамідом.

Щодо дозування комбінованої хіміотерапії див. розділ 5.1.

Метастатичний рак шлунка

Тритижневий режим

Рекомендована початкова навантажувальна доза становить 8 мг/кг маси тіла. Рекомендована підтримувальна доза становить 6 мг/кг маси тіла з тритижневими інтервалами, починаючи через 3 тижні після навантажувальної дози.



Рак молочної залози та рак шлунка

Тривалість лікування

Пацієнтів із МРМЗ або МРІШ слід лікувати препаратом Онтрузант до початку прогресування захворювання. Пацієнтів із РРМЗ слід лікувати препаратом Онтрузант протягом 1 року або до рецидиву захворювання, залежно від того, що станеться раніше; продовжувати лікування РРМЗ понад один рік не рекомендується (див. розділ 5.1).

Зменшення дози

Під час клінічних досліджень дозу трастузумабу не зменшували. Пацієнти можуть продовжувати терапію в періоди оборотної індукованої хіміотерапією мієлосупресії, але протягом цього часу слід ретельно спостерігати за їх станом щодо розвитку ускладнень нейтропенії. Слід звернутися до КХЛЗ паклітакселу, доцетакселу або інгібітора ароматази щодо інформації про зменшення дози або відстрочення введення.

Якщо відсоток фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) зменшується на ≥ 10 пунктів від вихідного рівня ТА досягає рівня нижче 50 %, лікування слід призупинити та повторити оцінку ФВЛШ протягом приблизно 3 тижнів. Якщо показник ФВЛШ не покращується або ще більше погіршується, або якщо розвивається симптоматична застійна серцева недостатність (ЗСН), слід ретельно розглянути питання щодо припинення лікування препаратом Онтрузант, якщо тільки користь від його застосування для конкретного пацієнта не перевищує ризики. Усіх таких пацієнтів слід направити на обстеження до кардіолога та проводити їх подальше спостереження.

Пропущені дози

Якщо пацієнт пропустив введення препарату Онтрузант на один тиждень або менше, слід ввести якомога раніше звичайну підтримувальну дозу (щотижневий режим: 2 мг/кг; тритижневий режим: 6 мг/кг). Не очікувати наступного планового циклу. Наступні підтримувальні дози слід вводити через 7 днів або через 21 день у разі щотижневого або тритижневого режиму відповідно.

Якщо пацієнт пропустив введення препарату Онтрузант більше ніж на один тиждень, слід якомога раніше ввести повторно навантажувальну дозу протягом приблизно 90 хвилин (щотижневий режим: 4 мг/кг; тритижневий режим: 8 мг/кг). Наступні підтримувальні дози препарату Онтрузант (щотижневий режим: 2 мг/кг; тритижневий режим: 6 мг/кг відповідно) слід вводити через 7 днів або через 21 день у разі щотижневого або тритижневого режиму відповідно.

Особливі групи пацієнтів

Спеціальних досліджень фармакокінетики за участю пацієнтів літнього віку та пацієнтів із порушеннями функції нирок або печінки не проводилося. При популяційному аналізі фармакокінетики не було виявлено впливу віку та порушення функції нирок на фармакокінетику трастузумабу.

Діти

Препарат Онтрузант не застосовується дітям.

Спосіб застосування

Препарат Онтрузант призначений для внутрішньовенного введення. Навантажувальну дозу препарату слід вводити у вигляді 90-хвилинної внутрішньовенної інфузії. Навантажувальну дозу внутрішньовенно струминно або болсно. Проводити внутрішньовенну інфузію препаратом



Онтрузант повинен медичний працівник, готовий надати допомогу в разі анафілактичної реакції, а також повинен бути наявним набір для невідкладної допомоги. Щонайменше протягом шести годин від початку першої інфузії та протягом двох годин від початку наступних інфузій слід спостерігати за пацієнтами щодо таких симптомів, як лихоманка та озноб, або інших пов'язаних з інфузією симптомів (див. розділи 4.4 та 4.8). Переривання або зменшення швидкості інфузії може допомогти контролювати такі симптоми. Інфузію можна відновити, коли симптоми послабнуть.

Якщо початкова навантажувальна доза була добре перенесена, наступні дози можна вводити у вигляді 30-хвилинної інфузії.

Інструкції щодо відновлення лікарської форми препарату Онтрузант для внутрішньовенного введення перед застосуванням препарату див. у розділі 6.6.

4.3 Протипоказання

- Підвищена чутливість до трастузумабу, мишачих білків або будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1.
- Тяжка задишка у спокої внаслідок ускладнення поширеного злоякісного новоутворення або така, що потребує додаткової терапії киснем.

4.4 Спеціальні застереження та запобіжні заходи при застосуванні

Відстежуваність

Для полегшення відстежуваності біологічних лікарських засобів слід внести до документації повну інформацію про назву та номер серії введеного препарату.

Дослідження статусу HER2 повинно проводитись у спеціалізованій лабораторії, яка може забезпечити належну валідацію методів тестування (див. розділ 5.1).

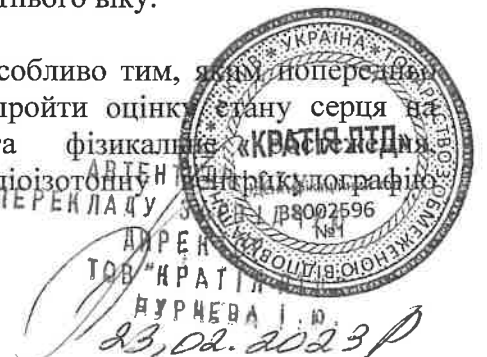
На даний час відсутні дані клінічних досліджень щодо повторного лікування пацієнтів із попереднім застосуванням трастузумабу як ад'ювантної терапії.

Серцева дисфункція

Загальні застереження

Пацієнти, які отримують лікування трастузумабом, мають підвищений ризик розвитку ЗСН (II–IV клас за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації [NYHA]) або безсимптомної серцевої дисфункції. Ці явища спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування трастузумабом як монотерапію або у комбінації з паклітакселом або доцетакселом, особливо після хіміотерапії, що включала антрациклін (доксорубіцин або епірубіцин). Вони можуть бути помірними або тяжкими та супроводжуватися летальними випадками (див. розділ 4.8). Крім того, слід дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів із підвищеним ризиком із боку серця, наприклад, з артеріальною гіпертензією, діагностованою ішемічною хворобою серця, ЗСН, ФВЛШ $< 55\%$, пацієнтів літнього віку.

Усім пацієнтам, яким показано лікування трастузумабом, особливо тим, яким попередньо застосовували антрациклін та циклофосфамід (АС), слід пройти оцінку стану серця на початковому етапі, включаючи збір анамнезу та фізикальне обстеження, а також електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію та/або радіоізотопну серцеву сканіювання.



(MUGA) чи магнітно-резонансну томографію. За допомогою моніторингу можна виявити пацієнтів із серцевою дисфункцією. Обстеження серця, як на початковому етапі, слід повторювати кожні 3 місяці під час лікування та кожні 6 місяців після його припинення до 24 місяців після останнього введення трастузумабу. Слід ретельно оцінити співвідношення «ризик-користь», перш ніж прийняти рішення про лікування трастузумабом.

За результатами популяційного аналізу фармакокінетики на основі всіх наявних даних, трастузумаб може зберігатися у кровообігу до 7 місяців після припинення лікування препаратом (див. розділ 5.2). Пацієнти, які отримують антрацикліни після припинення застосування трастузумабу, можуть мати підвищений ризик серцевої дисфункції. Якщо можливо, лікарям слід уникати терапії на основі антрациклінів протягом 7 місяців після припинення застосування трастузумабу. У разі застосування антрациклінів, слід ретельно контролювати функцію серця пацієнта.

Слід розглянути питання про належне кардіологічне обстеження пацієнтів, щодо яких після початкового скринінгу виникає занепокоєння стосовно серцево-судинної системи. Функцію серця слід контролювати всім пацієнтам під час лікування (наприклад, кожні 12 тижнів). За допомогою моніторингу можна виявити пацієнтів із серцевою дисфункцією. Пацієнтам із безсимптомною серцевою дисфункцією може бути корисним більш частий контроль (наприклад, кожні 6–8 тижнів). Якщо пацієнти мають тривале зниження функції лівого шлуночка, але залишаються безсимптомними, лікар повинен розглянути питання про припинення терапії, якщо клінічної користі від терапії трастузумабом не спостерігається.

Безпека продовження або відновлення застосування трастузумабу пацієнтам, у яких спостерігається серцева дисфункція, не досліджувалася проспективно. Якщо відсоток ФВЛШ зменшується на ≥ 10 пунктів від вихідного рівня ТА досягає рівня нижче 50 %, лікування слід призупинити та повторити оцінку ФВЛШ протягом приблизно 3 тижнів. Якщо показник ФВЛШ не покращується або ще більше погіршується, або якщо розвивається симптоматична ЗСН, слід ретельно розглянути питання про припинення застосування трастузумабу, якщо тільки користь від його застосування для конкретного пацієнта не перевищує ризику. Усіх таких пацієнтів слід направити на обстеження до кардіолога та проводити їх подальше спостереження.

Якщо під час терапії трастузумабом розвивається симптоматична серцева недостатність, її слід лікувати стандартними лікарськими засобами для ЗСН. У більшості пацієнтів, у яких у ході базових досліджень розвинулася ЗСН або безсимптомна серцева дисфункція, спостерігалася покращення при стандартному лікуванні ЗСН, що включало інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину (БРА) та блокатор бета-адренорецепторів. Більшість пацієнтів із симптомами з боку серця та ознаками клінічної користі від лікування трастузумабом продовжували терапію без додаткових клінічних подій з боку серця.

Метастатичний рак молочної залози

При лікуванні МРМЗ трастузумаб та антрацикліни не слід застосовувати одночасно в комбінації.

Пацієнти з МРМЗ, які раніше отримували антрацикліни, також мають підвищений ризик порушення функції серця при лікуванні трастузумабом, хоча цей ризик нижчий, ніж при одночасному застосуванні трастузумабу та антрациклінів.

Ранній рак молочної залози



Пацієнтам із РРМЗ обстеження серця, як на початковому етапі, слід повторювати кожні 3 місяці під час лікування та кожні 6 місяців після його припинення до 24 місяців після останнього введення трастузумабу. Пацієнтам, які отримують хіміотерапію, що включає антрацикліни, рекомендується подальший моніторинг, який слід проводити щорічно до 5 років після останнього введення трастузумабу або довше, якщо спостерігається тривале зниження ФВЛШ.

Пацієнти з інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі, стенокардією, що потребує медикаментозного лікування, ЗСН в анамнезі або наявною (клас II–IV за класифікацією NYHA), ФВЛШ < 55 %, іншими кардіоміопатіями, серцевою аритмією, що потребує медикаментозного лікування, клінічно значущими вадами серцевих клапанів, погано контрольованою артеріальною гіпертензією (допускалася артеріальна гіпертензія, контрольована стандартним медикаментозним лікуванням) та ексудатом у порожнині перикарда, що порушував гемодинаміку, були виключені з базових досліджень ад'ювантної та неоад'ювантної терапії РРМЗ трастузумабом, тому лікування не може бути рекомендовано таким пацієнтам.

Ад'ювантна терапія

При ад'ювантній терапії не слід застосовувати одночасно у комбінації трастузумаб та антрацикліни.

Збільшення частоти симптоматичних та безсимптомних серцевих подій спостерігалось серед пацієнтів із РРМЗ при застосуванні трастузумабу після хіміотерапії, що включала антрацикліни, порівняно із застосуванням режиму доцетакселу та карбоплатину без антрациклінів; це було більш вираженим при одночасному застосуванні трастузумабу з таксанами, ніж при послідовному застосуванні трастузумабу після таксанів. Незалежно від застосованого режиму, більшість симптоматичних серцевих подій виникали протягом перших 18 місяців. В одному з трьох проведених базових досліджень, де медіана періоду спостереження становила 5,5 року (BCIRG 006), у пацієнтів, які отримували трастузумаб одночасно з таксаном після терапії антрациклінами, спостерігалось безперервне збільшення кумулятивної частоти симптоматичних серцевих або пов'язаних із ФВЛШ подій до 2,37 % порівняно з приблизно 1 % у двох групах порівняння (антрациклін та циклофосфамід із подальшим застосуванням таксану та таксан, карбоплатин і трастузумаб).

Фактори ризику серцевих подій, виявлені у чотирьох великих дослідженнях ад'ювантного лікування, включали літній вік (> 50 років), низький рівень ФВЛШ (< 55 %) на вихідному рівні, застосування до або після початку лікування паклітакселом, зниження ФВЛШ на 10–15 пунктів, попереднє або одночасне застосування гіпотензивних лікарських засобів. У пацієнтів, які отримували трастузумаб після завершення ад'ювантної хіміотерапії, ризик серцевої дисфункції був пов'язаний із більш високою кумулятивною дозою антрацикліну, отриманою до початку застосування трастузумабу, та з індексом маси тіла (ІМТ) > 25 кг/м².

Неоад'ювантна-ад'ювантна терапія

Пацієнтам із РРМЗ, яким показана неоад'ювантна-ад'ювантна терапія, слід застосовувати трастузумаб одночасно з антрациклінами лише тоді, якщо вони раніше не отримували хіміотерапії, та лише у режимі антрацикліну з низькою дозою, тобто з максимальними кумулятивними дозами доксорубіцину 180 мг/м² або епірубіцину 360 мг/м².

Якщо пацієнти одночасно отримували лікування повним курсом антрациклінів із низькою



дозою та трастузумабу в неоад'ювантному режимі, не слід призначати додаткову цитотоксичну хіміотерапію після операції. В інших випадках рішення про необхідність додаткової цитотоксичної хіміотерапії приймається на підставі визначення індивідуальних факторів.

Досвід одночасного застосування трастузумабу з антрацикліном у режимі низьких доз на даний час обмежений дослідженням MO16432.

У базовому дослідженні MO16432 трастузумаб застосовували одночасно з неоад'ювантною хіміотерапією, що включала три цикли доксорубіцину (кумулятивна доза 180 мг/м²).

Частота симптоматичної серцевої дисфункції у групі трастузумабу становила 1,7 %.

Клінічний досвід застосування пацієнтам старше 65 років обмежений.

Інфузійні реакції (ІР) та підвищена чутливість

Повідомлялося про серйозні ІР, пов'язані з інфузією трастузумабу, включаючи задишку, артеріальну гіпотензію, свистяче дихання, артеріальну гіпертензію, бронхоспазм, суправентрикулярну тахіаритмію, зниження сатурації киснем, анафілаксію, респіраторний дистрес, кропив'янку та ангіоневротичний набряк (див. розділ 4.8). Для зниження ризику цих явищ можна застосовувати премедикацію. Більшість із цих явищ виникають під час першої інфузії або протягом 2,5 годин від її початку. У разі виникнення інфузійної реакції інфузію слід припинити або зменшити її швидкість та спостерігати за станом пацієнта до зникнення всіх симптомів, що виникли (див. розділ 4.2). Для лікування цих симптомів можна застосовувати знеболювальні/жарознижувальні засоби, такі як меперидин чи парацетамол, або антигістамінні засоби, такі як дифенгідрамін. У більшості пацієнтів симптоми зникали, та згодом вони отримували подальші інфузії трастузумабу. Для лікування серйозних реакцій з успіхом застосовували підтримувальну терапію, таку як кисень, агоністи бета-адренорецепторів та кортикостероїди. У рідкісних випадках ці реакції пов'язані з клінічним перебігом, що завершується летальним результатом. Пацієнти, у яких спостерігається задишка в стані спокою внаслідок ускладнення поширеного злоякісного новоутворення та супутніх захворювань, можуть мати підвищений ризик летальної інфузійної реакції. Тому цих пацієнтів не слід лікувати трастузумабом (див. розділ 4.3).

Також повідомлялося про початкове покращення з наступним клінічним погіршенням та про віддалені реакції зі швидким клінічним погіршенням. Летальні наслідки наступали протягом періоду тривалістю від декількох годин до одного тижня після інфузії. У дуже рідкісних випадках у пацієнтів спостерігалася поява симптомів інфузійної реакції та симптомів із боку легень більш ніж через шість годин після початку інфузії трастузумабу. Слід попередити пацієнтів про можливість такого пізнього розвитку, а також слід рекомендувати їм звернутися до лікаря при появі цих симптомів.

Легеневі явища

У післяреєстраційний період повідомлялося про тяжкі легеневі явища при застосуванні трастузумабу (див. розділ 4.8). У деяких випадках ці явища були летальними. Крім того, повідомлялося про випадки інтерстиціального захворювання легень, включаючи інфільтрати легень, гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонію, пневмоніт, плевральний випіт, респіраторний дистрес, гострий набряк легень та дихальну недостатність. Фактори ризику, пов'язані з розвитком інтерстиціального захворювання легень, включають попередню або супутню терапію з використанням інших антинеопластичних засобів, нерегулярне



пов'язані з його розвитком, наприклад таксанів, гемцитабіну, вінорелбіну та променевої терапії. Ці явища можуть виникати як частина інфузійної реакції або із відтермінованим початком. Пацієнти, у яких спостерігається задишка в стані спокою внаслідок ускладнення поширеного злоякісного новоутворення та супутніх захворювань, можуть мати підвищений ризик легневих явищ. Тому таких пацієнтів не слід лікувати трастузумабом (див. розділ 4.3). Слід дотримуватись обережності щодо пневмоніту, особливо у пацієнтів, які одночасно отримують лікування таксанами.

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на одну дозу препарату, тобто практично не містить натрію.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Досліджень щодо взаємодії не проводилося. У клінічних дослідженнях не спостерігалось клінічно значущих взаємодій між трастузумабом та іншими лікарськими засобами, застосованими одночасно.

Вплив трастузумабу на фармакокінетику інших антинеопластичних засобів

Дані щодо фармакокінетики, отримані у дослідженнях BO15935 та M77004 за участю жінок із HER2-позитивним МРМЗ, свідчили, що експозиція паклітакселу та доксорубіцину (та їх основних метаболітів 6- α -гідроксилпаклітакселу (POH) та доксорубіцинолу (DOL)) не змінювалася за наявності трастузумабу (при внутрішньовенному інфузійному введенні навантажувальної дози 8 мг/кг або 4 мг/кг із наступним застосуванням 6 мг/кг 1 раз на 3 тижні або 2 мг/кг 1 раз на тиждень відповідно).

Однак трастузумаб може підвищити загальну експозицію одного метаболіту доксорубіцину (7-дезоксидигідро-доксорубіцинону (D7D)). Біоактивність D7D та клінічний вплив підвищення рівня цього метаболіту не з'ясовані.

Дані дослідження JP16003, непорівняльного дослідження трастузумабу (навантажувальна доза 4 мг/кг внутрішньовенно інфузійно та 2 мг/кг внутрішньовенно інфузійно щотижня) та доцетакселу (60 мг/м² внутрішньовенно інфузійно) за участю японських жінок із HER2-позитивним МРМЗ свідчили, що одночасне застосування трастузумабу не впливає на фармакокінетику доцетакселу в одноразовій дозі. Дослідження JP19959 було додатковим до дослідження BO18255 (ToGA), проведеним за участю японських пацієнтів чоловічої та жіночої статі з поширеним раком шлунка (ПРШ) для вивчення фармакокінетики капецитабіну та цисплатину при застосуванні з трастузумабом або без нього. Результати цього додаткового дослідження свідчили, що експозиція біоактивним метаболітам (наприклад 5-фторурацил) капецитабіну не змінювалася при одночасному застосуванні з цисплатином або одночасному застосуванні з цисплатином та трастузумабом. Однак більш високі концентрації та більш тривалий період напіввиведення власне капецитабіну виявляли при комбінованому застосуванні з трастузумабом. Дані також свідчили, що фармакокінетика цисплатину не змінювалася при одночасному застосуванні з капецитабіном або одночасному застосуванні з капецитабіном та трастузумабом.

Дані фармакокінетики з дослідження H4613g/GO01305 за участю пацієнтів із метастатичним або місцевопоширеним неоперабельним HER2-позитивним раком свідчили, що трастузумаб не впливає на фармакокінетику карбоплатину.

Вплив антинеопластичних засобів на фармакокінетику трастузумабу



При порівнянні змодельованих концентрацій трастузумабу в сироватці крові після монотерапії трастузумабом (4 мг/кг навантаження/2 мг/кг 1 раз на тиждень внутрішньовенно інфузійно) та концентрацій, які визначалися у сироватці крові японських жінок із HER2-позитивним МРМЗ (дослідження JP16003), не було виявлено фармакокінетичного впливу доцетакселу на фармакокінетику трастузумабу при одночасному застосуванні.

Порівняння результатів щодо фармакокінетики двох досліджень II фази (BO15935 та M77004) та одного дослідження III фази (H0648g), у яких пацієнти отримували лікування трастузумабом одночасно з паклітакселом, а також двох досліджень II фази, в яких трастузумаб застосовували як монотерапію (W016229 та MO16982), за участю жінок із HER2-позитивним МРМЗ свідчить, що індивідуальні та середні мінімальні концентрації трастузумабу в сироватці крові відрізняються в рамках одного дослідження та між дослідженнями, але не було чіткого впливу паклітакселу на фармакокінетику трастузумабу при одночасному застосуванні. Не було виявлено впливу доксирубіцину та паклітакселу на фармакокінетику трастузумабу при порівнянні даних щодо фармакокінетики трастузумабу дослідження M77004, в якому жінки з HER2-позитивним МРМЗ одночасно отримували трастузумаб, паклітаксел та доксорубіцин, з аналогічними даними досліджень, у яких трастузумаб застосовували як монотерапію (H0649g) або у комбінації з антрацикліном та циклофосфамідом або паклітакселом (дослідження H0648g).

Дані щодо фармакокінетики, отримані у дослідженні H4613g/GO01305, свідчили, що карбоплатин не впливав на фармакокінетику трастузумабу.

Не виявлено впливу на фармакокінетику трастузумабу при одночасному застосуванні з анастрозолом.

4.6 Фертильність, вагітність та лактація

Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати застосувати ефективні засоби контрацепції під час лікування трастузумабом та протягом 7 місяців після його закінчення (див. розділ 5.2).

Вагітність

Дослідження репродуктивної токсичності були проведені на яванських макаках із застосуванням доз до 25 разів вищих, ніж щотижнева підтримувальна доза 2 мг/кг препарату трастузумабу для внутрішньовенного введення. Не було виявлено ознак порушення фертильності або шкоди для плода. Спостерігалось проникнення трастузумабу через плаценту протягом раннього (20–50 дні гестації) та пізнього (120–150 дні гестації) періоду розвитку плода. Невідомо, чи може трастузумаб впливати на репродуктивну здатність. Оскільки дослідження репродуктивної токсичності на тваринах не завжди передбачають відповідь на лікування людини, слід уникати застосування трастузумабу під час вагітності, крім випадків, коли очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для плода.

При застосуванні трастузумабу вагітними жінками у післяреєстраційний період повідомлялося про випадки порушення росту нирок плода та/або порушення функцій нирок у поєднанні з олігогідрамніоном та декілька випадків летальної гіпоплазії легень плода. Жінки, які завагітніли, слід попереджати про можливу шкоду для плода. Бажано проводити ретельний моніторинг за участю міждисциплінарної групи, якщо лікування трастузумабом чи отримує вагітна жінка або якщо пацієнтка завагітніла під час лікування трастузумабом чи протягом 7 місяців після останнього введення трастузумабу.



Годування груддю

У дослідженні препарату трастузумабу для внутрішньовенного введення, проведеному на лактуючих яванських макаках із застосуванням зі 120 по 150 день вагітності в дозах, що у 25 разів вище щотижневої підтримувальної дози для людини (2 мг/кг), продемонстровано, що трастузумаб виділяється у грудне молоко після пологів. Експозиція трастузумабу *in utero* та його наявність у сироватці крові дитинчат мавп не були пов'язані з якими-небудь несприятливими наслідками для їх росту чи розвитку від народження до 1-місячного віку. Невідомо, чи виділяється трастузумаб у грудне молоко людини. Оскільки IgG1 людини виділяється у грудне молоко, а можливий ризик для немовляти невідомий, жінкам не слід годувати груддю під час терапії трастузумабом та протягом 7 місяців після останнього введення препарату.

Фертильність

Дані щодо фертильності відсутні.

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами

Препарат Онтрузант може чинити незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами (див. розділ 4.8). Під час лікування препаратом Онтрузант можуть виникати запаморочення та сонливість (див. розділ 4.8). Пацієнтам, у яких спостерігаються пов'язані з інфузією симптоми (див. розділ 4.4), слід рекомендувати не керувати транспортним засобом та не працювати з механізмами до зникнення цих симптомів.

4.8 Побічні реакції

Резюме профілю безпеки

Найбільш серйозними та/або частими побічними реакціями, про які повідомлялося при застосуванні препарату Онтрузант станом на цей час, є серцева дисфункція, інфузійні реакції, гематотоксичність (зокрема нейтропенія), інфекції та побічні реакції з боку легень.

Перелік побічних реакцій у формі таблиці

У цьому розділі використані наступні категорії частоти: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); невідомо (частота не може бути визначена на підставі наявних даних). У межах кожної групи за частотою побічні реакції наведені у порядку зменшення серйозності.

У таблиці 1 представлені побічні реакції, зареєстровані у базових дослідженнях та у післяреєстраційний період у зв'язку із внутрішньовенним застосуванням тільки трастузумабу або його комбінації з хіміотерапією.

Усі включені терміни ґрунтуються на найвищому відсотку, що спостерігався у базових клінічних дослідженнях. Крім того, до таблиці 1 включені терміни, зареєстровані у післяреєстраційний період.



Таблиця 1

Побічні ефекти, зареєстровані при внутрішньовенному застосуванні трастузумабу як монотерапії або в комбінації з хіміотерапією у базових клінічних дослідженнях (n = 8386) та у післяреєстраційний період

Клас системи органів	Побічна реакція	Частота
Інфекції та інвазії	Інфекція	Дуже часто
	Назофарингіт	Дуже часто
	Нейтропенічний сепсис	Часто
	Цистит	Часто
	Грип	Часто
	Синусит	Часто
	Інфекції шкіри	Часто
	Риніт	Часто
	Інфекція верхніх дихальних шляхів	Часто
	Інфекція сечовивідних шляхів	Часто
	Фарингіт	Часто
Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи кісти та поліпи)	Прогресування злоякісного новоутворення	Невідомо
	Прогресування новоутворення	Невідомо
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Фебрильна нейтропенія	Дуже часто
	Анемія	Дуже часто
	Нейтропенія	Дуже часто
	Зменшення числа лейкоцитів/лейкопенія	Дуже часто
	Тромбоцитопенія	Дуже часто
	Гіпопротромбінемія	Невідомо
	Імунна тромбоцитопенія	Невідомо
Порушення з боку імунної системи	Підвищена чутливість	Часто
	+ Анафілактична реакція	Рідко
	+ Анафілактичний шок	Рідко
Порушення обміну речовин і харчування	Зменшення маси тіла/втрата маси тіла	Дуже часто
	Анорексія	Дуже часто
	Синдром лізису пухлини	Невідомо
	Гіперкаліємія	Невідомо
Порушення з боку психіки	Безсоння	Дуже часто
	Тривожність	Часто
	Депресія	Часто
Порушення з боку нервової системи	¹ Тремор	Дуже часто
	Запаморочення	Дуже часто
	Головний біль	Дуже часто
	Парестезія	Дуже часто
	Дисгевзія	Дуже часто
	Периферична нейропатія	Часто
	Підвищення м'язового тону	Часто
	Сонливість	Часто
Порушення з боку органів зору	Кон'юнктивіт	Дуже часто
	Посилена сльозотеча	Дуже часто
	Сухість ока	Часто
	Набряк диска зорового нерва	Невідомо
	Крововилив у сітківку	Невідомо



Клас системи органів	Побічна реакція	Частота
Порушення з боку органів слуху та рівноваги	Глухота	Нечасто
Порушення з боку серця	¹ Зниження артеріального тиску	Дуже часто
	¹ Підвищення артеріального тиску	Дуже часто
	¹ Нерегулярне серцебиття	Дуже часто
	¹ Тріпотіння серця	Дуже часто
	Зменшення фракції викиду*	Дуже часто
	⁺ Серцева недостатність (застійна)	Часто
	⁺ ¹ Суправентрикулярна тахіаритмія	Часто
	Кардіоміопатія	Часто
	¹ Пальпітація	Часто
	Перикардіальний випіт	Нечасто
	Кардіогенний шок	Невідомо
	Ритму галопу	Невідомо
	Порушення з боку судинної системи	Припливи
⁺ ¹ Артеріальна гіпотензія		Часто
Розширення судин		Часто
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення	⁺ Задишка	Дуже часто
	Кашель	Дуже часто
	Носова кровотеча	Дуже часто
	Ринорея	Дуже часто
	⁺ Пневмонія	Часто
	Астма	Часто
	Порушення з боку легень	Часто
	⁺ Плевральний випіт	Часто
	⁺ ¹ Свистяче дихання	Нечасто
	Пневмоніт	Нечасто
	⁺ Легеневий фіброз	Невідомо
	⁺ Респіраторний дистрес	Невідомо
	⁺ Дихальна недостатність	Невідомо
	⁺ Інфільтрація легень	Невідомо
	⁺ Гострий набряк легень	Невідомо
	⁺ Гострий респіраторний дистрес-синдром	Невідомо
	⁺ Бронхоспазм	Невідомо
	⁺ Гіпоксія	Невідомо
	⁺ Знижена сатурація киснем	Невідомо
	Набряк гортані	Невідомо
	Ортопное	Невідомо
	Набряк легень	Невідомо
	Інтерстиціальне захворювання легень	Невідомо
Порушення з боку травної системи	Діарея	Дуже часто
	Блювання	Дуже часто
	Нудота	Дуже часто
	¹ Набряк губ	Дуже часто
	Біль у животі	Дуже часто
	Диспепсія	Дуже часто
	Запор	Дуже часто
	Стоматит	Дуже часто

Клас системи органів	Побічна реакція	Частота	
	Геморой	Часто	
	Сухість у роті	Часто	
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Гепатоцелюлярне ураження	Часто	
	Гепатит	Часто	
	Болісність в області печінки	Часто	
	Жовтяниця	Рідко	
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Еритема	Дуже часто	
	Висипання	Дуже часто	
	¹ Припухлість обличчя	Дуже часто	
	Алопеція	Дуже часто	
	Порушення з боку нігтів	Дуже часто	
	Синдром долонно-підшовної еритродизестезії	Дуже часто	
	Акне	Часто	
	Сухість шкіри	Часто	
	Екхімоз	Часто	
	Гіпергідроз	Часто	
	Макулопапульозне висипання	Часто	
	Свербіж	Часто	
	Онїхоклазія	Часто	
	Дерматит	Часто	
	Кропив'янка	Нечасто	
	Ангіоневротичний набряк	Невідомо	
	Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	Артралгія	Дуже часто
		¹ Напруження м'язів	Дуже часто
Міалгія		Дуже часто	
Артрит		Часто	
Біль у спині		Часто	
Біль у кістках		Часто	
Спазми м'язів		Часто	
Біль у шиї		Часто	
Біль у кінцівках		Часто	
Порушення з боку нирок і сечовидільної системи	Порушення з боку нирок	Часто	
	Мембранозний гломерулонефрит	Невідомо	
	Гломерулонефropатія	Невідомо	
	Ниркова недостатність	Невідомо	
Ускладнення вагітності, післяпологові та перинатальні стани	Олігогідрамніон	Невідомо	
	Гіпоплазія нирок	Невідомо	
	Гіпоплазія легень	Невідомо	
Порушення з боку репродуктивної системи та молочної залози	Запалення молочної залози/мастит	Часто	
Загальні порушення та стан місця введення	Астенія	Дуже часто	
	Біль у грудній клітці	Дуже часто	
	Озноб	Дуже часто	
	Втомлюваність	Дуже часто	
	Грипоподібні симптоми	Дуже часто	
	Інфузійна реакція	Дуже часто	
	Біль	Дуже часто	
	Пірексія	Дуже часто	



Клас системи органів	Побічна реакція	Частота
	Запалення слизових оболонок	Дуже часто
	Периферичний набряк	Дуже часто
	Нездужання	Часто
	Набряк	Часто
Травми, отруєння та ускладнення процедур	Контузія	Часто

+ Позначає побічні реакції, зареєстровані у зв'язку з летальним наслідком.

¹ Позначає побічні реакції, зареєстровані здебільшого у зв'язку з інфузійними реакціями. Конкретні значення відсотків цих явищ відсутні.

* Спостерігалось при комбінованій терапії після застосування антрациклінів та у комбінації з таксанами.

Опис окремих побічних реакцій

Серцева дисфункція

Застійна серцева недостатність (II–IV клас за класифікацією NYHA) є частою побічною реакцією, пов'язаною із застосуванням трастузумабу, що асоціювалася з летальним наслідком (див. розділ 4.4). У пацієнтів, які отримували лікування трастузумабом, спостерігалися ознаки та симптоми серцевої дисфункції, такі як задишка, ортопное, посилений кашель, набряк легень, ритм галопу (S3) або знижена фракція викиду шлуночків (див. розділ 4.4)

У 3 базових клінічних дослідженнях ад'ювантної терапії трастузумабом у комбінації з хіміотерапією частота серцевої дисфункції 3/4 ступеня (зокрема симптоматична застійна серцева недостатність) була подібною такій у пацієнтів, яким застосовували тільки хіміотерапію (тобто не отримували трастузумаб), та у пацієнтів, яким вводили трастузумаб послідовно після таксану (0,3–0,4%). Частота була найвищою у групі пацієнтів, яким застосовували трастузумаб одночасно з таксаном (2,0%). Досвід одночасного застосування трастузумабу та антрацикліну у режимі низьких доз при неoad'ювантній терапії обмежений (див. розділ 4.4).

Коли трастузумаб застосовували після завершення ад'ювантної хіміотерапії, серцева недостатність III–IV класу за класифікацією NYHA спостерігалася у 0,6% пацієнтів у групі однорічного лікування після медіани періоду спостереження 12 місяців. У дослідженні BO16348 після медіани періоду спостереження 8 років частота тяжкої ЗСН (III та IV клас за класифікацією NYHA) у групі однорічного лікування трастузумабом становила 0,8%, а частота легкої симптоматичної та безсимптомної дисфункції лівого шлуночка становила 4,6%.

Оборотність тяжкої ЗСН (визначалась як щонайменше два послідовні значення ФВЛШ $\geq 50\%$ після події) була виявлена у 71,4% пацієнтів, які отримували лікування трастузумабом. Оборотноість легкої симптоматичної та безсимптомної дисфункції лівого шлуночка спостерігалася у 79,5% пацієнтів. Приблизно 17% явищ, пов'язаних із серцевою дисфункцією, відбулися після завершення застосування трастузумабу.

У базових дослідженнях внутрішньовенного застосування трастузумабу при метастатичному захворюванні частота серцевої дисфункції коливалася між 9% та 12% при комбінації з паклітакселом порівняно з 1–4% при застосуванні тільки паклітакселу. При монотерапії показник становив 6–9%. Найвища частота серцевої дисфункції спостерігалася серед пацієнтів, які отримували трастузумаб одночасно з антрацикліном/дифлюфосфідом (27%),



і була значно вищою, ніж при застосуванні тільки антрацикліну/циклофосфаміду (7–10 %). У подальшому дослідженні з проспективним моніторингом функції серця частота симптоматичної ЗСН становила 2,2 % серед пацієнтів, які отримували трастузумаб та доцетаксел, порівняно з 0 % серед пацієнтів, які отримували тільки доцетаксел. У більшості пацієнтів (79 %), у яких протягом цих досліджень розвинулася серцева дисфункція, спостерігалось покращення після стандартного лікування ЗСН.

Інфузійні реакції, алергоподібні реакції та підвищена чутливість

Визначено, що приблизно 40 % пацієнтів, які отримують лікування трастузумабом, зазнають певної форми інфузійної реакції. Однак більшість інфузійних реакцій є легкими або помірними за інтенсивністю (система оцінки загальних критеріїв токсичності Національного інституту раку, NCI-CTC) та зазвичай виникають на початку лікування, тобто під час першої, другої та третьої інфузій, і частота їх зменшується при наступних інфузіях. Реакції включають озноб, лихоманку, задишку, артеріальну гіпотензію, свистяче дихання, бронхоспазм, тахікардію, зниження сатурації киснем, респіраторний дистрес, висипання, нудоту, блювання та головний біль (див. розділ 4.4). Частота інфузійних реакцій усіх ступенів відрізняється у різних дослідженнях залежно від показань, методології збору даних та того, чи застосовували трастузумаб одночасно з хіміотерапією або як монотерапію.

Тяжкі анафілактичні реакції, що потребують негайного додаткового втручання, зазвичай можуть виникнути під час або першої, або другої інфузії трастузумабу (див. розділ 4.4) та були пов'язані з летальним наслідком.

Анафілактоїдні реакції спостерігались у поодиноких випадках.

Гематотоксичність

Фебрильна нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія та нейтропенія виникали дуже часто. Частота виникнення гіпопротромбінемії невідома. Ризик нейтропенії може бути декілька підвищеним при застосуванні трастузумабу з доцетакселом після терапії антрацикліном.

Легеневі явища

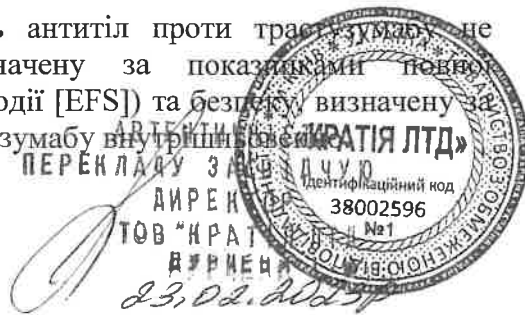
Тяжкі побічні реакції з боку легень виникають у зв'язку із застосуванням трастузумабу та були пов'язані з летальним наслідком. До них зокрема належать інфільтрати у легенях, гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонія, пневмоніт, плевральний випіт, респіраторний дистрес, гострий набряк легень та дихальна недостатність (див. розділ 4.4).

Заходи з мінімізації ризиків, які відповідають Плану управління ризиками у країнах ЄС, докладно наведені в розділі «Застереження та запобіжні заходи» (розділ 4.4).

Імуногенність

У дослідженні неоад'ювантної-ад'ювантної терапії PPM3 (BO2227) при медіані періоду спостереження понад 70 місяців у 10,1 % (30 з 296) пацієнтів, які отримували трастузумаб внутрішньовенно, утворилися антитіла проти трастузумабу. Нейтралізуючі антитіла проти трастузумабу були виявлені у взятих після вихідного етапу зразках крові 2 з 30 пацієнтів групи внутрішньовенного трастузумабу.

Клінічна значимість цих антитіл невідома. Наявність антитіл проти трастузумабу не впливала на фармакокінетику, ефективність (визначену за показниками появи патоморфологічної відповіді [pCR] та виживаності без події [EFS]) та безпеку, визначену за виникненням реакцій, пов'язаних із застосуванням трастузумабу внутрішньовенно.



Дані щодо імуногенності трастузумабу при раку шлунка відсутні.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності, зазначену в додатку V.

4.9 Передозування

Досвід передозування людині у клінічних дослідженнях відсутній. Одноразові дози трастузумабу вище 10 мг/кг не застосовувалися у клінічних дослідженнях; підтримувальна доза 10 мг/кг 1 раз на 3 тижні після навантажувальної дози 8 мг/кг вивчалася у клінічному дослідженні за участю пацієнтів із метастатичним раком шлунка. Дози до цього рівня добре переносилися.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: антинеопластичні засоби, моноклональні антитіла, код АТХ: L01FD01.

Препарат Онтрузант є біоподібним лікарським засобом (біосиміляром). Детальна інформація розміщена на веб-сайті Європейського агентства лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Трастузумаб – це рекомбінантні гуманізовані моноклональні антитіла класу IgG1 проти рецепторів 2-го типу епідермального фактора росту людини (HER2). Гіперекспресія HER2 спостерігається у 20–30 % випадків первинного раку молочної залози. Дослідження рівня позитивного статусу HER2 при раку шлунка (РШ) методом імуногістохімії (ІГХ) та флюоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) або хромогенної гібридизації *in situ* (CISH) показали, що існує широка варіативність позитивного статусу HER2 у діапазоні від 6,8 % до 34,0 % за результатами ІГХ та від 7,1 % до 42,6 % за результатами FISH. Дослідження показують, що пацієнти з раком молочної залози, у пухлинах яких спостерігається гіперекспресія HER2, мають скорочену виживаність без захворювання порівняно з пацієнтами, у пухлинах яких гіперекспресія HER2 відсутня. Позаклітинний домен рецептора (ECD, p105) може виділятися у кровообіг та бути визначеним у пробах сироватки крові.

Механізм дії

Трастузумаб із високою афінністю та специфічністю зв'язується із субдоменом IV, юкста-мембранним регіоном позаклітинного домену HER2. Зв'язування трастузумабу з HER2 пригнічує незалежну від ліганду передачу сигналу HER2 та запобігає протеолізу його позаклітинного домену, механізму активації HER2. Як у дослідженнях *in vitro*, так і на тваринах було показано, що в результаті трастузумаб пригнічує проліферацію пухлинних клітин людини з гіперекспресією HER2. Крім того, трастузумаб є потужним медіатором антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC). У дослідженнях *in vitro* було показано, що опосередкована трастузумабом ADCC впливає переважно на пухлинні клітини з гіперекспресією HER2 порівняно з раковими клітинами без гіперекспресії HER2.

Виявлення гіперекспресії HER2 або ампліфікації гена HER2



Виявлення гіперекспресії HER2 або ампліфікації гена HER2 при раку молочної залози

Трастузумаб слід застосовувати лише пацієнтам, у пухлинах яких спостерігається гіперекспресія HER2 або ампліфікація гена HER2, що визначається за допомогою точного та валідованого методу. Гіперекспресію HER2 слід виявляти за допомогою дослідження на основі імуногістохімії (ІГХ) фіксованих блоків пухлини (див. розділ 4.4). Ампліфікацію гена HER2 слід виявляти за допомогою флюоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) або хромогенної гібридизації *in situ* (CISH) фіксованих блоків пухлини. Пацієнтам показано лікування трастузумабом, якщо у них виявлено виражену гіперекспресію HER2, описану як результат 3+ за методом ІГХ, або як позитивний результат FISH або CISH.

Для забезпечення точних та відтворюваних результатів дослідження повинно проводитися в спеціалізованій лабораторії, що може забезпечити валідацію методів дослідження.

Рекомендована система оцінки варіантів забарвлення за методом ІГХ наведена в таблиці 2.

Таблиця 2

Рекомендована система оцінки варіантів забарвлення за методом ІГХ при раку молочної залози

Результат у балах	Варіант забарвлення	Оцінка гіперекспресії HER2
0	Забарвлення відсутнє або спостерігається забарвлення мембран < 10 % пухлинних клітин	Негативна
1+	Виявляється слабке/ледь помітне забарвлення мембран > 10 % пухлинних клітин. Мембрани клітин забарвлені лише частково.	Негативна
2+	Виявляється слабке або помірне повне забарвлення мембран > 10 % пухлинних клітин.	Сумнівна
3+	Виявляється інтенсивне повне забарвлення мембран > 10 % пухлинних клітин.	Позитивна

Загалом результат FISH вважається позитивним, якщо відношення кількості копій гена HER2 на одну пухлинну клітину до кількості копій 17-ї хромосоми більше або дорівнює 2, або якщо виявлено більше 4 копій гена HER2 на пухлинну клітину, якщо контроль 17-ї хромосоми не використовується.

Загалом результат CISH вважається позитивним, якщо виявлено більше 5 копій гена HER2 на ядро більше 50 % пухлинних клітин.

Детальна інформація щодо проведення аналізу та інтерпретації результатів наведена у листках-вкладишах валідованих методів FISH та CISH. Також можуть застосовуватися офіційні рекомендації щодо HER2-тестування.

Дослідження будь-яким іншим методом, що може бути використаний для оцінки експресії білка або гена HER2, повинні проводитися тільки у лабораторіях, які використовують належні найсучасніші валідовані методи. Такі методи повинні бути чутливими і достатньо точними, щоб виявити гіперекспресію HER2, та бути в змозі розрізнити помірну (відповідно 2+) та виражену (відповідно 3+) гіперекспресію HER2.

Виявлення гіперекспресії HER2 або ампліфікації гена HER2 при раку шлунка

Для виявлення гіперекспресії HER2 або ампліфікації гена HER2 слід використовувати тільки точні та валідовані методи дослідження. У якості першого методу рекомендується ІГХ, а у випадках, коли також необхідно визначити статус ампліфікації гена



HER2, слід застосовувати також або посилену сріблом гібридизацію *in situ* (SISH), або метод FISH. Однак метод SISH рекомендується для паралельної оцінки гістології та морфології пухлини. Для забезпечення валідації методів дослідження та отримання точних та відтворюваних результатів слід проводити дослідження HER2 у лабораторії, укомплектованій кваліфікованим персоналом. Повні інструкції щодо проведення та інтерпретації результатів наведені в інформаційній листівці, що надається із застосованими методами дослідження HER2.

У дослідженні ToGA (BO18255) пацієнти, пухлини яких демонстрували результат 3+ за методом ІГХ або позитивний результат FISH, були визначені як HER2-позитивні та включені у дослідження. Виходячи з результатів клінічних досліджень, позитивні ефекти отримані тільки для пацієнтів із найвищим рівнем гіперекспресії білка HER2, визначеним як результат 3+ за результатом ІГХ, або 2+ за ІГХ та позитивним результатом FISH.

При порівнянні методів (дослідження D008548) спостерігалася висока ступінь узгодженості (> 95 %) методів SISH та FISH у виявленні ампліфікації гена HER2 у пацієнтів із раком шлунка.

Гіперекспресію HER2 слід виявляти методом на основі імуногістохімії (ІГХ) фіксованих блоків пухлини; ампліфікацію гена HER2 слід виявляти за допомогою гібридизації *in situ* методом SISH або FISH на фіксованих блоках пухлини.

Рекомендована система оцінки варіантів забарвлення за методом ІГХ наведена в таблиці 3.

Таблиця 3

Рекомендована система оцінки варіантів забарвлення за методом ІГХ при раку шлунка

Результат у балах	Хірургічний препарат – варіант забарвлення	Біоптат – варіант забарвлення	Оцінка гіперекспресії HER2
0	Реактивність відсутня або реактивність мембран < 10 % пухлинних клітин	Реактивність відсутня або реактивність мембрани будь-якої пухлинної клітини	Негативна
1+	Слабка/ледь помітна реактивність мембран ≥ 10 % пухлинних клітин; часткова реактивність мембран клітин	Кластер пухлинних клітин зі слабкою/ледь помітною реактивністю мембран незалежно від відсотка забарвлених пухлинних клітин	Негативна
2+	Слабка або помірна повна реактивність базолатеральних або латеральних мембран ≥ 10 % пухлинних клітин	Кластер пухлинних клітин зі слабкою або помірною повною реактивністю базолатеральних або латеральних мембран незалежно від відсотка забарвлених пухлинних клітин	Сумнівна



3+	Виражена повна реактивність базолатеральних або латеральних мембран $\geq 10\%$ пухлинних клітин	Кластер пухлинних клітин із вираженою повною реактивністю базолатеральних або латеральних мембран незалежно від відсотка забарвлених пухлинних клітин	Позитивна
----	--	---	-----------

Загалом результати SISH або FISH вважаються позитивними, якщо відношення кількості копій гена HER2 на пухлинну клітину до кількості копій 17-ї хромосоми більше або дорівнює 2.

Клінічні ефективність та безпека

Метастатичний рак молочної залози

Трастузумаб застосовували в клінічних дослідженнях як монотерапію пацієнтам із МРМЗ із гіперекспресією HER2 у пухлинах, які не отримали ефекту від одного або більше режимів хіміотерапії з приводу метастатичного захворювання (тільки трастузумаб).

Також трастузумаб застосовували у комбінації з паклітакселом або доцетакселом для лікування пацієнтів, які не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання. Пацієнтів, які раніше отримували ад'ювантну хіміотерапію на основі антрациклінів, лікували паклітакселом (175 мг/м², інфузія протягом 3 годин) з трастузумабом або без нього. У базовому дослідженні доцетакселу (100 мг/м², інфузія протягом 1 години) з трастузумабом або без нього 60 % пацієнтів отримували попередню ад'ювантну хіміотерапію на основі антрациклінів. Пацієнтів лікували трастузумабом до початку прогресування захворювання.

Ефективність трастузумабу у комбінації з паклітакселом при лікуванні пацієнтів, які не отримували попередньої ад'ювантної терапії антрациклінами, не досліджувалася. Однак комбінація трастузумабу та доцетакселу була ефективною при лікуванні пацієнтів незалежно від того, чи отримували вони попередню ад'ювантну терапію антрациклінами.

Для визначення відповідності пацієнтів критеріям базового клінічного дослідження монотерапії трастузумабом та комбінації трастузумабу з паклітакселом, як метод дослідження гіперекспресії HER2 застосували імуногістохімічне забарвлення на HER2 фіксованого матеріалу пухлин молочної залози з використанням мипачих моноклональних антитіл CB11 та 4D5. Ці тканини фіксували формаліном або фіксуючою сумішшю Буена. У цьому дослідницькому аналізі в рамках клінічного дослідження, що проводився в центральній лабораторії, використовували шкалу від 0 до 3+. Були включені пацієнти, у яких забарвлення класифіковано як 2+ або 3+, тоді як пацієнти із забарвленням 0 або 1+ були виключені. Більше ніж у 70 % зареєстрованих пацієнтів спостерігалася гіперекспресія 3+. Дані свідчать, що позитивний ефект був більшим серед пацієнтів з більш високим рівнем гіперекспресії HER2 (3+).

У базовому дослідженні доцетакселу з трастузумабом або без нього основним методом дослідження, застосованим для визначення позитивного статусу HER2, була імуногістохімія. Меншість пацієнтів була обстежена за допомогою флюоресцентної гібридизації in situ (FISH). У 87 % включених у це дослідження пацієнтів спостерігалася захворювання із результатом ІГХ 3+, а у 95 % – з ІГХ 3+ та/або позитивним результатом FISH.



Щотижневе дозування при метастатичному раку молочної залози

Результати щодо ефективності у дослідженнях монотерапії та комбінованої терапії узагальнено в таблиці 4.

Таблиця 4

Результати щодо ефективності у дослідженнях монотерапії та комбінованої терапії

Параметр	Монотерапія Трастузумаб ¹ N = 172	Комбінована терапія			
		Трастузумаб плюс паклітаксел ² N = 68	Паклітаксел ² N = 77	Трастузумаб плюс доцетаксел ³ N = 92	Доцетаксел ³ N = 94
Частота відповіді (95 % ДІ)	18 % (13–25)	49 % (36–61)	17 % (9–27)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
Медіана тривалості відповіді (місяці) (95 % ДІ)	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)
Медіана ЧДП (місяці) (95 % ДІ)	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)
Медіана виживаності (місяці) (95 % ДІ)	16,4 (12,3–НВ)	24,8 (18,6–33,7)	17,9 (11,2–23,8)	31,2 (27,3–40,8)	22,74 (19,1–30,8)

ЧДП – час до прогресування; «НВ» вказує, що значення не може бути визначено або ще не досягнуто.

1. Дослідження N0649g: підгрупа пацієнтів із результатом ІГХ 3+
2. Дослідження N0648g: підгрупа пацієнтів із результатом ІГХ 3+
3. Дослідження M77001: група повного аналізу (ІТТ), результати за 24 місяці

Комбінована терапія трастузумабом та анастрозолом

Трастузумаб у поєднанні з анастрозолом досліджувався для першої лінії лікування пацієнок постменопаузального віку з МРМЗ з гіперекспресією HER2, які були гормон-рецептор-позитивними (тобто естроген-рецептор-позитивними [ЕР-позитивними] та/або прогестерон-рецептор-позитивними [ПР-позитивними]). Показник виживаності без прогресування подвоївся у групі трастузумабу з анастрозолом порівняно з групою анастрозолу (4,8 місяця проти 2,4 місяця). Стосовно інших параметрів покращення при застосуванні комбінації спостерігалось щодо загальної відповіді (16,5 % проти 6,7 %); частоти клінічної ефективності (42,7 % проти 27,9 %); часу до прогресування (4,8 місяця проти 2,4 місяця). Не було зафіксовано різниці між групами щодо часу до відповіді та тривалості відповіді. У групі комбінованого лікування медіана загальної виживаності була подовжена на 4,6 місяця. Різниця не була статистично значущою, однак більше половини пацієнок групи із застосуванням лише анастрозолу перейшли на режим, що містить трастузумаб, після прогресування захворювання.

Тритижневе дозування при метастатичному раку молочної залози

Результати щодо ефективності у непорівняльних дослідженнях монотерапії та комбінованої терапії узагальнено у таблиці 5.



Таблиця 5

Результати щодо ефективності у непорівняльних дослідженнях монотерапії та комбінованої терапії

Параметр	Монотерапія		Комбінована терапія	
	Трастузумаб ¹ N = 105	Трастузумаб ² N = 72	Трастузумаб плюс паклітаксел ³ N = 32	Трастузумаб плюс доцетаксел ⁴ N = 110
Частота відповіді (95 % ДІ)	24 % (15–35)	27 % (14–43)	59 % (41–76)	73 % (63–81)
Медіана тривалості відповіді (місяці) (діапазон)	10,1 (2,8–35,6)	7,9 (2,1–18,8)	10,5 (1,8–21)	13,4 (2,1–55,1)
Медіана ЧДП (місяці) (95 % ДІ)	3,4 (2,8–4,1)	7,7 (4,2–8,3)	12,2 (6,2–НВ)	13,6 (11–16)
Медіана виживаності (місяці) (95 % ДІ)	НВ	НВ	НВ	47,3 (32–НВ)

ЧДП — час до прогресування; «НВ» вказує, що значення не може бути визначено або ще не досягнуто.

1. Дослідження WO16229: навантажувальна доза 8 мг/кг з наступним режимом 6 мг/кг кожні 3 тижні
2. Дослідження MO16982: навантажувальна доза 6 мг/кг щотижня × 3 з наступним тритижневим режимом 6 мг/кг
3. Дослідження VO15935
4. Дослідження MO16419

Локалізація прогресування

Частота прогресування захворювання у печінці значно знижувалася при лікуванні пацієнтів комбінацією трастузумабу та паклітакселу, порівняно з лікуванням тільки паклітакселом (21,8 % проти 45,7 %; $p = 0,004$). У більшій кількості пацієнтів, які отримували трастузумаб та паклітаксел, спостерігалось прогресування в центральній нервовій системі порівняно з пацієнтами, які отримували лише паклітаксел (12,6 % проти 6,5 %; $p = 0,377$).

Ранній рак молочної залози (ад'ювантна терапія)

Ранній рак молочної залози визначається як неметастатична первинна інвазивна карцинома молочної залози.

Трастузумаб для ад'ювантної терапії досліджували у 4 великих багатоцентрових рандомізованих дослідженнях.

- Дослідження VO16348 було розроблено для порівняння лікування трастузумабом у тритижневому режимі протягом одного та двох років проти спостереження пацієнтів із HER2-позитивним РРМЗ після операції, стандартної хіміотерапії та променевої терапії (якщо застосовано). Крім того, було проведено порівняння лікування трастузумабом тривалістю два роки з тривалістю лікування трастузумабом протягом одного року. Пацієнтам, які підлягали лікуванню трастузумабом, призначали початкову навантажувальну дозу 8 мг/кг із наступним введенням 6 мг/кг кожні три тижні протягом одного або двох років.



- Дослідження NSABP B-31 та NCCTG N9831, які включали спільний аналіз, були розроблені для дослідження клінічного застосування комбінованого лікування трастузумабом із паклітакселом після хіміотерапії АС; додатково у дослідженні NCCTG N9831 також вивчали додавання трастузумабу послідовно до хіміотерапії АС → Р пацієнтам із HER2-позитивним РРМЗ після операції.
- Дослідження BCIRG 006 було розроблено для вивчення комбінованого лікування трастузумабом із доцетакселом після хіміотерапії АС або в комбінації з доцетакселом та карбоплатином пацієнтів із HER2 позитивним РРМЗ після операції.

Ранній рак молочної залози в дослідженні HERA обмежувався операбельною, первинною, інвазивною аденокарциномою молочної залози з позитивним статусом пахвових лімфатичних вузлів або негативним статусом пахвових лімфатичних вузлів при діаметрі пухлини щонайменше 1 см.

Спільний аналіз досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831 обмежував РРМЗ даними жінок з операбельним раком молочної залози високого ризику, визначеним як HER2-позитивний рак із позитивним статусом пахвових лімфатичних вузлів або HER2-позитивний з негативним статусом лімфатичних вузлів з ознаками високого ризику (розмір пухлини > 1 см та ER-негативність або розмір пухлини > 2 см незалежно від гормонального статусу).

У дослідженні BCIRG 006 пацієнти з HER2-позитивним РРМЗ визначалися або як пацієнти з позитивним статусом лімфатичних вузлів, або як пацієнти високого ризику з негативним статусом лімфатичних вузлів без залучення лімфатичних вузлів (pN0) та щонайменше 1 з наступних факторів: пухлина розміром більше 2 см, естроген-рецептор-негативність та прогестерон-рецептор-негативність, ступінь гістологічної диференціації та/або ядерного поліморфізму 2–3 або вік < 35 років).

Результати дослідження BO16348 щодо ефективності після медіани періоду спостереження 12 місяців* та 8 років** узагальнено у таблиці 6.

Таблиця 6

Результати дослідження BO16348 щодо ефективності

Параметр	Медіана періоду спостереження 12 місяців*		Медіана періоду спостереження 8 років**	
	Спостереження N = 1693	Трастузумаб 1 рік N = 1693	Спостереження N = 1697***	Трастузумаб 1 рік N = 1702***
Вживаність без захворювання (DFS)				
- кількість пацієнтів із подією	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- кількість пацієнтів без події	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
Р-значення в порівнянні зі спостереженням	< 0,0001		< 0,0001	
Відношення ризиків порівняно зі спостереженням	0,54		0,76	
Безрецидивна виживаність				
- кількість пацієнтів із подією	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)



- кількість пацієнтів без події	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-значення в порівнянні зі спостереженням	< 0,0001		< 0,0001	
Відношення ризиків порівняно зі спостереженням	0,51		0,73	
Вживаність без віддалених вогнищ/ метастазування				
- кількість пацієнтів із подією	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- кількість пацієнтів без події	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-значення в порівнянні зі спостереженням	< 0,0001		< 0,0001	
Відношення ризиків порівняно зі спостереженням	0,50		0,76	
Загальна виживаність (смерть)				
- кількість пацієнтів із подією	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- кількість пацієнтів без події	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P-значення в порівнянні зі спостереженням	0,24		0,0005	
Відношення ризиків порівняно зі спостереженням	0,75		0,76	

*Спільна первинна кінцева точка DFS у групі 1 року лікування порівняно зі спостереженням відповідає попередньо визначеній статистичній межі

** Остаточний аналіз (включаючи перехресний перехід 52 % пацієнтів із групи спостереження до групи трастузумабу)

*** Існує невідповідність загального обсягу вибірки через невелику кількість пацієнтів, рандомізованих після останньої дати аналізу даних 12-місячної медіани періоду спостереження

Результати проміжного аналізу ефективності перетнули попередньо визначену протоколом статистичну межу порівняння лікування трастузумабом протягом 1-го року зі спостереженням. Після медіани періоду спостереження 12 місяців відношення ризиків (BP) виживаності без захворювання (DFS) становило 0,54 (95 % ДІ 0,44, 0,67), що транслюється в абсолютну перевагу у 7,6 відсоткового пункту (85,8 % проти 78,2 %) на користь групи трастузумабу стосовно показника 2-річної виживаності без захворювання.

Після медіани періоду спостереження 8 років був проведений остаточний аналіз, який показав, що лікування трастузумабом протягом 1 року пов'язано зі зменшенням ризику на 24 % порівняно з тільки спостереженням (BP = 0,76; 95 % ДІ 0,67, 0,86). Це транслюється в абсолютну перевагу у 6,4 відсоткового пункту на користь лікування трастузумабом протягом 1 року стосовно показника 8-річної виживаності без захворювання.

У цьому остаточному аналізі подовжене лікування трастузумабом протягом 2 років на



показало додаткової переваги порівняно з лікуванням протягом 1 року (BP 2 роки проти 1 року щодо DFS у ITT-популяції = 0,99 (95 % ДІ 0,87, 1,13), $p = 0,90$ та щодо загальної виживаності (ЗВ) BP = 0,98 (0,83, 1,15); $p = 0,78$). Частота безсимптомної серцевої дисфункції була підвищена у групі 2-річного лікування (8,1 % проти 4,6 % у групі 1-річного лікування). У більшості пацієнтів групи 2-річного лікування (20,4 %) спостерігався принаймні 1 побічний ефект 3-го або 4-го ступеня порівняно з групою 1-річного лікування (16,3 %).

У дослідженнях NSABP B-31 та NCCTG N9831 трастузумаб застосовували в комбінації з паклітакселом після хіміотерапії АС.

Доксорубіцин та циклофосфамід застосовували одночасно наступним чином:

- доксорубіцин дозою 60 мг/м^2 внутрішньовенно струминно кожні 3 тижні протягом 4 циклів;
- циклофосфамід дозою 600 мг/м^2 внутрішньовенно протягом 30 хвилин кожні 3 тижні протягом 4 циклів.

Паклітаксел у комбінації з трастузумабом застосовували наступним чином:

- паклітаксел дозою 80 мг/м^2 внутрішньовенно у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії щотижня протягом 12 тижнів
- або
- паклітаксел дозою 175 мг/м^2 внутрішньовенно у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні протягом 4 циклів (1-й день кожного циклу).

Результати спільного аналізу ефективності у дослідженнях NSABP B-31 та NCCTG 9831 на момент остаточного аналізу DFS* узагальнено в таблиці 7. Медіана тривалості спостереження становила 1,8 року для пацієнтів групи АС → Р та 2 роки для пацієнтів групи АС → РН.

Таблиця 7

Узагальнені результати спільного аналізу ефективності у дослідженнях NSABP B-31 та NCCTG N9831 на момент остаточного аналізу DFS*

Параметр	АС→Р (n = 1679)	АС→РН (n = 1672)	Відношення ризиків проти АС→Р (95 % ДІ) р-значення
Виживаність без захворювання (DFS) Кількість пацієнтів із подією (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) $p < 0,0001$
Віддалений рецидив кількість пацієнтів із подією	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) $p < 0,0001$
Смерть (подія ЗВ): кількість пацієнтів із подією	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) $p = 0,014^{**}$

А: доксорубіцин; С: циклофосфамід; Р: паклітаксел; Н: трастузумаб

* При медіані тривалості спостереження 1,8 року за пацієнтами групи АС→Р та 2 роки за пацієнтами групи АС→РН

** Р-значення для ЗВ не перетнуло попередньо визначену статистичну межу для порівняння груп АС→РН проти АС→Р



Стосовно первинної кінцевої точки (DFS) додавання трастузумабу до хіміотерапії паклітакселом призвело до зниження ризику рецидиву захворювання на 52 %. Відношення ризиків транслюється в абсолютну перевагу в 11,8 відсоткового пункту (87,2 % проти 75,4 %) на користь групи АС → РН (трастузумаб) стосовно показника 3-річної виживаності без захворювання.

На момент оновлення даних із безпеки після медіани періоду спостереження 3,5–3,8 року, аналіз DFS підтвердив величину позитивного ефекту, показану в остаточному аналізі DFS. Незважаючи на перехід на трастузумаб у контрольній групі, додавання трастузумабу до хіміотерапії паклітакселом призвело до зниження ризику рецидиву захворювання на 52 %. Додавання трастузумабу до хіміотерапії паклітакселом також призвело до зниження ризику смерті на 37 %.

Попередньо запланований остаточний аналіз ЗВ у рамках спільного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831 був здійснений тоді, коли сталося 707 випадків смерті (медіана періоду спостереження 8,3 року в групі АС → РН). Лікування АС → РН призвело до статистично значущого покращення ЗВ порівняно з лікуванням АС → Р (стратифіковане ВР = 0,64; 95 % ДІ 0,55, 0,74; логрангове р-значення < 0,0001). Через 8 років показник виживаності оцінювався у 86,9 % у групі АС → РН та 79,4 % у групі АС → Р, абсолютна перевага становила 7,4 % (95 % ДІ 4,9, 10,0 %).

Остаточні результати спільного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831 щодо ЗВ узагальнено в таблиці 8 нижче.

Таблиця 8

Остаточний аналіз загальної виживаності в рамках спільного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831

Параметр	АС→Р (N = 2032)	АС→РН (N = 2031)	Р-значення в порівнянні з АС→Р	Відношення ризиків порівняно з АС→Р (95 % ДІ)
Смерть (подія ЗВ): Кількість пацієнтів із подією (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

А: доксорубіцин; С: циклофосамід; Р: паклітаксел; Н: трастузумаб

Аналіз DFS також було проведено під час остаточного аналізу ЗВ у рамках спільного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831. Оновлені результати аналізу DFS (стратифіковане ВР = 0,61; 95 % ДІ 0,54, 0,69) показали аналогічну перевагу щодо DFS порівняно з остаточним первинним аналізом DFS, незважаючи на те, що 24,8 % пацієнтів групи АС → Р перейшли на застосування трастузумабу. Через 8 років показник виживаності без захворювання визначався на рівні 77,2 % (95 % ДІ 75,4, 79,1) у групі АС → РН, абсолютна перевага в 11,8 % порівняно з групою АС → Р.

У дослідженні BCIRG 006 трастузумаб застосовували або в комбінації з доцетакселом після хіміотерапії АС (АС → ДН), або в комбінації з доцетакселом та карбоплатином (DCarbH).

Доцетаксел вводили наступним чином:

- доцетаксел внутрішньовенно 100 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії впродовж 1 години кожні 3 тижні протягом 4 циклів (2-й день першого циклу доцетакселу, потім 1-й день кожного наступного циклу)

або



- доцетаксел внутрішньовенно 75 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 1 години кожні 3 тижні протягом 6 циклів (2-й день 1-го циклу, потім 1-й день кожного наступного циклу),

після чого:

- карбоплатин при цільовій площі AUC = 6 мг/мл/хв вводився шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 30–60 хвилин повторно кожні 3 тижні загалом протягом 6 циклів.

Трастузумаб застосовувався щотижня разом із хіміотерапією та після цього кожні 3 тижні протягом 52 тижнів загалом.

Результати дослідження BCIRG 006 щодо ефективності узагальнено в таблицях 9 та 10. Медіана тривалості спостереження становила 2,9 року у групі AC → D та 3 роки у групах AC → DH та DCarbH.

Таблиця 9

Огляд аналізу ефективності AC → D порівняно з AC → DH у дослідженні BCIRG 006

Параметр	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Відношення ризиків порівняно з AC→D (95 % ДІ) р-значення
Вживаність без захворювання (DFS) кількість пацієнтів із подією	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Віддалений рецидив кількість пацієнтів із подією	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Смерть (подія ЗВ) кількість пацієнтів із подією	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

AC→D = доксорубіцин із циклофосфамідом із наступним застосуванням доцетакселу;
AC→DH = доксорубіцин із циклофосфамідом із наступним застосуванням доцетакселу з трастузумабом; ДІ = довірчий інтервал

Таблиця 10

Огляд аналізу ефективності AC → D порівняно з DCarbH у дослідженні BCIRG 006

Параметр	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Відношення ризиків порівняно з AC→D (95 % ДІ)
Вживаність без захворювання (DFS) кількість пацієнтів із подією	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Віддалений рецидив кількість пацієнтів із подією	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Смерть (подія ЗВ) кількість пацієнтів із подією	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

AC → D = доксорубіцин з циклофосфамідом із наступним застосуванням доцетакселу;
DCarbH = доцетаксел, карбоплатин і трастузумаб; ДІ = довірчий інтервал

У дослідженні BCIRG 006 для первинної кінцевої точки, DFS, відношення ризиків стосовно показника 3-річної виживаності без захворювання транслюється у абсолютну різницю в 5,8 відсоткового пункту (86,7 % проти 80,9 %) на користь групи AC → D (трастузумаб) і



4,6 відсоткового пункту (85,5 % проти 80,9 %) на користь групи DCarbH (трастузумаб) порівняно з AC → D.

У дослідженні BCIRG 006 у 213 з 1075 пацієнтів групи DCarbH (TCH), 221 з 1074 пацієнтів групи AC → DH (AC → TH) та 217 з 1073 групи AC → D (AC → T) оцінка загального стану за шкалою Карновського становила ≤ 90 (або 80, або 90) балів. У цій підгрупі пацієнтів не було помічено переваги за показником виживаності без захворювання (DFS) (BP = 1,16; 95 % ДІ 0,73, 1,83 для DCarbH (TCH) порівняно з AC → D (AC → T); BP = 0,97; 95 % ДІ 0,60, 1,55 для AC → DH (AC → TH) порівняно з AC → D).

Крім того, був проведений дослідницький апостеріорний аналіз сукупності даних спільного аналізу клінічних досліджень NSABP B-31/NCCTG N9831* та BCIRG 006, що поєднав події DFS та симптоматичні серцеві події; його результати узагальнено в таблиці 11.

Таблиця 11

Результати дослідницького апостеріорного аналізу даних зі спільного аналізу клінічних досліджень NSABP B-31/NCCTG N9831* та BCIRG 006, що поєднав події DFS та симптоматичні серцеві події

	AC → PH (проти AC → P) (NSABP B-31 та NCCTG N9831)*	AC → DH (проти AC → D) (BCIRG 006)	DCarbH (проти AC → D) (BCIRG 006)
Первинний аналіз ефективності			
Відношення ризиків DFS	0,48	0,61	0,67
(95 % ДІ)	(0,39–0,59)	(0,49–0,77)	(0,54–0,83)
р-значення	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,0003
Аналіз ефективності при тривалому спостереженні**			
Відношення ризиків DFS	0,61	0,72	0,77
(95 % ДІ)	(0,54, 0,69)	(0,61, 0,85)	(0,65, 0,90)
р-значення	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,0011
Дослідницький апостеріорний аналіз DFS та симптоматичних серцевих подій			
Тривале спостереження** Відношення ризиків (95 % ДІ)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: доксорубіцин; C: циклофосфамід; P: паклітаксел; D: доцетаксел; Carb: карбоплатин; H: трастузумаб.

ДІ = довірчий інтервал.

* На момент остаточного аналізу DFS. Медіана часу спостереження становила 1,8 року у групі AC → P та 2 роки у групі AC → PH.

** Медіана часу тривалого спостереження для спільного аналізу у клінічних дослідженнях становила 8,3 року (діапазон: від 0,1 до 12,1) у групі AC → PH та 7,9 року (діапазон: від 0,0 до 12,2) у групі AC → P; медіана часу тривалого спостереження у дослідженні BCIRG 006 становила 10,3 року у групах AC → D (діапазон: від 0,0 до 12,6) та DCarbH (діапазон: від 0,0 до 13,1) і 10,4 року (діапазон: від 0,0 до 12,7) у групі AC → DH.

Ранній рак молочної залози (неoad'ювантна-ад'ювантна терапія)

На даний час відсутні результати порівняння ефективності трастузумабу з ад'ювантною хіміотерапією при проведенні ад'ювантного лікування.



ад'ювантному лікуванні.

Стосовно неoad'ювантного-ад'ювантного лікування було розроблено багатоцентрове рандомізоване дослідження MO16432 з метою вивчення клінічної ефективності одночасного застосування трастузумабу з неoad'ювантною хіміотерапією, що включає антрациклін і таксан, із подальшим застосуванням трастузумабу ад'ювантно, загальною тривалістю лікування до 1 року. У дослідженні взяли участь пацієнти з вперше діагнованим місцевопоширеним (III стадія) або запальним PPM3. Пацієнти з HER2-позитивними пухлинами були рандомізовані для отримання або неoad'ювантної хіміотерапії одночасно з неoad'ювантним-ад'ювантним трастузумабом, або тільки неoad'ювантної хіміотерапії.

У дослідженні MO16432 трастузумаб (навантажувальна доза 8 мг/кг з наступною підтримувальною дозою 6 мг/кг кожні 3 тижні) застосовували одночасно з 10 циклами неoad'ювантної хіміотерапії наступним чином:

- доксорубіцин 60 мг/м² та паклітаксел 150 мг/м², що вводилися кожні 3 тижні протягом 3 циклів, після чого
 - паклітаксел 175 мг/м², що вводився кожні 3 тижні протягом 4 циклів,

після чого

- CMF 1-го та 8-го дня кожні 4 тижні протягом 3 циклів,

потім після операції слідували

- додаткові цикли ад'ювантної терапії трастузумабом (до завершення 1 року лікування).

Результати дослідження MO16432 щодо ефективності узагальнено у таблиці 12. Медіана тривалості спостереження у групі трастузумабу становила 3,8 року.

Таблиця 12

Результати дослідження MO16432 щодо ефективності

Параметр	Хіміотерапія + трастузумаб (n = 115)	Тільки хіміотерапія (n = 116)	
Вживаність без події			Відношення ризиків (95 % ДІ)
кількість пацієнтів із подією	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Загальна повна патоморфологічна відповідь* (95 % ДІ)	40 % (31,0, 49,6)	20,7 % (13,7, 29,2)	p = 0,0014
Загальна виживаність			Відношення ризиків (95 % ДІ)
кількість пацієнтів із подією	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

* визначено як відсутність будь-якого інвазивного раку у молочній залозі та у пахвових лімфатичних вузлах

Абсолютна перевага у 13 відсоткових пунктів на користь групи трастузумабу була визначена стосовно показника 3-річної виживаності без події (65 % проти 52 %).

Метастатичний рак шлунка

Трастузумаб у комбінації з хіміотерапією порівняно із застосуванням тільки хіміотерапії досліджували в одному рандомізованому відкритому дослідженні III фази (CO18255).



Хіміотерапію застосовували таким чином:

- капецитабін 1000 мг/м² перорально 2 рази на добу впродовж 14 днів кожні 3 тижні протягом 6 циклів (з вечора 1-го дня до ранку 15-го дня кожного циклу)
- або
- 5-фторурацил внутрішньовенно 800 мг/м²/добу у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії протягом 5 днів кожні 3 тижні протягом 6 циклів (з 1-го до 5-го дня кожного циклу).

Будь-який з них застосовували з:

- цисплатином 80 мг/м² кожні 3 тижні протягом 6 циклів у 1-й день кожного циклу.

Результати дослідження VO18225 щодо ефективності узагальнено у таблиці 13.

Таблиця 13

Результати дослідження VO18225 щодо ефективності

Параметр	FP N = 290	FP +H N = 294	ВР (95 % ДІ)	p-значення
Загальна виживаність, медіана, місяців	11,1	13,8	0,74 (0,60, 0,91)	0,0046
Вживаність без прогресування, медіана, місяців	5,5	6,7	0,71 (0,59, 0,85)	0,0002
Час до прогресування захворювання, медіана, місяців	5,6	7,1	0,70 (0,58, 0,85)	0,0003
Частота загальної відповіді, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Тривалість відповіді, медіана, місяців	4,8	6,9	0,54 (0,40, 0,73)	< 0,0001

FP + H: фторпіримідин/цисплатин + трастузумаб

FP: фторпіримідин/цисплатин

^a Відношення шансів

До дослідження включали пацієнтів, які раніше не отримували лікування з приводу HER2-позитивної неоперабельної місцевопоширеної чи рецидивуючої та/або метастатичної аденокарциноми шлунка або шлунково-стравохідного переходу, що не піддається радикальній терапії. Первинною кінцевою точкою була загальна виживаність, що визначалася як час від дати рандомізації до дати смерті з будь-якої причини. На момент проведення аналізу померло загалом 349 рандомізованих пацієнтів: 182 пацієнти (62,8 %) з групи контролю та 167 пацієнтів (56,8 %) з групи лікування. Більшість випадків смерті сталися внаслідок подій, пов'язаних із основним захворюванням на рак.

Апостеріорні аналізи у підгрупах свідчать, що позитивні ефекти лікування спостерігаються тільки у цільових пухлинах із більш високими рівнями білка HER2 (2+ за методом ІГХ/позитивний результат FISH або 3+ за методом ІГХ). Медіана загальної виживаності у групі високої експресії HER2 становила 11,8 місяця порівняно з 16 місяцями, ВР 0,65 (95 % ДІ 0,51, 0,83) та медіана виживаності без прогресування становила 5,5 місяця порівняно з 7,6 місяця, ВР 0,64 (95 % ДІ 0,51, 0,79) для лікування фторпіримідин/цисплатин порівняно з лікуванням фторпіримідин/цисплатин + трастузумаб відповідно. Для загальної виживаності ВР становило 0,75 (95 % ДІ 0,51, 1,11) у групі з результатом 2+ за методом ІГХ/позитивним результатом FISH та 0,58 (95 % ДІ: 0,41–0,81) у групі з результатом 3+ за методом ІГХ/позитивним результатом FISH.



У дослідницькому аналізі у підгрупах, проведеному в рамках дослідження TOGA (BO18255), не було виявлено переваги показника загальної виживаності при додаванні трастузумабу пацієнтам із вихідним показником 2 бали за шкалою оцінки загального стану пацієнта Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) (ВР 0,96 (95 % ДІ 0,51, 1,79)), з новоутворенням, що не піддається вимірюванню (ВР 1,78 (95 % ДІ 0,87, 3,66)) та з місцевопоширеним захворюванням (ВР 1,20 (95% ДІ 0,29, 4,97)).

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів відклало зобов'язання представити результати досліджень щодо застосування трастузумабу в усіх підгрупах педіатричної популяції при лікуванні раку молочної залози та шлунка (див. розділ 4.2 щодо інформації про застосування у педіатрії).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетику трастузумабу оцінювали шляхом аналізу популяційної фармакокінетичної моделі з використанням узагальнених даних 1582 осіб, у тому числі пацієнтів із HER2-позитивним МРМЗ, РРМЗ, ПРШ або іншими типами пухлин та здорових добровольців, при внутрішньовенному введенні трастузумабу у 18 дослідженнях I, II та III фази. Профіль залежності концентрації трастузумабу від часу характеризувався двокамерною моделлю з паралельним лінійним та нелінійним виведенням із центральної камери. Внаслідок нелінійного виведення загальний кліренс збільшувався зі зменшенням концентрації. Тому не можна встановити постійного значення періоду напіввиведення трастузумабу. Період напіввиведення ($t_{1/2}$) зменшується зі зниженням концентрації в межах інтервалу дозування (див. таблицю 16). Параметри фармакокінетики (наприклад, кліренс (CL), об'єм центральної камери (V_c)) та прогнозована у популяції експозиція у рівноважному стані (C_{min} , C_{max} та AUC) пацієнтів із МРМЗ та РРМЗ подібні. Лінійний кліренс становив 0,136 л/добу при МРМЗ, 0,112 л/добу при РРМЗ та 0,176 л/добу при ПРШ. При нелінійному виведенні максимальна швидкість виведення (V_{max}) становила 8,81 мг/добу, а константа Міхаеліса – Ментен (K_m) – 8,92 мкг/мл у пацієнтів із МРМЗ, РРМЗ та ПРШ. Об'єм центральної камери становив 2,62 л у пацієнтів із МРМЗ і РРМЗ та 3,63 л у пацієнтів із ПРШ. В остаточній популяційній фармакокінетичній моделі, крім типу первинної пухлини, було визначено масу тіла, рівні аспаргатамінотрансферази та альбумінів у сироватці крові як статистично значущі коваріати, що впливають на експозицію трастузумабу. Однак ступінь впливу цих коваріат на експозицію трастузумабу свідчить, що ці коваріати навряд чи матимуть клінічно значимий вплив на концентрації трастузумабу.

Прогнозовані у популяції фармакокінетичні (ФК) експозиції (медіана, від 5-го до 95-го перцентиля) та значення ФК параметрів при клінічно значущих концентраціях (C_{max} та C_{min}) у пацієнтів із МРМЗ, РРМЗ та ПРШ, які отримували лікування за схваленими схемами 1 раз на тиждень та 1 раз на 3 тижні, наведені у таблицях 14 (цикл 1), 15 (рівноважний стан) та 16 (ФК параметри).

Таблиця 14

Прогнозовані у популяції значення ФК експозиції у циклі 1 (медіана, від 5-го до 95-го перцентиля) при режимах внутрішньовенного введення трастузумабу пацієнтам із МРМЗ, РРМЗ та ПРШ

Режим	Тип первинної пухлини	Кількість (N)	C_{min} (мкг/мл)	C_{max} (мкг/мл)	AUC (мкг·добу/мл)
8 мг/кг + 6 мг/кг	МРМЗ	805	28,7 (2,9–46,3)	182 (128–280)	38002596



1 раз на 3 тижні	РРМЗ	390	30,9 (18,7–45,5)	176 (127–227)	1390 (1039–1895)
	ПРШ	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1109 (588–1938)
4 мг/кг + 2 мг/кг 1 раз на тиждень	МРМЗ	805	37,4 (8,7–58,9)	76,5 (49,4–114)	1073 (597–1584)
	РРМЗ	390	38,9 (25,3–58,8)	76,0 (54,7–104)	1074 (783–1502)

Таблиця 15

Прогнозовані у популяції значення ФК експозиції у рівноважному стані (медіана, від 5-го до 95-го перцентиля) при режимах внутрішньовенного введення трастузумабу пацієнтам із МРМЗ, РРМЗ та ПРШ

Режим	Тип первинної пухлини	Кількість (N)	$C_{min,ss}^*$ (мкг/мл)	$C_{max,ss}^{**}$ (мкг/мл)	AUC _{ss, 0-21 день} (мкг·добу/мл)	Час до рівноважного стану*** (тижні)
8 мг/кг + 6 мг/кг 1 раз на 3 тижні	МРМЗ	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1736 (618–2756)	12
	РРМЗ	390	53,8 (28,7–85,8)	184 (134–247)	1927 (1332–2771)	15
	ПРШ	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1338 (557–2875)	9
4 мг/кг + 2 мг/кг 1 раз на тиждень	МРМЗ	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1710 (581–2715)	12
	РРМЗ	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1893 (1309–2734)	14

* $C_{min,ss}$ = C_{min} у рівноважному стані

** $C_{max,ss}$ = C_{max} у рівноважному стані

*** час до досягнення 90 % рівноважного стану

Таблиця 16

Прогнозовані у популяції значення ФК параметрів у рівноважному стані при режимах внутрішньовенного введення трастузумабу пацієнтам із МРМЗ, РРМЗ та ПРШ

Режим	Тип первинної пухлини	Кількість (N)	Діапазон загального кліренсу від $C_{max,ss}$ до $C_{min,ss}$ (л/добу)	Діапазон $t_{1/2}$ від $C_{max,ss}$ до $C_{min,ss}$ (дні)
8 мг/кг + 6 мг/кг 1 раз на 3 тижні	МРМЗ	805	0,183–0,302	15,1–23,3
	РРМЗ	390	0,158–0,253	17,5–26,6
	ПРШ	274	0,189–0,337	12,6–20,6
4 мг/кг + 2 мг/кг 1 раз на тиждень	МРМЗ	805	0,213–0,259	17,2–20,4
	РРМЗ	390	0,184–0,221	19,7–23,2

Вимивання трастузумабу

Період вимивання трастузумабу оцінювали після внутрішньовенного введення 1 раз на тиждень або 1 раз на 3 тижні, використовуючи популяційну фармакокінетичну модель. Результати цього моделювання свідчать, що протягом 7 місяців щомісячно у 95 % пацієнтів будуть досягнуті концентрації < 1 мкг/мл (приблизно 70 % прогнозованої у популяції $C_{min,ss}$ або приблизно 97 % вимивання).

Циркулюючі вивільнені домени HER2-ECD



Дослідницькі аналізи коваріат за даними тільки однієї підгрупи пацієнтів свідчать, що у пацієнтів із більш високим рівнем вивільнених доменів HER2-ECD спостерігається більший нелінійний кліренс (нижче значення K_m) ($p < 0,001$). Існувала кореляція між рівнями вивільнених антигенів та рівнями АСТ; частково вплив вивільнених антигенів на кліренс можна пояснити рівнями АСТ.

Вихідні рівні вивільнених доменів HER2-ECD, що спостерігалися у пацієнтів із МРІШ, були порівнянними з такими у пацієнтів з МРМЗ та РРМЗ, і явного впливу на кліренс трастузумабу не спостерігалось.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Не було виявлено доказів гострої токсичності або токсичності при багаторазовому застосуванні в дослідженнях тривалістю до 6 місяців або репродуктивної токсичності в дослідженнях тератогенного ефекту, впливу на фертильність самиць або пізньої гестаційної токсичності/проникнення через плаценту. Трастузумаб не є генотоксичним. Дослідження трегалози, основної допоміжної речовини лікарської форми, не продемонструвало жодних ознак токсичності.

Не проводилося тривалих досліджень на тваринах для встановлення канцерогенного потенціалу трастузумабу або для визначення його впливу на фертильність самців.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

L-гістидину гідрохлориду моногідрат
L-гістидин
 α, α -трегалози дигідрат
полісорбат 20

6.2 Несумісність

Не можна змішувати цей лікарський засіб з іншими лікарськими засобами або розчиняти його в інших лікарських засобах, крім зазначених у розділі 6.6.

Розчини глюкози не можна застосовувати для розчинення, оскільки такі розчини спричиняють агрегацію білка.

6.3 Термін придатності

Невідкриті флакони

4 роки.

Асептичне відновлення та розведення:

Після асептичного відновлення стерильною водою для ін'єкцій було продемонстровано, що відновлений розчин є фізично та хімічно стабільним протягом 7 діб при температурі $2 - 8^\circ\text{C}$.

Після асептичного розведення в полівінілхлоридних, поліетиленових або поліпропіленових мішках, що містять розчин натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) для ін'єкцій, було продемонстровано, що препарат Онтрузант є фізично та хімічно стабільним протягом



періоду до 30 діб при температурі 2–8 °С і 24 годин при температурі не вище 30 °С.

З мікробіологічної точки зору відновлений розчин та інфузійний розчин препарату Онтрузант слід застосувати негайно. Якщо препарат не використали відразу, за тривалістю та умовами зберігання має стежити відповідальна особа. Зазвичай час зберігання не повинен перевищувати 24 години при температурі 2–8 °С, за винятком тих випадків, коли відновлення та розведення проводили у контрольованих і валідованих асептичних умовах.

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Зберігати в холодильнику (2–8 °С).

Не заморожувати відновлений розчин.

Інформацію щодо умов зберігання відновленого та розведеного лікарського засобу див. у розділах 6.3 та 6.6.

6.5 Тип та вміст упаковки

Онтрузант 150 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій

Флакон об'ємом 15 мл із прозорого скла І типу з пробкою з бутилової гуми, ламінованої фторкаучуковою плівкою. Флакон містить 150 мг трастuzумабу.

Одна картонна коробка містить 1 флакон.

Онтрузант 420 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій

Флакон об'ємом 40 мл із прозорого скла І типу з пробкою з бутилової гуми, ламінованої фторкаучуковою плівкою. Флакон містить 420 мг трастuzумабу.

Одна картонна коробка містить 1 флакон.

6.6 Особливі запобіжні заходи при утилізації та інше поводження

Препарат Онтрузант для в/в застосування постачається у стерильних флаконах для одноразового використання, не містить консервантів та є непірогенним.

Для процедур відновлення та розведення слід використовувати відповідну асептичну техніку. Необхідно подбати про забезпечення стерильності приготованих розчинів. Оскільки даний лікарський засіб не містить жодних антимікробних консервантів або бактеріостатичних засобів, необхідно дотримуватися асептичної техніки.

Асептичне приготування, поводження та зберігання:

Приготування інфузії необхідно проводити в асептичних умовах. Приготування вимагає наступного:

- проведення в асептичних умовах підготовленим персоналом відповідно до правил належної практики, особливо щодо асептичного приготування парентеральних препаратів;
- приготування із застосуванням витяжки з ламінарним потоком або боксу біологічної безпеки, додержуючись стандартних заходів безпеки щодо безпечної поводження внутрішньовенними препаратами;



- подальшого відповідного зберігання приготовленого розчину для внутрішньовенної інфузії з метою забезпечення асептичних умов.

Слід обережно поводитися з препаратом Онтрузант під час відновлення. Надмірне піноутворення під час відновлення або струшування відновленого розчину може спричинити проблеми із кількістю препарату Онтрузант, яка може бути відібрана з флакона.

Не слід заморожувати відновлений розчин.

Онтрузант 150 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій

150 мг препарату Онтрузант відновлюють у 7,2 мл стерильної води для ін'єкцій (не додається). Слід уникати застосування інших розчинників для відновлення.

У результаті отримують 7,4 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу при рН приблизно 6,0. Надлишок об'єму в 4 % гарантує, що заявлена доза 150 мг може бути відібрана з кожного флакона.

Онтрузант 420 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій

420 мг препарату Онтрузант відновлюють у 20 мл стерильної води для ін'єкцій (не додається). Слід уникати застосування інших розчинників для відновлення.

У результаті отримують 21 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу при рН приблизно 6,0. Надлишок об'єму в 5 % гарантує, що заявлена доза 420 мг може бути відібрана з кожного флакона.

Флакон препарату Онтрузант		Об'єм стерильної води для ін'єкцій		Кінцева концентрація
150 мг у флаконі	+	7,2 мл	=	21 мг/мл
420 мг у флаконі	+	20 мл	=	21 мг/мл

Інструкції щодо асептичного відновлення

- Використовуючи стерильний шприц, повільно ввести необхідний об'єм (як зазначено вище) стерильної води для ін'єкцій у флакон, що містить ліофілізований препарат Онтрузант, спрямовуючи струмінь потік у ліофілізовану масу.
- Акуратно обернути флакон, щоб сприяти відновленню. НЕ СТРУШУВАТИ!

Незначне піноутворення безпосередньо після відновлення є звичайним. Дати флакону відстоятися протягом приблизно 5 хвилин. Відновлений препарат Онтрузант є безбарвним або блідо-жовтим прозорим розчином без видимих часток.

Інструкції щодо асептичного розведення відновленого розчину

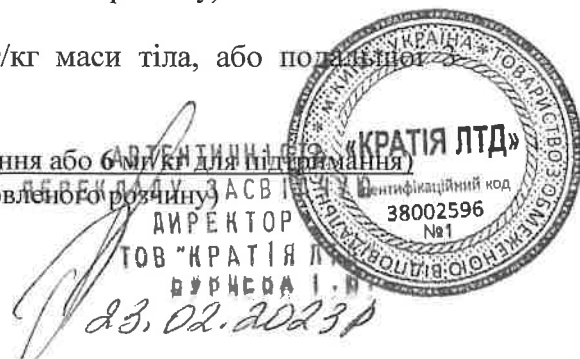
Визначити необхідний об'єм розчину:

- виходячи з навантажувальної дози трастузумабу 4 мг/кг маси тіла, або подальшої щотижневої дози трастузумабу 2 мг/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{Маса тіла (кг)} \times \text{доза (4 мг/кг для навантаження або 2 мг/кг для підтримання)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

- виходячи з навантажувальної дози трастузумабу 8 мг/кг маси тіла, або подальшої тижневої дози трастузумабу 6 мг/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{Маса тіла (кг)} \times \text{доза (8 мг/кг для навантаження або 6 мг/кг для підтримання)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$



Відповідну кількість розчину слід відібрати з флакона, використовуючи стерильні голку та шприц, і додати в інфузійний пакет, що містить 250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Не застосовувати з розчинами, що містять глюкозу (див. розділ 6.2). Пакет слід обережно перевірити для перемішування розчину, щоб уникнути піноутворення.

Препарати, призначені для парентерального введення, перед застосуванням потрібно перевіряти візуально на присутність твердих часток і зміну забарвлення.

Не спостерігалось несумісності між препаратом Онтрузант та пакетами з полівінілхлориду, поліетилену або поліпропілену.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Самсунг Біоепіс НЛ Б.В.
Олоф Палмештраат 10
2616 LR Делфт
Нідерланди

8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

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

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ

Дата першої реєстрації: 15 листопада 2017 року.
Дата останньої перереєстрації: 19 липня 2022 року.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейського агентства лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.



Переклад українською мовою інструкції про застосування лікарського засобу з німецької мови (інформації для пацієнта), засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника.

До Реєстраційного Посвідчення
№ UA/19935/02/02
Від 07.03.2023 р.

Листок-вкладиш: інформація для користувача

Онтрузант®

150 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій
420 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій

Трастузумаб

⚠ Уважно прочитайте цей листок-вкладиш перед початком застосування цього лікарського засобу, оскільки він містить важливу інформацію.

- Зберігайте цей листок-вкладиш. Можливо, Вам знадобиться прочитати його знову.
- Якщо у Вас виникнуть додаткові запитання, зверніться до лікаря або фармацевта.
- У разі появи будь-яких побічних ефектів, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медичної сестри. Це також стосується побічних ефектів, не зазначених у цьому листку. Див. розділ 4.

Що містить цей листок-вкладиш:

1. Що таке препарат Онтрузант і для чого він застосовується.
2. Що необхідно знати, перш ніж застосовувати Онтрузант?
3. Як застосовувати Онтрузант.
4. Можливі побічні ефекти.
5. Як зберігати Онтрузант.
6. Вміст упаковки та інша інформація.

1. Що таке препарат Онтрузант і для чого він застосовується.

Онтрузант містить моноклональне антитіло трастузумаб в якості активної речовини. Дія моноклональних антитіл спрямована на певні білки або антигени. Трастузумаб розроблений для селективного зв'язування з антигеном, який називається рецептором епідермального фактору росту людини 2-го типу (HER2). HER2 у великій кількості виявлений на поверхні клітин деяких пухлин, де він стимулює їх ріст. Зв'язування препарату Онтрузант з HER2 спричиняє припинення росту таких клітин та їхню загибель.

Ваш лікар може призначити Онтрузант для лікування раку молочної залози або раку шлунка, якщо:

- у Вас є ранній рак молочної залози з надмірною експресією (високої концентрації) білка, що називається HER2;
- у Вас є метастатичний рак молочної залози (рак молочної залози, що поширився за межі первинної пухлини) з надмірною експресією HER2. Онтрузант може бути призначений в комбінації з хіміотерапевтичним препаратом паклітаксел або доцетаксел для початкового лікування метастатичного раку молочної залози або в комбінації з препаратом трастузумаб для лікування виявлених безспішними. Також він застосовується в комбінації з препаратами, які



називаються інгібітори ароматази, для лікування пацієнтів з надмірною експресією HER2 та гормон-рецептор позитивним метастатичним раком молочної залози (рак, чутливий до жіночих статевих гормонів);

- у Вас є метастатичний рак шлунка з надмірною експресією HER2, для лікування якого цей лікарський засіб застосовується в комбінації з іншими протипухлинними препаратами, такими як капецитабін або 5-фторурацил і цисплатин.

2. Що необхідно знати, перш ніж застосовувати Онтрузант?

Не застосовувати препарат Онтрузант

- Якщо є алергія на трастузумаб, мишачі білки або на будь-який з інших компонентів цього препарату (зазначені в розділі 6).
- Якщо є тяжка задишка у спокої внаслідок злоякісного новоутворення або така, що потребує додаткової терапії киснем.

Застереження та запобіжні заходи

Ваш лікар буде ретельно спостерігати за Вами під час лікування.

Моніторинг функції серця

Лікування препаратом Онтрузант (окремо або в комбінації з таксаном) може впливати на функцію серця, особливо якщо Ви вже отримували антрацикліни (таксани та антрацикліни – це дві інші групи лікарських засобів, що застосовуються для лікування раку).

Вплив може мати від помірних до тяжких наслідків, а також може призвести до летального наслідку.

Тому функція серця буде контролюватися до, під час (кожні три місяці) та після (до 2–5 років) лікування препаратом Онтрузант. У разі появи ознак серцевої недостатності (недостатнє перекачування крові серцем) функція Вашого серця може контролюватися частіше (кожні шість або вісім тижнів), Вам може бути призначене лікування серцевої недостатності або може бути припинене лікування препаратом Онтрузант.

До початку лікування препаратом Онтрузант повідомте своєму лікарю, фармацевту або медичній сестрі, якщо

- у Вас є серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, захворювання серцевого клапана (шум у серці), високий артеріальний тиск або Ви приймали чи приймаєте ліки для зниження артеріального тиску;
- Ви раніше отримували або зараз отримуєте доксорубіцин або епірубіцин (препарати, які застосовуються для лікування раку). Ці лікарські засоби (або будь-які інші антрацикліни) можуть пошкодити серцевий м'яз і підвищити ризик виникнення порушень з боку серця при застосуванні препарату Онтрузант;
- у Вас є задишка, особливо якщо Ви у поточний час отримуєте таксан. Онтрузант може спричинити порушення дихання, особливо якщо він застосовується вперше. За наявності у Вас задишки ці порушення можуть бути більш серйозними. Відзначені дуже рідкісні випадки смерті пацієнта, у якого до початку лікування було тяжке порушення дихання, під час застосування препарату Онтрузант;
- Ви раніше отримували лікування з приводу раку.

Якщо Ви отримуєте Онтрузант із будь-яким іншим протипухлинним препаратом, таким як паклітаксел, доцетаксел, інгібітор ароматази, капецитабін, 5-фторурацил або цисплатин, Вам також слід ознайомитися з інформацією для пацієнта у листках-вкладишах для цих препаратів.



Діти та підлітки

Онtruзант не рекомендується застосовувати пацієнтам віком до 18 років.

Інші лікарські засоби та Онtruзант

Повідомте своєму лікарю, фармацевту або медичній сестрі, якщо Ви приймаєте, нещодавно приймали або плануєте приймати будь-які інші лікарські засоби.

Може бути необхідним до 7 місяців для повного виведення препарату Онtruзант з організму. Тому Вам слід повідомити своєму лікарю, фармацевту або медичній сестрі, що Ви отримували Онtruзант, якщо впродовж 7 місяців після припинення лікування Вам призначається будь-який новий препарат.

Вагітність

- Якщо Ви вагітні, вважаєте, що можете бути вагітною або плануєте завагітніти, проконсультуйтеся з лікарем, фармацевтом або медичною сестрою, перш ніж застосовувати цей лікарський засіб.
- Вам слід використовувати ефективний засіб контрацепції під час лікування препаратом Онtruзант і протягом щонайменше 7 місяців після припинення лікування.
- Ваш лікар поінформує Вас про ризики та користь лікування препаратом Онtruзант під час вагітності. У рідкісних випадках у вагітних жінок, які приймали Онtruзант, спостерігалось зменшення кількості амніотичної рідини, що оточує плід, який розвивається в утробі матері. Цей стан може чинити несприятливий вплив на внутрішньоутробний розвиток дитини та пов'язується з порушенням розвитку легень, що може призвести до загибелі плода.

Годування груддю

Під час лікування та впродовж 7 місяців після введення останньої дози препарату Онtruзант не можна годувати груддю, оскільки цей препарат може потрапити в організм Вашої дитини через грудне молоко.

Зверніться за порадою до свого лікаря або фармацевта, перш ніж застосовувати будь-який препарат.

Керування транспортними засобами та робота з механізмами

Онtruзант може впливати на Вашу здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

Якщо під час лікування у Вас виникають такі симптоми, як запаморочення, сонливість, озноб або лихоманка, Вам не слід керувати транспортними засобами або працювати з механізмами, поки ці симптоми не зникнуть.

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одну дозу, тобто практично не містить натрію.

3. Як застосовувати Онtruзант

Перед початком лікування Ваш лікар визначить кількість рецепторів HER2 у Вашій пухлині. Тільки пацієнти з великою кількістю рецепторів HER2 будуть отримувати лікування препаратом Онtruзант. Введення препарату Онtruзант повинно здійснюватися тільки лікарем або медичною сестрою. Ваш лікар призначить необхідну для Вас дозу препарату Онtruзант. Доза препарату Онtruзант залежить від маси тіла.



Онтрузант застосовується у вигляді інфузії у вену («крапельна» внутрішньовенна інфузія). Ця лікарська форма препарату для внутрішньовенного застосування не призначена для підшкірного введення та повинна вводитися тільки шляхом внутрішньовенної інфузії.

Перша доза препарату вводиться впродовж 90 хвилин, протягом цього періоду Ви перебуватимете під наглядом кваліфікованого медичного персоналу на випадок виникнення будь-яких побічних ефектів (див. розділ 2 «Застереження та запобіжні заходи»).

Якщо перша доза переноситься добре, наступні дози можна вводити впродовж 30 хвилин. Кількість інфузій, які Ви отримаєте, залежатиме від Вашої відповіді на лікування. Ваш лікар обговорить це з Вами.

Для уникнення помилки у лікуванні важливо перевірити етикетку на флаконі, щоб переконатися, що препаратом, який буде готуватися і вводитися є Онтрузант (трастузумаб), а не інший препарат, що містить трастузумаб (наприклад, трастузумаб емтанзин або трастузумаб дерукстекан).

При ранньому раку молочної залози, метастатичному раку молочної залози та метастатичному раку шлунка Онтрузант вводять 1 раз на три тижні. При метастатичному раку молочної залози Онтрузант також можна вводити 1 раз на тиждень.

Якщо Ви припиняєте застосування препарату Онтрузант

Не припиняйте застосування цього лікарського засобу, попередньо не обговоривши це зі своїм лікарем. Усі дози необхідно вводити у відповідний час кожного тижня або кожні три тижні (залежно від режиму дозування). Це дасть змогу препарату діяти настільки ефективно, наскільки це можливо.

Виведення препарату Онтрузант із Вашого організму може тривати до 7 місяців. Тому Ваш лікар може вирішити продовжити контроль функції серця навіть після завершення лікування.

Якщо у Вас виникнуть додаткові запитання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медичної сестри.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі ліки, Онтрузант може спричиняти побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх. Деякі з цих побічних ефектів можуть бути серйозними та призвести до госпіталізації.

Під час інфузії препарату Онтрузант можуть виникати озноб, лихоманка та інші грипоподібні симптоми. Вони є дуже частими (можуть виникати у більш ніж 1 з 10 пацієнтів). Іншими пов'язаними з інфузією симптомами є: нудота, блювання, біль, підвищений м'язовий тонус і тремтіння, головний біль, запаморочення, утруднене дихання, підвищений або знижений артеріальний тиск, порушення ритму серця (відчуття серцебиття, тріпотіння серця або неправильний серцевий ритм), набряк обличчя і губ, висипання та відчуття втоми. Деякі з цих симптомів можуть бути серйозними і у деяких пацієнтів призводити до летального наслідку (див. розділ 2 «Застереження та запобіжні заходи»).

Ці явища виникають переважно під час першої внутрішньовенної інфузії («крапельне» введення у вену) та протягом перших кількох годин після початку інфузії. Визнай вони є тимчасовими. Ви перебуватимете під наглядом медичних працівників під час інфузії, а також



протягом щонайменше шести годин після початку першої інфузії та двох годин після початку наступних інфузій. У разі розвитку реакції інфузія буде уповільнена або припинена, та може бути проведене лікування для протидії побічним ефектам. Після ослаблення симптомів інфузія може бути продовжена.

Іноді симптоми можуть виникати пізніше, ніж через шість годин після початку інфузії. У такому випадку Вам слід негайно звернутися до свого лікаря. Іноді симптоми можуть слабшати, а пізніше посилюватися.

Серйозні побічні ефекти

Інші побічні ефекти можуть виникати у будь-який час лікування препаратом Онтрузант, не тільки у зв'язку з інфузією. **Слід негайно повідомити лікаря або медичній сестрі у разі появи будь-якого з наведених нижче побічних ефектів:**

- Порухення з боку серця іноді можуть виникати під час лікування або після його припинення та можуть бути серйозними. Вони включають слабкість серцевого м'яза, що може призвести до серцевої недостатності, запалення оболонки навколо серця та порушення серцевого ритму. Це може призвести до таких симптомів: задишка (у тому числі задишка вночі), кашель, затримка рідини (набряки) в ногах або руках і відчуття серцебиття (тріпотіння або нерегулярне серцебиття) (див. розділ 2 «Моніторинг функції серця»).

Ваш лікар буде регулярно контролювати функцію серця під час та після лікування. Однак Вам слід негайно повідомити лікаря у разі появи у Вас будь-якого з вищезазначених симптомів.

- Синдром лізису пухлини (група метаболічних ускладнень, що виникають після лікування раку і характеризуються високим рівнем калію та фосфатів і низьким рівнем кальцію в крові). Симптоми можуть включати порушення з боку нирок (слабкість, задишка, втомлюваність і сплутаність свідомості), порушення з боку серця (тріпотіння серця або прискорене чи уповільнене серцебиття), судоми, блювання або діарею та поколювання в роті, кистях або ступнях.

У разі появи у Вас будь-якого з вищезазначених симптомів після завершення лікування препаратом Онтрузант, Вам слід звернутися до свого лікаря та повідомити, що Ви раніше отримували лікування препаратом Онтрузант.

Наведені нижче побічні ефекти можуть виникнути будь-коли протягом лікування препаратом Онтрузант, а не тільки пов'язані з інфузією.

Дуже часті побічні ефекти препарату Онтрузант

(можуть виникати більш ніж у 1 з 10 пацієнтів):

- інфекції
- діарея
- запор
- печія (диспепсія)
- втома
- висипання на шкірі
- біль у грудній клітці
- біль у животі
- біль у суглобах



- зменшення кількості еритроцитів та лейкоцитів (допомагають боротися з інфекціями), іноді з лихоманкою
- біль у м'язах
- кон'юнктивіт
- слъозотеча
- кровотеча з носу
- виділення з носу
- випадіння волосся
- тремор
- припливи
- запаморочення
- порушення з боку нігтів
- зменшення маси тіла
- втрата апетиту
- безсоння
- зміна смаку
- зменшення кількості тромбоцитів у крові
- утворення синців
- оніміння або поколювання пальців рук і ніг, яке іноді може поширюватися на інші частини кінцівки
- почервоніння, набряк або виразки у роті та/або горлі
- біль, набряк, почервоніння або поколювання кистей та/або ступень
- задишка
- головний біль
- кашель
- блювання
- нудота

Часті побічні ефекти препарату Онтрузант

(можуть виникати у 1 з 10 пацієнтів):

- алергічні реакції
- інфекції горла
- інфекції сечового міхура та шкіри
- запалення молочної залози
- запалення печінки
- порушення функції нирок
- підвищений м'язовий тонус (підвищене напруження м'язів або скутість м'язів)
- біль у руках та/або ногах
- висипання зі свербіжем
- сонливість (бажання спати)
- геморой
- свербіж
- спазми м'язів ніг
- сухість у роті та сухість шкіри
- сухість очей
- посилене потовиділення
- відчуття слабкості та нездужання
- тривожність
- депресія
- астма



- інфекція легень
- порушення з боку легень
- біль у спині
- біль у шиї
- біль у кістках
- акне

Нечасті побічні ефекти препарату Онтрузант
(можуть виникати у 1 зі 100 пацієнтів):

- глухота
- горбкуватий висип
- свистяче дихання
- запалення або фіброз легень

Рідкісні побічні ефекти препарату Онтрузант
(можуть виникати у 1 з 1 000 пацієнтів):

- жовтяниця (жовтувате забарвлення шкіри або очей)
- анафілактичні реакції

Інші побічні ефекти, про які повідомлялося при застосуванні препарату Онтрузант
(частоту не можна визначити за наявними даними):

- патологічне або порушене згортання крові
- високий рівень калію
- набряк або крововилив у клітковину позаду ока
- шок
- патологічний серцевий ритм
- респіраторний дистрес
- дихальна недостатність
- гостре накопичення рідини в легенях
- гостре звуження дихальних шляхів
- патологічно низький рівень кисню в крові
- утруднене дихання в положенні лежачи
- ураження печінки
- набряк обличчя, губ та горла
- ниркова недостатність

Під час вагітності:

- патологічно малий об'єм рідини навколо дитини в утробі матері
- порушення внутрішньоутробного розвитку легень
- порушення внутрішньоутробного розвитку нирок.

Деякі з побічних ефектів можуть бути обумовлені основним онкологічним захворюванням. Якщо Ви отримуєте Онтрузант у комбінації з хіміотерапією, деякі побічні ефекти також можуть бути спричинені хіміотерапією.

У разі появи будь-якого з побічних ефектів слід звернутися до лікаря, фармацевта або медичної сестри.

Повідомлення про побічні ефекти



Якщо у Вас виникли побічні ефекти, повідомте про це своєму лікарю, фармацевту або медичній сестрі. Це також стосується побічних ефектів, не зазначених у цьому листку. Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо

Німеччина

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Телефон: +49 6103 77 0
Факс: +49 6103 77 1234
Веб-сайт: www.pei.de

Австрія

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5
1200 WIEN / ВІДЕНЬ
ÖSTERREICH / АВСТРІЯ
Факс: + 43 (0) 50 555 36207
Веб-сайт: <http://www.basg.gv.at/>

Повідомляючи про побічні ефекти, Ви можете допомогти отримати більше інформації про безпеку цього препарату.

5. Як зберігати Онтрузант

Препарат Онтрузант має зберігатися медичними працівниками в лікарні.

- Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному для дітей місці.
- Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на зовнішній упаковці та на етикетці флакона після напису «ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ». Термін придатності відноситься до останнього дня зазначеного місяця.
- Невідкритий флакон слід зберігати у холодильнику (2 °C–8 °C).
- Не заморожувати відновлений розчин.
- Інфузійні розчини слід застосовувати відразу після розведення. Якщо розчин не використали відразу, за тривалістю та умовами його зберігання має стежити відповідальна особа. Зазвичай час зберігання не повинен перевищувати 24 години при температурі 2–8 °C.
- Не застосовуйте препарат Онтрузант, якщо Ви помітили будь-які тверді частки або зміну забарвлення перед введенням.
- Препарати не слід утилізувати у стічні води або побутові відходи. Слід запитати у фармацевта, як утилізувати препарати, в яких більше немає потреби. Ці заходи допоможуть захистити довкілля.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить препарат Онтрузант

- Діюча речовина: трастузумаб. Один флакон містить
 - 150 мг трастузумабу, який необхідно розчинити у 7,2 мл води для ін'єкцій
 - 420 мг трастузумабу, який необхідно розчинити у 20 мл води для ін'єкцій
- Отриманий розчин містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу.



- Інші інгредієнти: L гістидину гідрохлориду моногідрат, L гістидин, α, α -трегалози дигідрат, полісорбат 20.

Як виглядає препарат Онтрузант та вміст упаковки

Препарат Онтрузант – це порошок для концентрату для розчину для інфузій, який постачається у скляних флаконах з гумовою пробкою, що містять 150 мг або 420 мг трастузумабу. Порошок є масою білого або блідо-жовтого кольору. Одна картонна коробка містить 1 флакон з порошком.

Фармацевтична компанія

Самсунг Біоепіс НЛІ Б.В.
Олоф Палмештраат 10
2616 LR Делфт
Нідерланди

Виробник

Самсунг Біоепіс НЛІ Б.В.
Олоф Палмештраат 10
2616 LR Делфт
Нідерланди

Якщо Ви бажаєте отримати більш детальну інформацію про цей лікарський засіб, будь ласка, зверніться до місцевого представника фармацевтичної компанії.

Німеччина

Органон Хеалскеа ГмбХ
Тел: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dproc.germany@organon.com

Австрія

Органон Австрія ГмбХ
Тел: +43 (0) 1 263 28 65
dproc.austria@organon.com

Дата останнього перегляду цього листка-вкладиша: вересень 2022 р.

Детальну інформацію про цей лікарський засіб можна знайти на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu/>.

Цей листок-вкладиш доступний на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів усіма офіційними мовами країн ЄС.



31

Наведена нижче інформація призначена для медичних працівників

Препарат Онтрузант постачається у стерильних флаконах для одноразового застосування, не містить консервантів та є непірогенним.

Для уникнення помилок у лікуванні, важливо перевіряти етикетки флаконів, щоб переконатися, що препарат, який буде готуватися та вводиться, є саме Онтрузант (трастузумаб), а не інший лікарський засіб, що містить трастузумаб (наприклад, трастузумаб емтанзин або трастузумаб дерукстеқан).

Завжди зберігайте цей лікарський засіб у закритій оригінальній упаковці при температурі від 2 °C до 8 °C у холодильнику.

Для процедур відновлення та розведення слід використовувати відповідну асептичну техніку. Необхідно подбати про забезпечення стерильності приготованих розчинів. Оскільки даний лікарський засіб не містить жодних антимікробних консервантів або бактеріостатичних засобів, необхідно дотримуватись асептичної техніки.

Флакон із препаратом Онтрузант, асептично відновленим стерильною водою для ін'єкцій (не додається), є хімічно та фізично стабільним протягом 7 діб при температурі 2–8 °C після відновлення, його не можна заморожувати.

Після асептичного розведення у полівінілхлоридних, поліетиленових або поліпропіленових пакетах, що містять розчин натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій, було продемонстровано, що препарат Онтрузант є фізично та хімічно стабільним протягом періоду до 30 діб при температурі 2–8 °C і потім протягом 24 годин при температурі не вище 30 °C.

З мікробіологічної точки зору відновлений розчин та інфузійний розчин препарату Онтрузант слід застосувати негайно. Якщо препарат не використали відразу, відповідальність за тривалість та умови зберігання покладається на користувача. Зазвичай час зберігання не повинен перевищувати 24 години при температурі 2–8 °C, за винятком тих випадків, коли відновлення та розведення проводили у контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Асептичне приготування, поводження та зберігання

Приготування інфузії необхідно проводити в асептичних умовах. Приготування вимагає таких умов:

- проведення в асептичних умовах підготовленим персоналом відповідно до правил належної практики, особливо щодо асептичного приготування парентеральних препаратів;
- виконання із застосуванням витяжки з ламінарним потоком або боксу біологічної безпеки, дотримуючись стандартних запобіжних заходів щодо безпечного поводження з внутрішньовенними препаратами;
- подальше відповідне зберігання приготовленого розчину для внутрішньовенної інфузії з метою забезпечення асептичних умов.

Онтрузант 150 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузії

150 мг препарату Онтрузант у флаконі відновлюють у 7,2 мл води для ін'єкцій (не додається). Слід уникати застосування інших розчинників для відновлення. В результаті отримують 7,4 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 240 мг трастузумабу. Надлишок об'єму в 4 % гарантує, що заявлена доза 150 мг може бути вибрана з кожного флакона.



Онtruзант 420 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій

420 мг препарату Онtruзант у флаконі відновлюють у 20 мл води для ін'єкцій (не додається). Слід уникати застосування інших розчинників для відновлення. У результаті отримують 21 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу. Надлишок об'єму в 5 % гарантує, що заявлена доза 420 мг може бути відібрана з кожного флакона.

Флакон препарату Онtruзант		Об'єм стерильної води для ін'єкцій		Кінцева концентрація
150 мг у флаконі	+	7,2 мл	=	21 мг/мл
420 мг у флаконі	+	20 мл	=	21 мг/мл

Інструкція з асептичного відновлення

Слід обережно поводитися з препаратом Онtruзант під час відновлення. Надмірне піноутворення під час відновлення або струшування відновленого розчину препарату Онtruзант може спричинити проблеми із кількістю препарату, що може бути відібрана з флакона.

- Використовуючи стерильний шприц, повільно ввести відповідний об'єм стерильної води для ін'єкцій (як зазначено вище) у флакон, що містить ліофілізований препарат Онtruзант, спрямовуючи струмінь на ліофілізовану масу.
- Акуратно обернути флакон, щоб сприяти відновленню. НЕ СТРУШУВАТИ!

Незначне піноутворення безпосередньо після відновлення є звичайним. Дати флакону відстоятися протягом приблизно 5 хвилин. Відновлений препарат Онtruзант є безбарвним або блідо-жовтим прозорим розчином без видимих часток.

Інструкція з асептичного розведення відновленого розчину

Визначити необхідний об'єм розчину:

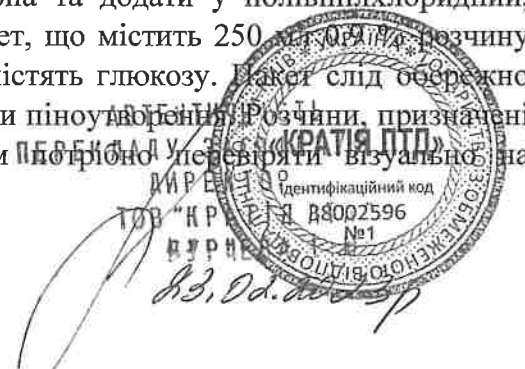
- виходячи з навантажувальної дози трастузумабу 4 мг/кг маси тіла або подальшої щотижневої дози трастузумабу 2 мг/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{Маса тіла (кг)} \times \text{доза (4 мг/кг для навантаження або 2 мг/кг для підтримання)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

- виходячи з навантажувальної дози трастузумабу 8 мг/кг маси тіла або подальшої 3-тижневої дози трастузумабу 6 мг/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{Маса тіла (кг)} \times \text{доза (8 мг/кг для навантаження або 6 мг/кг для підтримання)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

Відповідну кількість розчину слід відібрати з флакона та додати у полівінілхлоридний, поліетиленовий або поліпропіленовий інфузійний пакет, що містить 250 мл розчину натрію хлориду. Не застосовувати з розчинами, що містять глюкозу. Пакет слід обережно перевернути для перемішування розчину, щоб уникнути піноутворення. Розчини, призначені для парентерального введення, перед застосуванням потрібно перевірити візуально на наявність твердих часток і зміну забарвлення.



Переклад українською мовою інструкції про застосування лікарського засобу з нідерландської / французької / німецької мов (інформації для пацієнта), засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника.

До Реєстраційного Посвідчення
№ UA/19935/02/02
Від 07.03.2023 р.

Листок-вкладиш: інформація для користувача

Онтрузант®

150 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій
420 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій

Трастузумаб

⚠ Уважно прочитайте цей листок-вкладиш перед початком застосування цього лікарського засобу, оскільки він містить важливу інформацію.

- Зберігайте цей листок-вкладиш. Можливо, Вам знадобиться прочитати його знову.
- Якщо у Вас виникнуть додаткові запитання, зверніться до лікаря або фармацевта.
- У разі появи будь-яких побічних ефектів, наведених у розділі 4, або побічних ефектів, не зазначених у цьому листку, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медичної сестри.

Що містить цей листок-вкладиш:

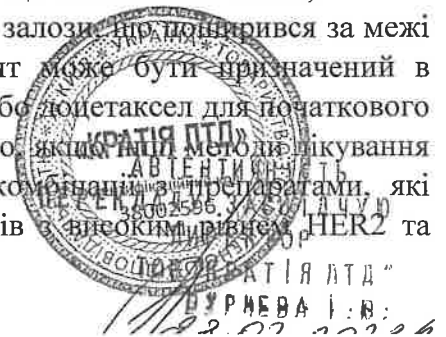
1. Що таке препарат Онтрузант і для чого він застосовується.
2. Що необхідно знати перш ніж застосовувати Онтрузант?
3. Як застосовувати Онтрузант.
4. Можливі побічні ефекти.
5. Як зберігати Онтрузант.
6. Вміст упаковки та інша інформація.

1. Що таке препарат Онтрузант і для чого він застосовується.

Онтрузант містить моноклональне антитіло трастузумаб в якості активної речовини. Дія моноклональних антитіл спрямована на певні білки або антигени. Трастузумаб розроблений для селективного зв'язування з антигеном, який називається рецептором епідермального фактору росту людини 2-го типу (HER2). HER2 у великій кількості виявлений на поверхні клітин деяких пухлин, де він стимулює їх ріст. Зв'язування препарату Онтрузант з HER2 спричиняє припинення росту таких клітин та їхню загибель.

Ваш лікар може призначити Онтрузант для лікування раку молочної залози або раку шлунка, якщо:

- у Вас є ранній рак молочної залози з високим рівнем білка, що називається HER2;
- у Вас є метастатичний рак молочної залози (рак молочної залози, що поширився за межі первинної пухлини) з високим рівнем HER2. Онтрузант може бути призначений в комбінації з хіміотерапевтичним препаратом паклітаксел або доцетаксел для початкового лікування метастатичного раку молочної залози або окремо, якщо інші методи лікування виявилися безуспішними. Також він застосовується в комбінації з трепаратами, які називаються інгібітори ароматази, для лікування пацієнтів з високим рівнем HER2 та



гормон-рецептор позитивним метастатичним раком молочної залози (рак, чутливий до жіночих статевих гормонів);

- у Вас є метастатичний рак шлунка з високим рівнем HER2, для лікування якого цей лікарський засіб застосовується в комбінації з іншими протипухлинними препаратами, такими як капецитабін або 5-фторурацил і цисплатин.

2. Що необхідно знати, перш ніж застосовувати Онтрузант?

Не застосовувати препарат Онтрузант

- Якщо є алергія на трастузумаб (активна речовина препарату Онтрузант), мишачі білки або на будь-який з інших компонентів цього препарату (зазначені в розділі 6).
- Якщо є тяжка задишка у спокої внаслідок злоякісного новоутворення або така, що потребує додаткової терапії киснем.

Застереження та запобіжні заходи

Ваш лікар буде ретельно спостерігати за Вами під час лікування.

Моніторинг функції серця

Лікування препаратом Онтрузант (окремо або в комбінації з таксаном) може впливати на функцію серця, особливо якщо Ви вже отримували антрацикліни (таксани та антрацикліни – це дві інші групи лікарських засобів, що застосовуються для лікування раку).

Вплив може мати від помірних до тяжких наслідків, а також може призвести до летального наслідку.

Тому функція серця буде контролюватися до, під час (кожні три місяці) та після (до 2–5 років) лікування препаратом Онтрузант. У разі появи ознак серцевої недостатності (недостатне перекачування крові серцем) функція Вашого серця може контролюватися частіше (кожні 6 або 8 тижнів). Вам може бути призначене лікування серцевої недостатності або може бути припинене лікування препаратом Онтрузант.

До початку лікування препаратом Онтрузант повідомте своєму лікарю, фармацевту або медичній сестрі, якщо

- у Вас є серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, захворювання серцевого клапана (шум у серці), високий артеріальний тиск або Ви приймали чи приймаєте ліки для зниження артеріального тиску;
- Ви раніше отримували або зараз отримуєте доксорубіцин або спірубіцин (препарати, які застосовуються для лікування раку). Ці лікарські засоби (або будь-які інші антрацикліни) можуть пошкодити серцевий м'яз і підвищити ризик виникнення порушень з боку серця при застосуванні препарату Онтрузант;
- у Вас є задишка, особливо якщо Ви на даний час отримуєте таксан. Онтрузант може спричинити порушення дихання, особливо якщо він застосовується вперше. За наявності у Вас задишки ці порушення можуть бути більш серйозними. Відзначені дуже рідкісні випадки смерті пацієнта, у якого до початку лікування було тяжке порушення дихання, під час застосування препарату Онтрузант;
- Ви раніше отримували лікування з приводу раку.

Якщо Ви отримуєте Онтрузант із будь-яким іншим протипухлинним препаратом, таким як паклітаксел, доцетаксел, інгібітор ароматази, капецитабін, 5-фторурацил або цисплатин, Вам також слід ознайомитися з інформацією для пацієнта у листках-вкладках для цих препаратів.

Діти та підлітки



Онтрузант не рекомендується застосовувати пацієнтам віком до 18 років.

03

Інші лікарські засоби та Онтрузант

Повідомте своєму лікарю, фармацевту або медичній сестрі, якщо Ви приймаєте, нещодавно приймали або збираєтеся приймати будь-які інші лікарські засоби.

Може бути необхідним до 7 місяців для повного виведення препарату Онтрузант з організму. Тому Вам слід повідомити своєму лікарю, фармацевту або медичній сестрі, що Ви отримували Онтрузант, якщо впродовж 7 місяців після припинення лікування Вам призначається будь-який новий препарат.

Вагітність

- Якщо Ви вагітні, вважаєте, що можете бути вагітною або плануєте завагітніти, проконсультуйтеся з лікарем, фармацевтом або медичною сестрою, перш ніж застосовувати цей лікарський засіб.
- Вам слід використовувати ефективний засіб контрацепції під час лікування препаратом Онтрузант і протягом щонайменше 7 місяців після припинення лікування.
- Ваш лікар поінформує Вас про ризики та користь лікування препаратом Онтрузант під час вагітності. У рідкісних випадках у вагітних жінок, які приймали Онтрузант, спостерігалось зменшення кількості амніотичної рідини, що оточує плід, який розвивається в утробі матері. Цей стан може чинити несприятливий вплив на внутрішньоутробний розвиток дитини та пов'язується з порушенням розвитку легень, що може призвести до загибелі плода.

Годування груддю

Під час лікування та впродовж 7 місяців після введення останньої дози препарату Онтрузант не можна годувати груддю, оскільки цей препарат може потрапити в організм Вашої дитини через грудне молоко.

Зверніться за порадою до свого лікаря або фармацевта, перш ніж застосовувати будь-який препарат.

Керування транспортними засобами та робота з механізмами

Онтрузант може впливати на Вашу здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

Вам не слід керувати транспортними засобами або працювати з механізмами, якщо під час лікування у Вас виникають такі симптоми, як

- запаморочення,
- сонливість,
- озноб,
- лихоманка,

поки ці симптоми не зникнуть.

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одну дозу, тобто практично не містить натрію.

3. Як застосовувати Онтрузант

Перед початком лікування Ваш лікар визначить кількість рецепторів HER2 у Вашій пухлині. Тільки пацієнти з великою кількістю рецепторів HER2 будуть отримувати лікування



14

препаратом Онтрузант. Введення препарату Онтрузант повинно здійснюватися тільки лікарем або медичною сестрою. Ваш лікар призначить необхідні для Вас дозу та режим лікування. Доза препарату Онтрузант залежить від маси тіла.

Онтрузант застосовується у вигляді інфузії у вену («крапельна» внутрішньовенна інфузія). Ця лікарська форма препарату для внутрішньовенного застосування не призначена для підшкірного введення та повинна вводитися тільки шляхом внутрішньовенної інфузії.

Перша доза препарату вводиться впродовж 90 хвилин, протягом цього періоду Ви перебуватимете під наглядом кваліфікованого медичного персоналу на випадок виникнення будь-яких побічних ефектів (див. розділ 2 «Застереження та запобіжні заходи»).

Якщо перша доза переноситься добре, наступні дози можна вводити впродовж 30 хвилин. Кількість інфузій, які Ви отримаєте, залежатиме від Вашої відповіді на лікування. Ваш лікар обговорить це з Вами.

Для уникнення помилки у лікуванні важливо перевірити етикетку на флаконі, щоб переконатися, що препаратом, який буде готуватися і вводитися є Онтрузант (трастузумаб), а не інший препарат, що містить трастузумаб (наприклад, трастузумаб емтанзин або трастузумаб дерукстекан).

При ранньому раку молочної залози, метастатичному раку молочної залози та метастатичному раку шлунка Онтрузант вводять 1 раз на 3 тижні. При метастатичному раку молочної залози Онтрузант також можна вводити 1 раз на тиждень.

Якщо Ви припиняєте застосування препарату Онтрузант

Не припиняйте застосування цього лікарського засобу, попередньо не обговоривши це зі своїм лікарем. Усі дози необхідно вводити у відповідний час кожного тижня або кожні три тижні (залежно від режиму дозування). Це дасть змогу препарату діяти настільки ефективно, наскільки це можливо.

Виведення препарату Онтрузант із Вашого організму може тривати до 7 місяців. Тому Ваш лікар може вирішити продовжити контроль функції серця навіть після завершення лікування.

Якщо у Вас виникнуть додаткові запитання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медичної сестри.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі ліки, Онтрузант може спричиняти побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх. Деякі з цих побічних ефектів можуть бути серйозними та призвести до госпіталізації.

Під час інфузії препарату Онтрузант можуть виникати озноб, лихоманка та інші грипоподібні симптоми. Вони є дуже частими (можуть виникати у більш ніж 1 з 10 пацієнтів). Іншими пов'язаними з інфузією симптомами є: нудота, блювання, біль, підвищений м'язовий тонус і тремтіння, головний біль, запаморочення, утруднене дихання, підвищений або знижений артеріальний тиск, порушення ритму серця (відчуття серцебиття, тріпотіння серця або неправильний серцевий ритм), набряк обличчя і губ, висипання та відчуття втоми. Деякі з цих симптомів можуть бути серйозними і у деяких пацієнтів призводили до летального наслідку (див. розділ 2 «Застереження та запобіжні заходи»).

ПЕРЕКЛАД ЗАСВІДОУВАНИЙ
ДИРЕКТОР
ТОВ "КРАТІЯ ПІД"
БУРЧЕРА І.
23.02.2023р



Ці явища виникають переважно під час першої внутрішньовенної інфузії («крапельне» введення у вену) та протягом перших кількох годин після початку інфузії. Зазвичай вони є тимчасовими. Ви перебуватимете під наглядом медичних працівників під час інфузії, а також протягом щонайменше шести годин після початку першої інфузії та двох годин після початку наступних інфузій. У разі розвитку реакції інфузія буде уповільнена або припинена, та може бути проведене лікування для протидії побічним ефектам. Після ослаблення симптомів інфузія може бути продовжена.

Іноді симптоми можуть виникати пізніше, ніж через 6 годин після початку інфузії. У такому випадку Вам слід негайно звернутися до свого лікаря. Іноді симптоми можуть слабшати, а пізніше посилюватися.

Серйозні побічні ефекти

Інші побічні ефекти можуть виникати у будь-який час лікування препаратом Онтрузант, не тільки у зв'язку з інфузією. Слід негайно повідомити лікаря або медичній сестрі у разі появи будь-якого з наведених нижче побічних ефектів:

- Порушення з боку серця іноді можуть виникати під час лікування або після його припинення та можуть бути серйозними. Вони включають слабкість серцевого м'яза, що може призвести до серцевої недостатності, запалення оболонки навколо серця та порушення серцевого ритму. Це може призвести до таких симптомів: задишка (у тому числі задишка вночі), кашель, затримка рідини (набряки) в ногах або руках і відчуття серцебиття (тріпотіння або нерегулярне серцебиття) (див. розділ 2 «Моніторинг функції серця»).

Ваш лікар буде регулярно контролювати функцію серця під час та після лікування. Однак Вам слід негайно повідомити лікаря у разі появи у Вас будь-якого з вищезазначених симптомів.

- Синдром лізису пухлини (група метаболічних ускладнень, що виникають після лікування раку і характеризуються високим рівнем калію та фосфатів і низьким рівнем кальцію в крові). Симптоми можуть включати порушення з боку нирок (слабкість, задишка, втомлюваність і сплутаність свідомості), порушення з боку серця (тріпотіння серця або прискорене чи уповільнене серцебиття), судоми, блювання або діарею та поколювання в роті, кистях або ступнях.

У разі появи у Вас будь-якого з вищезазначених симптомів після завершення лікування препаратом Онтрузант Вам слід звернутися до свого лікаря та повідомити, що Ви раніше отримували лікування препаратом Онтрузант.

Наведені нижче побічні ефекти можуть виникнути будь-коли протягом лікування препаратом Онтрузант, а не тільки пов'язані з інфузією.

Дуже часті побічні ефекти препарату Онтрузант

(можуть виникати більш ніж у 1 з 10 пацієнтів):

- інфекції
- діарея
- запор
- біль в області шлунка, відрижка, нудота, блювання та/або печія (диспепсія)
- втома
- висипання на шкірі
- біль у грудній клітці



- біль у животі
- біль у суглобах
- зменшення кількості еритроцитів та лейкоцитів (допомагають боротися з інфекціями), іноді з лихоманкою
- біль у м'язах
- кон'юнктивіт
- слезотеча
- кровотеча з носу
- виділення з носу
- випадіння волосся
- тремор
- припливи
- запаморочення
- порушення з боку нігтів
- зменшення маси тіла
- втрата апетиту
- безсоння
- зміна смаку
- зменшення кількості тромбоцитів у крові
- утворення синців
- оніміння або поколювання пальців рук і ніг, яке іноді може поширюватися на інші частини кінцівок
- почервоніння, набряк або виразки у роті та/або горлі
- біль, набряк, почервоніння або поколювання кистей та/або ступень
- задишка
- головний біль
- кашель
- блювання
- нудота

Часті побічні ефекти препарату Онтрузант

(можуть виникати у 1 з 10 пацієнтів):

- алергічні реакції
- інфекції горла
- інфекції сечового міхура та шкіри
- запалення молочної залози
- запалення печінки
- порушення функції нирок
- підвищене напруження м'язів (гіпертонус)
- біль у руках та/або ногах
- висипання зі свербіжем
- сонливість (бажання спати)
- геморой
- свербіж
- сухість у роті та сухість шкіри
- сухість очей
- посилене потовиділення
- відчуття слабкості та нездужання
- тривожність
- депресія



- астма
- інфекція легень
- порушення з боку легень
- біль у спині
- біль у шиї
- біль у кістках
- акне
- спазми м'язів ніг

Нечасті побічні ефекти препарату Онтрузант
(можуть виникати у 1 зі 100 пацієнтів):

- глухота
- горбкуватий висип
- свистяче дихання
- запалення або фіброз легень

Рідкісні побічні ефекти препарату Онтрузант
(можуть виникати у 1 з 1 000 пацієнтів):

- жовтувате забарвлення шкіри або очей (жовтяниця)
- сильна реакція організму або тяжка алергія (анафілактичні реакції)

Інші побічні ефекти, про які повідомлялося при застосуванні препарату Онтрузант
(частоту не можна визначити за наявними даними):

- патологічне або порушене згортання крові
- високий рівень калію
- набряк або крововилив у клітковину позаду ока
- шок
- патологічний серцевий ритм
- респіраторний дистрес
- дихальна недостатність
- гостре накопичення рідини в легенях
- гостре звуження дихальних шляхів
- патологічно низький рівень кисню в крові
- утруднене дихання в положенні лежачи
- ураження псінки
- набряк обличчя, губ та горла
- ниркова недостатність

Під час вагітності:

- патологічно малий об'єм рідини навколо дитини в утробі матері
- порушення внутрішньоутробного розвитку легень
- порушення внутрішньоутробного розвитку нирок.

Деякі з побічних ефектів можуть бути обумовлені основним онкологічним захворюванням. Якщо Ви отримуєте Онтрузант у комбінації з хіміотерапією, деякі побічні ефекти також можуть бути спричинені хіміотерапією.

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у Вас виникли побічні ефекти, повідомте про це свого лікаря, фармацевту або медичній сестрі. Це також стосується побічних ефектів, не зазначених у цьому листку. Ви



також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо через національну систему повідомлень: для **Нідерландів**: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (веб-сайт: www.lareb.nl), для **Бельгії**: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. Відділ фармаконадзора: Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou. Веб-сайт: www.eenbljwerkingmelden.be, електронна пошта: adr@fagg.be.

Повідомляючи про побічні ефекти, Ви можете допомогти отримати більше інформації про безпеку цього препарату.

5. Як зберігати Онтрузант

Препарат Онтрузант має зберігатися медичними працівниками в лікарні або клініці.

- Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному для дітей місці.
- Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на зовнішній упаковці та на етикетці флакона після напису «ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ». На етикетці вказано місяць і рік. Термін придатності відноситься до останнього дня зазначеного місяця.
- Невідкритий флакон слід зберігати у холодильнику (2 °С–8 °С).
- Не заморожувати відновлений розчин.
- Інфузійні розчини слід застосовувати відразу після розведення. Якщо розчин не використали відразу, відповідальність за тривалість та умови зберігання покладається на користувача. Зазвичай час зберігання не повинен перевищувати 24 години при температурі 2–8 °С.
- Не застосовуйте лікарський засіб, якщо Ви помітили будь-які тверді частки або зміну забарвлення перед введенням.
- Препарати не слід утилізувати у стічні води або побутові відходи. Слід запитати у фармацевта, як утилізувати препарати, в яких більше немає потреби. Якщо ви утилізуєте їх належним чином, вони будуть знищені відповідально і не потраплять у навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить препарат Онтрузант

- Діюча речовина: трастузумаб. Один флакон містить
 - 150 мг трастузумабу, який необхідно розчинити у 7,2 мл води для ін'єкцій, або
 - 420 мг трастузумабу, який необхідно розчинити у 20 мл води для ін'єкцій.
- Отриманий розчин містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу.
- Інші інгредієнти: L гістидину гідрохлориду моногідрат, L гістидин, α, α -трегалози дигідрат, полісорбат 20.

Як виглядає препарат Онтрузант та вміст упаковки

Препарат Онтрузант – це порошок для концентрату для розчину для інфузій, який постачається у скляних флаконах з гумовою пробкою, що містять 150 мг або 420 мг трастузумабу. Порошок є масою білого або блідо-жовтого кольору. Одна картонна коробка містить 1 флакон з порошком.

Власник реєстраційного посвідчення

Самсунг Біоепіс НЛІ Б.В.

Олоф Палмештраат 10



2616 LR Делфт
Нідерланди

Виробник

Самсунг Біоепіс НЛ Б.В.
Олоф Палмештраат 10
2616 LR Делфт
Нідерланди

Для отримання будь-якої інформації про лікарський засіб, будь ласка, звертайтеся до місцевого представника власника реєстраційного посвідчення.

Бельгія

Органон Белджіум
Тел: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dproc.benelux@organon.com

Нідерланди

Н.В. Органон
Тел: 00800 66550123 (+32 2 2418100)
dproc.benelux@organon.com

Дата останнього перегляду цього листка-вкладиша: вересень 2022 р.

Детальну інформацію про цей лікарський засіб можна знайти на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu/>.

Цей листок-вкладиш доступний на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів усіма офіційними мовами країн ЄС/ЄЗ.



Наведена нижче інформація призначена для медичних працівників

Препарат Онтрузант постачається у стерильних флаконах для одноразового застосування, не містить консервантів та є непірогенним.

Для уникнення помилок у лікуванні важливо перевіряти етикетки флаконів, щоб переконатися, що препарат, який буде готуватися та вводиться, є саме Онтрузант (трастузумаб), а не інший лікарський засіб, що містить трастузумаб (наприклад, трастузумаб емтанзин або трастузумаб дерукстеқан).

Завжди зберігайте цей лікарський засіб у закритій оригінальній упаковці при температурі від 2 °C до 8 °C у холодильнику.

Для процедур відновлення та розведення слід використовувати відповідну асептичну техніку. Необхідно подбати про забезпечення стерильності приготованих розчинів. Оскільки даний лікарський засіб не містить жодних антимікробних консервантів або бактеріостатичних засобів, необхідно дотримуватися асептичної техніки.

Флакон із препаратом Онтрузант, асептично відновленим стерильною водою для ін'єкцій (не додається), є хімічно та фізично стабільним протягом 7 діб при температурі 2–8 °C після відновлення, його не можна заморозувати.

Після асептичного розведення у полівінілхлоридних, поліетиленових або поліпропіленових пакетах, що містять розчин натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій, було продемонстровано, що препарат Онтрузант є фізично та хімічно стабільним протягом періоду до 30 діб при температурі 2–8 °C і потім протягом 24 годин при температурі не вище 30 °C.

З мікробіологічної точки зору відновлений розчин та інфузійний розчин препарату Онтрузант слід застосувати негайно. Якщо препарат не використали відразу, відповідальність за тривалість та умови зберігання покладається на користувача. Зазвичай час зберігання не повинен перевищувати 24 години при температурі 2–8 °C, за винятком тих випадків, коли відновлення та розведення проводили у контрольованих і валідованих асептичних умовах.

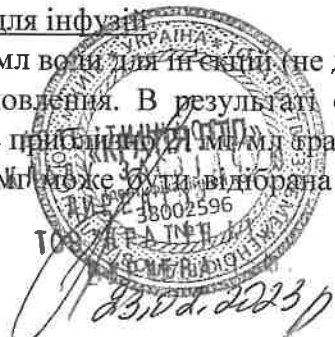
Асептичне приготування, поводження та зберігання

Приготування інфузії необхідно проводити в асептичних умовах. Приготування вимагає таких умов:

- проведення в асептичних умовах підготовленим персоналом відповідно до правил належної практики, особливо щодо асептичного приготування парентеральних препаратів;
- виконання із застосуванням витяжки з ламінарним потоком або боксу біологічної безпеки, дотримуючись стандартних запобіжних заходів щодо безпечного поводження з внутрішньовенними препаратами;
- подальше відповідне зберігання приготовленого розчину для внутрішньовенної інфузії з метою забезпечення асептичних умов.

Онтрузант 150 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузії

150 мг препарату Онтрузант у флаконі відновлюють у 7,2 мл води для ін'єкцій (не додається). Слід уникати застосування інших розчинників для відновлення. В результаті отримують 7,4 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 150 мг трастузумабу. Надлишок об'єму в 4 % гарантує, що заявлена доза ~~150~~ **150** мг може бути відібрана з кожного флакона.



Онтрузант 420 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій

420 мг препарату Онтрузант у флаконі відновлюють у 20 мл води для ін'єкцій (не додається). Слід уникати застосування інших розчинників для відновлення. У результаті отримують 21 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу. Надлишок об'єму в 5 % гарантує, що заявлена доза 420 мг може бути відібрана з кожного флакона.

Флакон препарату Онтрузант		Об'єм стерильної води для ін'єкцій		Кінцева концентрація
150 мг у флаконі	+	7,2 мл	=	21 мг/мл
420 мг у флаконі	+	20 мл	=	21 мг/мл

Інструкція з асептичного відновлення

Слід обережно поводитися з препаратом Онтрузант під час відновлення. Надмірне піноутворення під час відновлення або струшування відновленого розчину препарату Онтрузант може спричинити проблеми із кількістю препарату, що може бути відібрана з флакона.

- Використовуючи стерильний шприц, повільно ввести відповідний об'єм стерильної води для ін'єкцій (як зазначено вище) у флакон, що містить ліофілізований препарат Онтрузант, спрямовуючи струмінь на ліофілізовану масу.
- Акуратно обертати флакон, щоб сприяти відновленню. НЕ СТРУШУВАТИ!

Незначне піноутворення безпосередньо після відновлення є звичайним. Дати флакону відстоятися протягом приблизно 5 хвилин. Відновлений препарат Онтрузант є безбарвним або блідо-жовтим прозорим розчином без видимих часток.

Інструкція з асептичного розведення відновленого розчину

Визначити необхідний об'єм розчину:

- виходячи з навантажувальної дози трастузумабу 4 мг/кг маси тіла або подальшої щотижневої дози трастузумабу 2 мг/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{Маса тіла (кг)} \times \text{доза (4 мг/кг для навантаження або 2 мг/кг для підтримання)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

- виходячи з навантажувальної дози трастузумабу 8 мг/кг маси тіла або подальшої 3-тижневої дози трастузумабу 6 мг/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{Маса тіла (кг)} \times \text{доза (8 мг/кг для навантаження або 6 мг/кг для підтримання)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

Відповідну кількість розчину слід відібрати з флакона та додати у полівінілхлоридний, поліетиленовий або поліпропіленовий інфузійний пакет, що містить 50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Не застосовувати з розчинами, що містять глюкозу. Пакет слід обережно перевернути для перемішування розчину, щоб уникнути піноутворення. Розчини, призначені для парентерального введення, перед застосуванням потрібно перевіряти візуально на наявність твердих часток і зміну забарвлення.



<p>Коротка характеристика лікарського засобу, викладена мовою оригіналу, засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника.</p>	<p>До Реєстраційного Посвідчення № <u>UA/19935/01/01</u> Від <u>07.03 2023</u> р.</p>
---	---

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

12

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ontruzant 150 mg powder for concentrate for solution for infusion
Ontruzant 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Ontruzant 150 mg powder for concentrate for solution for infusion

One vial contains 150 mg of trastuzumab, a humanised IgG1 monoclonal antibody produced by mammalian (Chinese hamster ovary) cell suspension culture and purified by several chromatography steps including specific viral inactivation and removal procedures.

Ontruzant 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

One vial contains 420 mg of trastuzumab, a humanised IgG1 monoclonal antibody produced by mammalian (Chinese hamster ovary) cell suspension culture and purified by several chromatography steps including specific viral inactivation and removal procedures.

The reconstituted Ontruzant solution contains 21 mg/mL of trastuzumab.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion.

White to pale yellow lyophilised powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Breast cancer

Metastatic breast cancer

Ontruzant is indicated for the treatment of adult patients with HER2 positive metastatic breast cancer (MBC):

- as monotherapy for the treatment of those patients who have received at least two chemotherapy regimens for their metastatic disease. Prior chemotherapy must have included at least an anthracycline and a taxane unless patients are unsuitable for these treatments. Hormone receptor positive patients must also have failed hormonal therapy, unless patients are unsuitable for these treatments.
- in combination with paclitaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease and for whom an anthracycline is not suitable.
- in combination with docetaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease.

Зурчєва У.Ю.
 2 Фіцєрєв О.В.
 23.02.2023

- in combination with an aromatase inhibitor for the treatment of postmenopausal patients with hormone-receptor positive MBC, not previously treated with trastuzumab.

Early breast cancer

Ontruzant is indicated for the treatment of adult patients with HER2 positive early breast cancer (EBC).

- following surgery, chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant) and radiotherapy (if applicable) (see section 5.1).
- following adjuvant chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, in combination with paclitaxel or docetaxel.
- in combination with adjuvant chemotherapy consisting of docetaxel and carboplatin.
- in combination with neoadjuvant chemotherapy followed by adjuvant Ontruzant therapy, for locally advanced (including inflammatory) disease or tumours >2 cm in diameter (see sections 4.4 and 5.1).

Ontruzant should only be used in patients with metastatic or early breast cancer whose tumours have either HER2 overexpression or HER2 gene amplification as determined by an accurate and validated assay (see sections 4.4 and 5.1).

Metastatic gastric cancer

Ontruzant in combination with capecitabine or 5-fluorouracil and cisplatin is indicated for the treatment of adult patients with HER2 positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction who have not received prior anti-cancer treatment for their metastatic disease.

Ontruzant should only be used in patients with metastatic gastric cancer (MGC) whose tumours have HER2 overexpression as defined by IHC2+ and a confirmatory SISH or FISH result, or by an IHC3+ result. Accurate and validated assay methods should be used (see sections 4.4 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

HER2 testing is mandatory prior to initiation of therapy (see sections 4.4 and 5.1). Ontruzant treatment should only be initiated by a physician experienced in the administration of cytotoxic chemotherapy (see section 4.4), and should be administered by a healthcare professional only.

Ontruzant intravenous formulation is not intended for subcutaneous administration and should be administered via an intravenous infusion only.

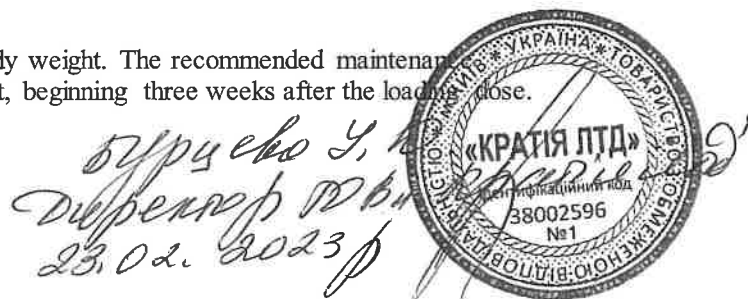
In order to prevent medication errors, it is important to check the vial labels to ensure that the medicinal product being prepared and administered is Ontruzant (trastuzumab) and not another trastuzumab-containing product (e.g. trastuzumab emtansine or trastuzumab deruxtecan).

Posology

Metastatic breast cancer

Three-weekly schedule

The recommended initial loading dose is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose.



Weekly schedule

The recommended initial loading dose of Ontruzant is 4 mg/kg body weight. The recommended weekly maintenance dose of Ontruzant is 2 mg/kg body weight, beginning one week after the loading dose.

Administration in combination with paclitaxel or docetaxel

In the pivotal trials (H0648g, M77001), paclitaxel or docetaxel was administered the day following the first dose of trastuzumab (for dose, see the Summary of Product Characteristics (SmPC) for paclitaxel or docetaxel) and immediately after the subsequent doses of trastuzumab if the preceding dose of trastuzumab was well tolerated.

Administration in combination with an aromatase inhibitor

In the pivotal trial (BO16216) trastuzumab and anastrozole were administered from day 1. There were no restrictions on the relative timing of trastuzumab and anastrozole at administration (for dose, see the SmPC for anastrozole or other aromatase inhibitors).

Early breast cancer

Three-weekly and weekly schedule

As a three-weekly regimen the recommended initial loading dose of Ontruzant is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose of Ontruzant at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose.

As a weekly regimen (initial loading dose of 4 mg/kg followed by 2 mg/kg every week) concomitantly with paclitaxel following chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide.

See section 5.1 for chemotherapy combination dosing.

Metastatic gastric cancer

Three-weekly schedule

The recommended initial loading dose is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose.

Breast cancer and gastric cancer

Duration of treatment

Patients with MBC or MGC should be treated with Ontruzant until progression of disease. Patients with EBC should be treated with Ontruzant for 1 year or until disease recurrence, whichever occurs first; extending treatment in EBC beyond one year is not recommended (see section 5.1).

Dose reduction

No reductions in the dose of trastuzumab were made during clinical trials. Patients may continue therapy during periods of reversible, chemotherapy-induced myelosuppression but they should be monitored carefully for complications of neutropenia during this time. Refer to the SmPC for paclitaxel, docetaxel or aromatase inhibitor for information on dose reduction or delays.

If left ventricular ejection fraction (LVEF) percentage drops ≥ 10 points from baseline AND to below 50%, treatment should be suspended and a repeat LVEF assessment performed within approximately 3 weeks. If LVEF has not improved, or has declined further, or if symptomatic congestive heart failure (CHF) has developed, discontinuation of Ontruzant should be strongly considered, unless the benefits for the individual patient are deemed to outweigh the risks. All such patients should be referred for assessment by a cardiologist and followed up.

Missed doses

If the patient has missed a dose of Ontruzant by one week or less, then the usual maintenance dose (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen: 6 mg/kg) should be administered as soon as possible.



Do not wait until the next planned cycle. Subsequent maintenance doses should be administered 7 days or 21 days later according to the weekly or three-weekly schedules, respectively.

If the patient has missed a dose of Ontruzant by more than one week, a re-loading dose of Ontruzant should be administered over approximately 90 minutes (weekly regimen: 4 mg/kg; three-weekly regimen: 8 mg/kg) as soon as possible. Subsequent Ontruzant maintenance doses (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen 6 mg/kg respectively) should be administered 7 days or 21 days later according to the weekly or three-weekly schedules respectively.

Special populations

Dedicated pharmacokinetic studies in the elderly and those with renal or hepatic impairment have not been carried out. In a population pharmacokinetic analysis, age and renal impairment were not shown to affect trastuzumab disposition.

Paediatric population

There is no relevant use of Ontruzant in the paediatric population.

Method of administration

Ontruzant is for intravenous use. The loading dose should be administered as a 90-minute intravenous infusion. Administration as an intravenous push or bolus is prohibited. Ontruzant intravenous infusion should be administered by a healthcare provider prepared to manage anaphylaxis and an emergency kit should be available. Patients should be observed for at least six hours after the start of the first infusion and for two hours after the start of the subsequent infusions for symptoms like fever and chills or other infusion-related symptoms (see sections 4.4 and 4.8). Interruption or slowing the rate of the infusion may help control such symptoms. The infusion may be resumed when symptoms abate.

If the initial loading dose was well tolerated, the subsequent doses can be administered as a 30-minute infusion.

For instructions on reconstitution of Ontruzant intravenous formulation before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to trastuzumab, murine proteins, or to any of the excipients listed in section 6.1
- Severe dyspnoea at rest due to complications of advanced malignancy or requiring supplementary oxygen therapy.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

HER2 testing must be performed in a specialised laboratory which can ensure adequate validation of the testing procedures (see section 5.1).

Currently no data from clinical trials are available on re-treatment of patients with previous exposure to trastuzumab in the adjuvant setting.



Cardiac dysfunction

General considerations

Patients treated with trastuzumab are at increased risk for developing CHF (New York Heart Association [NYHA] Class II-IV) or asymptomatic cardiac dysfunction. These events have been observed in patients receiving trastuzumab therapy alone or in combination with paclitaxel or docetaxel, particularly following anthracycline (doxorubicin or epirubicin) containing chemotherapy. These may be moderate to severe and have been associated with death (see section 4.8). In addition, caution should be exercised in treating patients with increased cardiac risk, e.g. hypertension, documented coronary artery disease, CHF, LVEF of <55%, older age.

All candidates for treatment with trastuzumab, but especially those with prior anthracycline and cyclophosphamide (AC) exposure, should undergo baseline cardiac assessment including history and physical examination, electrocardiogram (ECG), echocardiogram, and/or multigated acquisition (MUGA) scan or magnetic resonance imaging. Monitoring may help to identify patients who develop cardiac dysfunction. Cardiac assessments, as performed at baseline, should be repeated every 3 months during treatment and every 6 months following discontinuation of treatment until 24 months from the last administration of trastuzumab. A careful risk-benefit assessment should be made before deciding to treat with trastuzumab.

Trastuzumab may persist in the circulation for up to 7 months after stopping trastuzumab treatment based on population pharmacokinetic analysis of all available data (see section 5.2). Patients who receive anthracyclines after stopping trastuzumab may possibly be at increased risk of cardiac dysfunction. If possible, physicians should avoid anthracycline-based therapy for up to 7 months after stopping trastuzumab. If anthracyclines are used, the patient's cardiac function should be monitored carefully.

Formal cardiological assessment should be considered in patients in whom there are cardiovascular concerns following baseline screening. In all patients cardiac function should be monitored during treatment (e.g. every 12 weeks). Monitoring may help to identify patients who develop cardiac dysfunction. Patients who develop asymptomatic cardiac dysfunction may benefit from more frequent monitoring (e.g. every 6-8 weeks). If patients have a continued decrease in left ventricular function, but remain asymptomatic, the physician should consider discontinuing therapy if no clinical benefit of trastuzumab therapy has been seen.

The safety of continuation or resumption of trastuzumab in patients who experience cardiac dysfunction has not been prospectively studied. If LVEF percentage drops ≥ 10 points from baseline AND to below 50%, treatment should be suspended and a repeat LVEF assessment performed within approximately 3 weeks. If LVEF has not improved, or declined further, or symptomatic CHF has developed, discontinuation of trastuzumab should be strongly considered, unless the benefits for the individual patient are deemed to outweigh the risks. All such patients should be referred for assessment by a cardiologist and followed up.

If symptomatic cardiac failure develops during trastuzumab therapy, it should be treated with standard medicinal products for CHF. Most patients who developed CHF or asymptomatic cardiac dysfunction in pivotal trials improved with standard CHF treatment consisting of an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or angiotensin receptor blocker (ARB) and a beta-blocker. The majority of patients with cardiac symptoms and evidence of a clinical benefit of trastuzumab treatment continued on therapy without additional clinical cardiac events.

Metastatic breast cancer

Trastuzumab and anthracyclines should not be given concurrently in combination in the MBC setting

Бургево
Директор
23.02.20

Patients with MBC who have previously received anthracyclines are also at risk of cardiac dysfunction with trastuzumab treatment, although the risk is lower than with concurrent use of trastuzumab and anthracyclines.

Early breast cancer

For patients with EBC, cardiac assessments, as performed at baseline, should be repeated every 3 months during treatment and every 6 months following discontinuation of treatment until 24 months from the last administration of trastuzumab. In patients who receive anthracycline-containing chemotherapy further monitoring is recommended, and should occur yearly up to 5 years from the last administration of trastuzumab, or longer if a continuous decrease of LVEF is observed.

Patients with history of myocardial infarction (MI), angina pectoris requiring medical treatment, history of or existing CHF (NYHA Class II-IV), LVEF of <55%, other cardiomyopathy, cardiac arrhythmia requiring medical treatment, clinically significant cardiac valvular disease, poorly controlled hypertension (hypertension controlled by standard medical treatment eligible), and haemodynamic effective pericardial effusion were excluded from adjuvant and neoadjuvant EBC pivotal trials with trastuzumab and therefore treatment cannot be recommended in such patients.

Adjuvant treatment

Trastuzumab and anthracyclines should not be given concurrently in combination in the adjuvant treatment setting.

In patients with EBC an increase in the incidence of symptomatic and asymptomatic cardiac events was observed when trastuzumab was administered after anthracycline-containing chemotherapy compared to administration with a non-anthracycline regimen of docetaxel and carboplatin and was more marked when trastuzumab was administered concurrently with taxanes than when administered sequentially to taxanes. Regardless of the regimen used, most symptomatic cardiac events occurred within the first 18 months. In one of the 3 pivotal studies conducted in which a median follow-up of 5.5 years was available (BCIRG006) a continuous increase in the cumulative rate of symptomatic cardiac or LVEF events was observed in patients who were administered trastuzumab concurrently with a taxane following anthracycline therapy up to 2.37% compared to approximately 1% in the two comparator arms (anthracycline plus cyclophosphamide followed by taxane and taxane, carboplatin and trastuzumab).

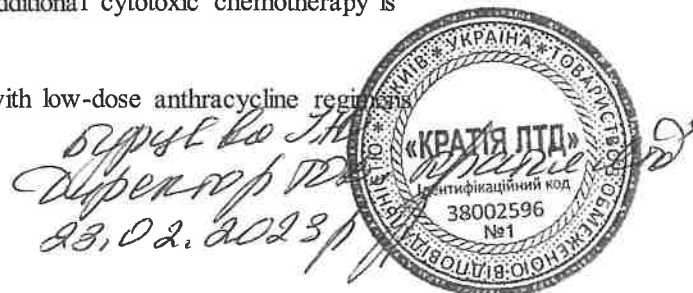
Risk factors for a cardiac event identified in four large adjuvant studies included advanced age (>50 years), low LVEF (<55%) at baseline, prior to or following the initiation of paclitaxel treatment, decline in LVEF by 10-15 points, and prior or concurrent use of anti-hypertensive medicinal products. In patients receiving trastuzumab after completion of adjuvant chemotherapy, the risk of cardiac dysfunction was associated with a higher cumulative dose of anthracycline given prior to initiation of trastuzumab and a body mass index (BMI) >25 kg/m².

Neoadjuvant-adjuvant treatment

In patients with EBC eligible for neoadjuvant-adjuvant treatment, trastuzumab should be used concurrently with anthracyclines only in chemotherapy-naive patients and only with low-dose anthracycline regimens i.e. maximum cumulative doses of doxorubicin 180 mg/m² or epirubicin 360 mg/m².

If patients have been treated concurrently with a full course of low-dose anthracyclines and trastuzumab in the neoadjuvant setting, no additional cytotoxic chemotherapy should be given after surgery. In other situations, the decision on the need for additional cytotoxic chemotherapy is determined based on individual factors.

Experience of concurrent administration of trastuzumab with low-dose anthracycline regimens is currently limited to the trial MO16432.



In the pivotal trial MO16432, trastuzumab was administered concurrently with neoadjuvant chemotherapy containing three cycles of doxorubicin (cumulative dose 180 mg/m²).

The incidence of symptomatic cardiac dysfunction was 1.7% in the trastuzumab arm.

Clinical experience is limited in patients above 65 years of age.

Infusion-related reactions (IRRs) and hypersensitivity

Serious IRRs to trastuzumab infusion including dyspnoea, hypotension, wheezing, hypertension, bronchospasm, supraventricular tachyarrhythmia, reduced oxygen saturation, anaphylaxis, respiratory distress, urticaria and angioedema have been reported (see section 4.8). Pre-medication may be used to reduce risk of occurrence of these events. The majority of these events occur during or within 2.5 hours of the start of the first infusion. Should an infusion reaction occur the infusion should be discontinued or the rate of infusion slowed and the patient should be monitored until resolution of all observed symptoms (see section 4.2). These symptoms can be treated with an analgesic/antipyretic such as meperidine or paracetamol, or an antihistamine such as diphenhydramine. The majority of patients experienced resolution of symptoms and subsequently received further infusions of trastuzumab. Serious reactions have been treated successfully with supportive therapy such as oxygen, beta-agonists, and corticosteroids. In rare cases, these reactions are associated with a clinical course culminating in a fatal outcome. Patients experiencing dyspnoea at rest due to complications of advanced malignancy and comorbidities may be at increased risk of a fatal infusion reaction. Therefore, these patients should not be treated with trastuzumab (see section 4.3).

Initial improvement followed by clinical deterioration and delayed reactions with rapid clinical deterioration have also been reported. Fatalities have occurred within hours and up to one week following infusion. On very rare occasions, patients have experienced the onset of infusion symptoms and pulmonary symptoms more than six hours after the start of the trastuzumab infusion. Patients should be warned of the possibility of such a late onset and should be instructed to contact their physician if these symptoms occur.

Pulmonary events

Severe pulmonary events have been reported with the use of trastuzumab in the post-marketing setting (see section 4.8). These events have occasionally been fatal. In addition, cases of interstitial lung disease including lung infiltrates, acute respiratory distress syndrome, pneumonia, pneumonitis, pleural effusion, respiratory distress, acute pulmonary oedema and respiratory insufficiency have been reported. Risk factors associated with interstitial lung disease include prior or concomitant therapy with other anti-neoplastic therapies known to be associated with it such as taxanes, gemcitabine, vinorelbine and radiation therapy. These events may occur as part of an infusion-related reaction or with a delayed onset. Patients experiencing dyspnoea at rest due to complications of advanced malignancy and comorbidities may be at increased risk of pulmonary events. Therefore, these patients should not be treated with trastuzumab (see section 4.3). Caution should be exercised for pneumonitis, especially in patients being treated concomitantly with taxanes.

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal drug interaction studies have been performed. Clinically significant interactions between trastuzumab and the concomitant medicinal products used in clinical trials have not been



Effect of trastuzumab on the pharmacokinetics of other antineoplastic agents

Pharmacokinetic data from studies BO15935 and M77004 in women with HER2-positive MBC suggested that exposure to paclitaxel and doxorubicin (and their major metabolites 6- α hydroxyl-paclitaxel, POH, and doxorubicinol, DOL) was not altered in the presence of trastuzumab (8 mg/kg or 4 mg/kg loading dose as an intravenous infusion followed by 6 mg/kg q3w or 2 mg/kg q1w infusion, respectively). However, trastuzumab may elevate the overall exposure of one doxorubicin metabolite (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone, D7D). The bioactivity of D7D and the clinical impact of the elevation of this metabolite was unclear.

Data from study JP16003, a single-arm study of trastuzumab (4 mg/kg loading dose as an intravenous infusion and 2 mg/kg infusion weekly) and docetaxel (60 mg/m² intravenous infusion) in Japanese women with HER2-positive MBC, suggested that concomitant administration of trastuzumab had no effect on the single dose pharmacokinetics of docetaxel. Study JP19959 was a substudy of BO18255 (ToGA) performed in male and female Japanese patients with advanced gastric cancer to study the pharmacokinetics of capecitabine and cisplatin when used with or without trastuzumab. The results of this substudy suggested that the exposure to the bioactive metabolites (e.g. 5-FU) of capecitabine was not affected by concurrent use of cisplatin or by concurrent use of cisplatin plus trastuzumab. However, capecitabine itself showed higher concentrations and a longer half-life when combined with trastuzumab. The data also suggested that the pharmacokinetics of cisplatin were not affected by concurrent use of capecitabine or by concurrent use of capecitabine plus trastuzumab.

Pharmacokinetic data from Study H4613g/GO01305 in patients with metastatic or locally advanced inoperable HER2-positive cancer suggested that trastuzumab had no impact on the PK of carboplatin.

Effect of antineoplastic agents on trastuzumab pharmacokinetics

By comparison of simulated serum trastuzumab concentrations after trastuzumab monotherapy (4 mg/kg loading/2 mg/kg q1w intravenous infusion) and observed serum concentrations in Japanese women with HER2-positive MBC (study JP16003) no evidence of a PK effect of concurrent administration of docetaxel on the pharmacokinetics of trastuzumab was found.

Comparison of PK results from two Phase II studies (BO15935 and M77004) and one Phase III study (H0648g) in which patients were treated concomitantly with trastuzumab and paclitaxel and two Phase II studies in which trastuzumab was administered as monotherapy (W016229 and MO16982), in women with HER2-positive MBC indicates that individual and mean trastuzumab trough serum concentrations varied within and across studies but there was no clear effect of the concomitant administration of paclitaxel on the pharmacokinetics of trastuzumab. Comparison of trastuzumab PK data from Study M77004 in which women with HER2-positive MBC were treated concomitantly with trastuzumab, paclitaxel and doxorubicin to trastuzumab PK data in studies where trastuzumab was administered as monotherapy (H0649g) or in combination with anthracycline plus cyclophosphamide or paclitaxel (H0648g), suggested no effect of doxorubicin and paclitaxel on the pharmacokinetics of trastuzumab.

Pharmacokinetic data from Study H4613g/GO01305 suggested that carboplatin had no impact on the PK of trastuzumab.

The administration of concomitant anastrozole did not appear to influence the pharmacokinetics of trastuzumab.

9
Зурчєва У.Ю.
Директор
23.02.2023р.


4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception

Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment with trastuzumab and for 7 months after treatment has concluded (see section 5.2).

Pregnancy

Reproduction studies have been conducted in Cynomolgus monkeys at doses up to 25 times that of the weekly human maintenance dose of 2 mg/kg trastuzumab intravenous formulation and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus. Placental transfer of trastuzumab during the early (days 20-50 of gestation) and late (days 120-150 of gestation) foetal development period was observed. It is not known whether trastuzumab can affect reproductive capacity. As animal reproduction studies are not always predictive of human response, trastuzumab should be avoided during pregnancy unless the potential benefit for the mother outweighs the potential risk to the fetus.

In the post-marketing setting, cases of foetal renal growth and/or function impairment in association with oligohydramnios, some associated with fatal pulmonary hypoplasia of the fetus, have been reported in pregnant women receiving trastuzumab. Women who become pregnant should be advised of the possibility of harm to the fetus. If a pregnant woman is treated with trastuzumab, or if a patient becomes pregnant while receiving trastuzumab or within 7 months following the last dose of trastuzumab, close monitoring by a multidisciplinary team is desirable.

Breast-feeding

A study conducted in Cynomolgus monkeys at doses 25 times that of the weekly human maintenance dose of 2 mg/kg trastuzumab intravenous formulation from days 120 to 150 of pregnancy demonstrated that trastuzumab is secreted in the milk postpartum. The exposure to trastuzumab in utero and the presence of trastuzumab in the serum of infant monkeys was not associated with any adverse effects on their growth or development from birth to 1 month of age. It is not known whether trastuzumab is secreted in human milk. As human IgG1 is secreted into human milk, and the potential for harm to the infant is unknown, women should not breast-feed during trastuzumab therapy and for 7 months after the last dose.

Fertility

There is no fertility data available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines


Ontruzant has a minor influence on the ability to drive or use machines (see section 4.8). Dizziness and somnolence may occur during treatment with Ontruzant (see section 4.8). Patients experiencing infusion-related symptoms (see section 4.4) should be advised not to drive and use machines until symptoms abate.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Amongst the most serious and/or common adverse reactions reported in Ontruzant usage to date are cardiac dysfunction, infusion-related reactions, haematotoxicity (in particular neutropenia), infections and pulmonary adverse reactions.

*Вуричев І.
Директор
23.12.2023*



Tabulated list of adverse reactions

In this section, the following categories of frequency have been used: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Presented in Table 1 are adverse reactions that have been reported in association with the use of intravenous trastuzumab alone or in combination with chemotherapy in pivotal clinical trials and in the post-marketing setting.

All the terms included are based on the highest percentage seen in pivotal clinical trials. In addition, terms reported in the post marketing setting are included in Table 1.

Table 1 Undesirable effects reported with intravenous trastuzumab monotherapy or in combination with chemotherapy in pivotal clinical trials (N=8386) and in post-marketing

System organ class	Adverse reaction	Frequency
Infections and infestations	Infection	Very common
	Nasopharyngitis	Very common
	Neutropenic sepsis	Common
	Cystitis	Common
	Influenza	Common
	Sinusitis	Common
	Skin infection	Common
	Rhinitis	Common
	Upper respiratory tract infection	Common
	Urinary tract infection	Common
	Pharyngitis	Common
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. Cysts and polyps)	Malignant neoplasm progression	Not known
	Neoplasm progression	Not known
Blood and lymphatic system disorders	Febrile neutropenia	Very common
	Anaemia	Very common
	Neutropenia	Very common
	White blood cell count decreased/leukopenia	Very common
	Thrombocytopenia	Very common
	Hypoprothrombinaemia	Not known
	Immune thrombocytopenia	Not known
Immune system disorders	Hypersensitivity	Common
	[†] Anaphylactic reaction	Rare
	[†] Anaphylactic shock	Rare
Metabolism and nutrition disorders	Weight decreased/Weight loss	Very common
	Anorexia	Very common
	Tumour lysis syndrome	Not known
	Hyperkalaemia	Not known
Psychiatric disorders	Insomnia	Very common
	Anxiety	Common
	Depression	Common
Nervous system disorders	¹ Tremor	Very common
	Dizziness	Very common
	Headache	Very common
	Paraesthesia	Very common
	Dysgeusia	Very common
	Peripheral neuropathy	Common



System organ class	Adverse reaction	Frequency	
	Hypertonia	Common	
	Somnolence	Common	
Eye disorders	Conjunctivitis	Very common	
	Lacrimation increased	Very common	
	Dry eye	Common	
	Papilloedema	Not known	
	Retinal haemorrhage	Not known	
Ear and labyrinth disorders	Deafness	Uncommon	
Cardiac disorders	¹ Blood pressure decreased	Very common	
	¹ Blood pressure increased	Very common	
	¹ Heart beat irregular	Very common	
	¹ Cardiac flutter	Very common	
	Ejection fraction decreased*	Very common	
	⁺ Cardiac failure (congestive)	Common	
	⁺ ¹ Supraventricular tachyarrhythmia	Common	
	Cardiomyopathy	Common	
	¹ Palpitation	Common	
	Pericardial effusion	Uncommon	
	Cardiogenic shock	Not known	
	Gallop rhythm present	Not known	
	Vascular disorders	Hot flush	Very common
		⁺ ¹ Hypotension	Common
Vasodilatation		Common	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	⁺ Dyspnoea	Very common	
	Cough	Very common	
	Epistaxis	Very common	
	Rhinorrhoea	Very common	
	⁺ Pneumonia	Common	
	Asthma	Common	
	Lung disorder	Common	
	⁺ Pleural effusion	Common	
	⁺ ¹ Wheezing	Uncommon	
	Pneumonitis	Uncommon	
	⁺ Pulmonary fibrosis	Not known	
	⁺ Respiratory distress	Not known	
	⁺ Respiratory failure	Not known	
	⁺ Lung infiltration	Not known	
	⁺ Acute pulmonary oedema	Not known	
	⁺ Acute respiratory distress syndrome	Not known	
	⁺ Bronchospasm	Not known	
	⁺ Hypoxia	Not known	
	⁺ Oxygen saturation decreased	Not known	
	Laryngeal oedema	Not known	
	Orthopnoea	Not known	
	Pulmonary oedema	Not known	
Interstitial lung disease	Not known		
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Very common	
	Vomiting	Very common	
	Nausea	Very common	
	¹ Lip swelling	Very common	
	Abdominal pain	Very common	
	Dyspepsia	Very common	
	Constipation	Very common	
	Stomatitis	Very common	



 38002596

 Вулиця...

 Державна...

 д.з. 02.22.23

System organ class	Adverse reaction	Frequency
	Haemorrhoids	Common
	Dry mouth	Common
Hepatobiliary disorders	Hepatocellular injury	Common
	Hepatitis	Common
	Liver tenderness	Common
	Jaundice	Rare
Skin and subcutaneous tissue disorders	Erythema	Very common
	Rash	Very common
	Swelling face	Very common
	Alopecia	Very common
	Nail disorder	Very common
	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	Very common
	Acne	Common
	Dry skin	Common
	Ecchymosis	Common
	Hyperhidrosis	Common
	Maculopapular rash	Common
	Pruritus	Common
	Onychoclasia	Common
	Dermatitis	Common
	Urticaria	Uncommon
Angioedema	Not known	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Very common
	Muscle tightness	Very common
	Myalgia	Very common
	Arthritis	Common
	Back pain	Common
	Bone pain	Common
	Muscle spasms	Common
	Neck Pain	Common
	Pain in extremity	Common
Renal and urinary disorders	Renal disorder	Common
	Glomerulonephritis membranous	Not known
	Glomerulonephropathy	Not known
	Renal failure	Not known
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	Oligohydramnios	Not known
	Renal hypoplasia	Not known
	Pulmonary hypoplasia	Not known
Reproductive system and breast disorders	Breast inflammation/mastitis	Common
General disorders and administration site conditions	Asthenia	Very common
	Chest pain	Very common
	Chills	Very common
	Fatigue	Very common
	Influenza-like symptoms	Very common
	Infusion related reaction	Very common
	Pain	Very common
	Pyrexia	Very common
	Mucosal inflammation	Very common
	Peripheral oedema	Very common
	Malaise	Common
	Oedema	Common

Бурчак У.В.
 Директор ТОВ «КРАТІЯ ЛТД»
 23.02.2023

System organ class	Adverse reaction	Frequency
Injury, poisoning and procedural complications	Contusion	Common

* Denotes adverse reactions that have been reported in association with a fatal outcome.

¹ Denotes adverse reactions that are reported largely in association with Infusion-related reactions. Specific percentages for these are not available.

* Observed with combination therapy following anthracyclines and combined with taxanes

Description of selected adverse reactions

Cardiac dysfunction

Congestive heart failure (NYHA Class II-IV) is a common adverse reaction associated with the use of trastuzumab and has been associated with a fatal outcome (see section 4.4). Signs and symptoms of cardiac dysfunction such as dyspnoea, orthopnoea, increased cough, pulmonary oedema, S3 gallop, or reduced ventricular ejection fraction, have been observed in patients treated with trastuzumab (see section 4.4).

In 3 pivotal clinical trials of adjuvant trastuzumab given in combination with chemotherapy, the incidence of grade 3/4 cardiac dysfunction (specifically symptomatic congestive heart failure) was similar in patients who were administered chemotherapy alone (i.e. did not receive trastuzumab) and in patients who were administered trastuzumab sequentially after a taxane (0.3-0.4%). The rate was highest in patients who were administered trastuzumab concurrently with a taxane (2.0%). In the neoadjuvant setting, the experience of concurrent administration of trastuzumab and low-dose anthracycline regimen is limited (see section 4.4).

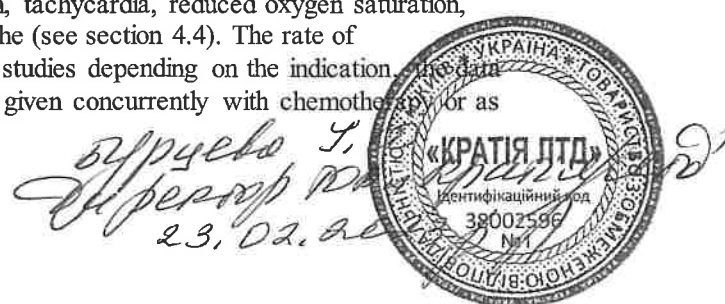
When trastuzumab was administered after completion of adjuvant chemotherapy NYHA Class III-IV heart failure was observed in 0.6% of patients in the one-year arm after a median follow-up of 12 months. In study BO16348, after a median follow-up of 8 years the incidence of severe CHF (NYHA Class III & IV) in the trastuzumab 1-year treatment arm was 0.8%, and the rate of mild symptomatic and asymptomatic left ventricular dysfunction was 4.6%.

Reversibility of severe CHF (defined as a sequence of at least two consecutive LVEF values $\geq 50\%$ after the event) was evident for 71.4% of trastuzumab-treated patients. Reversibility of mild symptomatic and asymptomatic left ventricular dysfunction was demonstrated for 79.5% of patients. Approximately 17% of cardiac dysfunction related events occurred after completion of trastuzumab.

In the pivotal metastatic trials of intravenous trastuzumab, the incidence of cardiac dysfunction varied between 9% and 12% when it was combined with paclitaxel compared with 1%-4% for paclitaxel alone. For monotherapy, the rate was 6%-9%. The highest rate of cardiac dysfunction was seen in patients receiving trastuzumab concurrently with anthracycline/cyclophosphamide (27%), and was significantly higher than for anthracycline/cyclophosphamide alone (7%-10%). In a subsequent trial with prospective monitoring of cardiac function, the incidence of symptomatic CHF was 2.2% in patients receiving trastuzumab and docetaxel, compared with 0% in patients receiving docetaxel alone. Most of the patients (79%) who developed cardiac dysfunction in these trials experienced an improvement after receiving standard treatment for CHF.

Infusion reactions, allergic-like reactions and hypersensitivity

It is estimated that approximately 40% of patients who are treated with trastuzumab will experience some form of infusion-related reaction. However, the majority of infusion-related reactions are mild to moderate in intensity (NCI-CTC grading system) and tend to occur earlier in treatment, i.e. during infusions one, two and three and lessen in frequency in subsequent infusions. Reactions include chills, fever, dyspnoea, hypotension, wheezing, bronchospasm, tachycardia, reduced oxygen saturation, respiratory distress, rash, nausea, vomiting and headache (see section 4.4). The rate of infusion-related reactions of all grades varied between studies depending on the indication, the data collection methodology, and whether trastuzumab was given concurrently with chemotherapy or as monotherapy.



Severe anaphylactic reactions requiring immediate additional intervention can occur usually during either the first or second infusion of trastuzumab (see section 4.4) and have been associated with a fatal outcome.

Anaphylactoid reactions have been observed in isolated cases.

Haematotoxicity

Febrile neutropenia, leukopenia, anaemia, thrombocytopenia and neutropenia occurred very commonly. The frequency of occurrence of hypoprothrombinaemia is not known. The risk of neutropenia may be slightly increased when trastuzumab is administered with docetaxel following anthracycline therapy.

Pulmonary events

Severe pulmonary adverse reactions occur in association with the use of trastuzumab and have been associated with a fatal outcome. These include, but are not limited to, pulmonary infiltrates, acute respiratory distress syndrome, pneumonia, pneumonitis, pleural effusion, respiratory distress, acute pulmonary oedema and respiratory insufficiency (see section 4.4).

Details of risk minimisation measures that are consistent with the EU Risk Management Plan are presented in (section 4.4) Warnings and Precautions.

Immunogenicity

In the neoadjuvant-adjuvant EBC study (BO22227), at a median follow-up exceeding 70 months, 10.1% (30/296) of patients treated with intravenous trastuzumab developed antibodies against trastuzumab. Neutralizing anti-trastuzumab antibodies were detected in post-baseline samples in 2 of 30 patients in the trastuzumab intravenous arm.

The clinical relevance of these antibodies is not known. The presence of anti-trastuzumab antibodies had no impact on pharmacokinetics, efficacy (determined by pathological Complete Response [pCR] and event free survival [EFS]) and safety determined by occurrence of administration related reactions (ARRs) of trastuzumab intravenous.

There are no immunogenicity data available for trastuzumab in gastric cancer.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

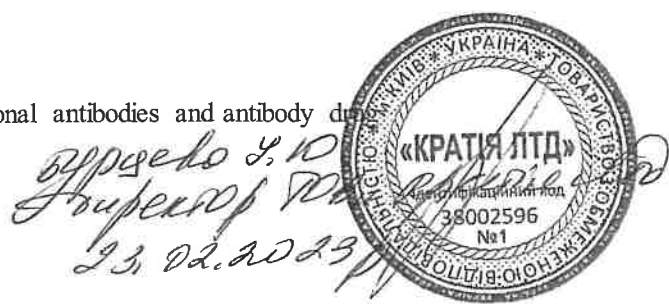
4.9 Overdose

There is no experience with overdose in human clinical trials. Single doses of trastuzumab alone greater than 10 mg/kg have not been administered in the clinical trials; a maintenance dose of 10 mg/kg q3w following a loading dose of 8 mg/kg has been studied in a clinical trial with metastatic gastric cancer patients. Doses up to this level were well tolerated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, monoclonal antibodies and antibody drug conjugates, ATC code: L01FD01



Ontruzant is a biosimilar medicinal product. Detailed information is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab is a recombinant humanised IgG1 monoclonal antibody against the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). Overexpression of HER2 is observed in 20%-30% of primary breast cancers. Studies of HER2-positivity rates in gastric cancer (GC) using immunohistochemistry (IHC) and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) or chromogenic *in situ* hybridization (CISH) have shown that there is a broad variation of HER2-positivity ranging from 6.8% to 34.0% for IHC and 7.1% to 42.6% for FISH. Studies indicate that breast cancer patients whose tumours overexpress HER2 have a shortened disease-free survival compared to patients whose tumours do not overexpress HER2. The extracellular domain of the receptor (ECD, p105) can be shed into the blood stream and measured in serum samples.

Mechanism of action

Trastuzumab binds with high affinity and specificity to sub-domain IV, a juxta-membrane region of HER2's extracellular domain. Binding of trastuzumab to HER2 inhibits ligand-independent HER2 signalling and prevents the proteolytic cleavage of its extracellular domain, an activation mechanism of HER2. As a result, trastuzumab has been shown, in both *in vitro* assays and in animals, to inhibit the proliferation of human tumour cells that overexpress HER2. Additionally, trastuzumab is a potent mediator of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). *In vitro*, trastuzumab-mediated ADCC has been shown to be preferentially exerted on HER2 overexpressing cancer cells compared with cancer cells that do not overexpress HER2.

Detection of HER2 overexpression or HER2 gene amplification

Detection of HER2 overexpression or HER2 gene amplification in breast cancer

Trastuzumab should only be used in patients whose tumours have HER2 overexpression or HER2 gene amplification as determined by an accurate and validated assay. HER2 overexpression should be detected using an immunohistochemistry (IHC)-based assessment of fixed tumour blocks (see section 4.4). HER2 gene amplification should be detected using fluorescence *in situ* hybridisation (FISH) or chromogenic *in situ* hybridisation (CISH) of fixed tumour blocks. Patients are eligible for trastuzumab treatment if they show strong HER2 overexpression as described by a 3+ score by IHC or a positive FISH or CISH result.

To ensure accurate and reproducible results, the testing must be performed in a specialised laboratory, which can ensure validation of the testing procedures.

The recommended scoring system to evaluate the IHC staining patterns is as stated in Table 2:

Table 2 Recommended scoring system to evaluate the IHC staining patterns in breast cancer

Score	Staining pattern	HER2 overexpression assessment
0	No staining is observed or membrane staining is observed in <10% of the tumour cells	Negative
1+	A faint/barely perceptible membrane staining is detected in >10% of the tumour cells. The cells are only stained in part of their membrane.	Negative
2+	A weak to moderate complete membrane staining is detected in >10% of the tumour cells.	Equivocal
3+	Strong complete membrane staining is detected in >10% of the tumour cells.	Positive

Вулиця І. М. Супруна
 Директор
 23.02.2023

In general, FISH is considered positive if the ratio of the HER2 gene copy number per tumour cell to the chromosome 17 copy number is greater than or equal to 2, or if there are more than 4 copies of the HER2 gene per tumour cell if no chromosome 17 control is used.

In general, CISH is considered positive if there are more than 5 copies of the HER2 gene per nucleus in greater than 50% of tumour cells.

For full instructions on assay performance and interpretation please refer to the package inserts of validated FISH and CISH assays. Official recommendations on HER2 testing may also apply.

For any other method that may be used for the assessment of HER2 protein or gene expression, the analyses should only be performed by laboratories that provide adequate state-of-the-art performance of validated methods. Such methods must clearly be precise and accurate enough to demonstrate overexpression of HER2 and must be able to distinguish between moderate (congruent with 2+) and strong (congruent with 3+) overexpression of HER2.

Detection of HER2 overexpression or HER2 gene amplification in gastric cancer

Only an accurate and validated assay should be used to detect HER2 overexpression or HER2 gene amplification. IHC is recommended as the first testing modality and in cases where HER2 gene amplification status is also required, either a silver-enhanced *in situ* hybridization (SISH) or a FISH technique must be applied. SISH technology is however, recommended to allow for the parallel evaluation of tumor histology and morphology. To ensure validation of testing procedures and the generation of accurate and reproducible results, HER2 testing must be performed in a laboratory staffed by trained personnel. Full instructions on assay performance and results interpretation should be taken from the product information leaflet provided with the HER2 testing assays used.

In the ToGA (BO18255) trial, patients whose tumours were either IHC3+ or FISH positive were defined as HER2 positive and thus included in the trial. Based on the clinical trial results, the beneficial effects were limited to patients with the highest level of HER2 protein overexpression, defined by a 3+ score by IHC, or a 2+ score by IHC and a positive FISH result.

In a method comparison study (study D008548) a high degree of concordance (>95%) was observed for SISH and FISH techniques for the detection of HER2 gene amplification in gastric cancer patients.

HER2 over expression should be detected using an immunohistochemistry (IHC)-based assessment of fixed tumour blocks; HER2 gene amplification should be detected using *in situ* hybridisation using either SISH or FISH on fixed tumour blocks.

The recommended scoring system to evaluate the IHC staining patterns is as stated in Table 3:

Буряк Л.О.
Директор ПАТ
23.02.2023р.



Table 3 Recommended scoring system to evaluate the IHC staining patterns in gastric cancer

Score	Surgical specimen – staining pattern	Biopsy specimen - staining pattern	HER2 overexpression assessment
0	No reactivity or membranous reactivity in <10% of tumour cells	No reactivity or membranous reactivity in any tumour cell	Negative
1+	Faint /barely perceptible membranous reactivity in ≥10% of tumour cells; cells are reactive only in part of their membrane	Tumour cell cluster with a faint/barely perceptible membranous reactivity irrespective of percentage of tumour cells stained	Negative
2+	Weak to moderate complete, basolateral or lateral membranous reactivity in ≥10% of tumour cells	Tumour cell cluster with a weak to moderate complete, basolateral or lateral membranous reactivity irrespective of percentage of tumour cells stained	Equivocal
3+	Strong complete, basolateral or lateral membranous reactivity in ≥10% of tumour cells	Tumour cell cluster with a strong complete, basolateral or lateral membranous reactivity irrespective of percentage of tumour cells stained	Positive

In general, SISH or FISH is considered positive if the ratio of the HER2 gene copy number per tumour cell to the chromosome 17 copy number is greater than or equal to 2.

Clinical efficacy and safety

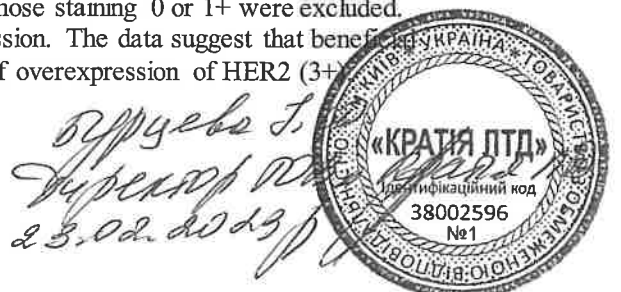
Metastatic breast cancer

Trastuzumab has been used in clinical trials as monotherapy for patients with MBC who have tumours that overexpress HER2 and who have failed one or more chemotherapy regimens for their metastatic disease (trastuzumab alone).

Trastuzumab has also been used in combination with paclitaxel or docetaxel for the treatment of patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease. Patients who had previously received anthracycline-based adjuvant chemotherapy were treated with paclitaxel (175 mg/m² infused over 3 hours) with or without trastuzumab. In the pivotal trial of docetaxel (100 mg/m² infused over 1 hour) with or without trastuzumab, 60% of the patients had received prior anthracycline-based adjuvant chemotherapy. Patients were treated with trastuzumab until progression of disease.

The efficacy of trastuzumab in combination with paclitaxel in patients who did not receive prior adjuvant anthracyclines has not been studied. However, trastuzumab plus docetaxel was efficacious in patients whether or not they had received prior adjuvant anthracyclines.

The test method for HER2 overexpression used to determine eligibility of patients in the pivotal trastuzumab monotherapy and trastuzumab plus paclitaxel clinical trials employed immunohistochemical staining for HER2 of fixed material from breast tumours using the murine monoclonal antibodies CB11 and 4D5. These tissues were fixed in formalin or Bouin's fixative. This investigative clinical trial assay performed in a central laboratory utilised a 0 to 3+ scale. Patients classified as staining 2+ or 3+ were included, while those staining 0 or 1+ were excluded. Greater than 70% of patients enrolled exhibited 3+ overexpression. The data suggest that beneficial effects were greater among those patients with higher levels of overexpression of HER2 (3+).



The main test method used to determine HER2 positivity in the pivotal trial of docetaxel, with or without trastuzumab, was immunohistochemistry. A minority of patients was tested using fluorescence *in-situ* hybridisation (FISH). In this trial, 87% of patients entered had disease that was IHC3+, and 95% of patients entered had disease that was IHC3+ and/or FISH-positive.

Weekly dosing in metastatic breast cancer

The efficacy results from the monotherapy and combination therapy studies are summarised in Table 4:

Table 4 Efficacy results from the monotherapy and combination therapy studies

Parameter	Monotherapy	Combination therapy			
	Trastuzumab ¹ N=172	Trastuzumab plus paclitaxel ² N=68	Paclitaxel ² N=77	Trastuzumab plus docetaxel ³ N=92	Docetaxel ³ N=94
Response rate (95% CI)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Median duration of response (months) (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)
Median TTP (months) (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)
Median survival (months) (95% CI)	16.4 (12.3-ne)	24.8 (18.6-33.7)	17.9 (11.2-23.8)	31.2 (27.3-40.8)	22.74 (19.1-30.8)

TTP = time to progression; "ne" indicates that it could not be estimated or it was not yet reached.

1. Study H0649g: IHC3+ patient subset
2. Study H0648g: IHC3+ patient subset
3. Study M77001: Full analysis set (intent-to-treat), 24 months results

Combination treatment with trastuzumab and anastrozole

Trastuzumab has been studied in combination with anastrozole for first-line treatment of MBC in HER2 overexpressing, hormone-receptor (i.e. estrogen-receptor (ER) and/or progesterone-receptor (PR)) positive postmenopausal patients. Progression free survival was doubled in the trastuzumab plus anastrozole arm compared to anastrozole (4.8 months versus 2.4 months). For the other parameters the improvements seen for the combination were for overall response (16.5% versus 6.7%); clinical benefit rate (42.7% versus 27.9%); time to progression (4.8 months versus 2.4 months). For time to response and duration of response no difference could be recorded between the arms. The median overall survival was extended by 4.6 months for patients in the combination arm. The difference was not statistically significant, however more than half of the patients in the anastrozole alone arm crossed over to a trastuzumab containing regimen after progression of disease.

Three-weekly dosing in metastatic breast cancer

The efficacy results from the non-comparative monotherapy and combination therapy studies are summarised in Table 5:

Table 5 Efficacy results from the non-comparative monotherapy and combination therapy studies

Parameter	Monotherapy		Combination therapy	
	Trastuzumab ¹ N=105	Trastuzumab ² N=72	Trastuzumab plus paclitaxel ³ N=32	Trastuzumab plus docetaxel ⁴ N=110
Response rate (95% CI)	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Median duration of response (months) (range)	10.1 (2.8-35.6)	7.9 (2.1-18.8)	10.5 (1.8-21)	13.4 (2.1-55.1)
Median TTP (months) (95% CI)	3.4 (2.8-4.1)	7.7 (4.2-8.3)	12.2 (6.2-ne)	13.6 (3.3-32-ne)
Median Survival (months) (95% CI)	ne	ne	ne	ne



TTP = time to progression; "ne" indicates that it could not be estimated or it was not yet reached.

1. Study WO16229: loading dose 8 mg/kg, followed by 6 mg/kg 3 weekly schedule
2. Study MO16982: loading dose 6 mg/kg weekly x 3; followed by 6 mg/kg 3-weekly schedule
3. Study BO15935
4. Study MO16419

Sites of progression

The frequency of progression in the liver was significantly reduced in patients treated with the combination of trastuzumab and paclitaxel, compared to paclitaxel alone (21.8% versus 45.7%; p=0.004). More patients treated with trastuzumab and paclitaxel progressed in the central nervous system than those treated with paclitaxel alone (12.6% versus 6.5%; p=0.377).

Early breast cancer (adjuvant setting)

Early breast cancer is defined as non-metastatic primary invasive carcinoma of the breast. In the adjuvant treatment setting, trastuzumab was investigated in 4 large multicentre, randomised, trials.

- Study BO16348 was designed to compare one and two years of three-weekly trastuzumab treatment versus observation in patients with HER2 positive EBC following surgery, established chemotherapy and radiotherapy (if applicable). In addition, comparison of two years of trastuzumab treatment versus one year of trastuzumab treatment was performed. Patients assigned to receive trastuzumab were given an initial loading dose of 8 mg/kg, followed by 6 mg/kg every three weeks for either one or two years.
- The NSABP B-31 and NCCTG N9831 studies that comprise the joint analysis were designed to investigate the clinical utility of combining trastuzumab treatment with paclitaxel following AC chemotherapy, additionally the NCCTG N9831 study also investigated adding trastuzumab sequentially to AC→P chemotherapy in patients with HER2 positive EBC following surgery.
- The BCIRG 006 study was designed to investigate combining trastuzumab treatment with docetaxel either following AC chemotherapy or in combination with docetaxel and carboplatin in patients with HER2 positive EBC following surgery.

Early breast cancer in the HERA trial was limited to operable, primary, invasive adenocarcinoma of the breast, with axillary nodes positive or axillary nodes negative if tumours at least 1 cm in diameter.

In the joint analysis of the NSABP B-31 and NCCTG N9831 studies, EBC was limited to women with operable breast cancer at high risk, defined as HER2-positive and axillary lymph node positive or HER2 positive and lymph node negative with high-risk features (tumour size >1 cm and ER negative or tumour size >2 cm, regardless of hormonal status).

In the BCIRG 006 study HER2 positive, EBC was defined as either lymph node positive or high-risk node negative patients with no (pN0) lymph node involvement, and at least 1 of the following factors: tumour size greater than 2 cm, estrogen receptor and progesterone receptor negative, histological and/or nuclear grade 2-3, or age <35 years).

The efficacy results from the BO16348 trial following 12 months* and 8 years** median follow-up are summarized in Table 6:

Table 6 Efficacy results from Study BO16348

Parameter	Median follow-up 12 months*		Median follow-up 8 years**	
	Observation N=1693	Trastuzumab 1 Year N=1693	Observation N=1697***	Trastuzumab N=1697***
Disease-free survival				



Parameter	Median follow-up 12 months*		Median follow-up 8 years**	
	Observation N=1693	Trastuzumab 1 Year N=1693	Observation N=1697***	Trastuzumab 1 Year N=1702***
- No. patients with event	219 (12.9%)	127 (7.5%)	570 (33.6%)	471 (27.7%)
- No. patients without event	1474 (87.1%)	1566 (92.5%)	1127 (66.4%)	1231 (72.3%)
P-value versus observation	<0.0001		<0.0001	
Hazard ratio versus observation	0.54		0.76	
Recurrence-free survival				
- No. patients with event	208 (12.3%)	113 (6.7%)	506 (29.8%)	399 (23.4%)
- No. patients without event	1485 (87.7%)	1580 (93.3%)	1191 (70.2%)	1303 (76.6%)
P-value versus observation	<0.0001		<0.0001	
Hazard ratio versus observation	0.51		0.73	
Distant disease-free survival				
- No. patients with event	184 (10.9%)	99 (5.8%)	488 (28.8%)	399 (23.4%)
- No. patients without event	1508 (89.1%)	1594 (94.6%)	1209 (71.2%)	1303 (76.6%)
P-value versus observation	<0.0001		<0.0001	
Hazard ratio versus observation	0.50		0.76	
Overall survival (death)				
- No. patients with event	40 (2.4%)	31 (1.8%)	350 (20.6%)	278 (16.3%)
- No. patients without event	1653 (97.6%)	1662 (98.2%)	1347 (79.4%)	1424 (83.7%)
P-value versus observation	0.24		0.0005	
Hazard ratio versus observation	0.75		0.76	

*Co-primary endpoint of DFS of 1 year versus observation met the pre-defined statistical boundary

**Final analysis (including crossover of 52% of patients from the observation arm to trastuzumab)

*** There is a discrepancy in the overall sample size due to a small number of patients who were randomized after the cut-off date for the 12-month median follow-up analysis

The efficacy results from the interim efficacy analysis crossed the protocol pre-specified statistical boundary for the comparison of 1-year of trastuzumab versus observation. After a median follow-up of 12 months, the hazard ratio (HR) for disease free survival (DFS) was 0.54 (95% CI 0.44, 0.67) which translates into an absolute benefit, in terms of a 2-year disease-free survival rate, of 7.6 percentage points (85.8% versus 78.2%) in favour of the trastuzumab arm.

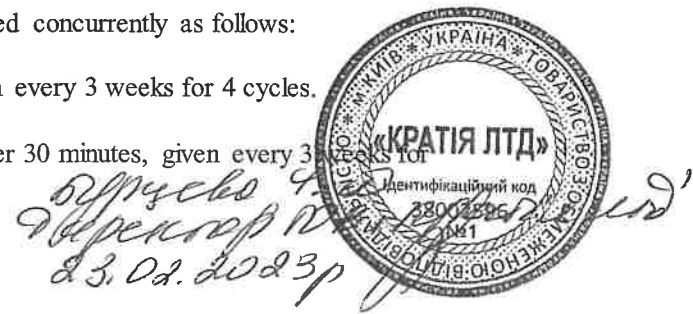
A final analysis was performed after a median follow-up of 8 years, which showed that 1-year trastuzumab treatment is associated with a 24% risk reduction compared to observation only (HR=0.76, 95% CI 0.67, 0.86). This translates into an absolute benefit in terms of an 8-year disease free survival rate of 6.4 percentage points in favour of 1-year trastuzumab treatment.

In this final analysis, extending trastuzumab treatment for a duration of two years did not show additional benefit over treatment for 1 year [DFS HR in the intent to treat (ITT) population of 2 years versus 1 year=0.99 (95% CI: 0.87, 1.13), p-value=0.90 and OS HR=0.98 (0.83, 1.15); p-value=0.78]. The rate of asymptomatic cardiac dysfunction was increased in the 2-year treatment arm (8.1% versus 4.6% in the 1-year treatment arm). More patients experienced at least one grade 3 or 4 adverse reactions in the 2-year treatment arm (20.4%) compared with the 1-year treatment arm (16.3%).

In the NSABP B-31 and NCCTG N9831 studies trastuzumab was administered in combination with paclitaxel, following AC chemotherapy.

Doxorubicin and cyclophosphamide were administered concurrently as follows:

- intravenous push doxorubicin, at 60 mg/m², given every 3 weeks for 4 cycles.
- intravenous cyclophosphamide, at 600 mg/m² over 30 minutes, given every 3 weeks for 4 cycles.



Paclitaxel, in combination with trastuzumab, was administered as follows:

- intravenous paclitaxel - 80 mg/m² as a continuous intravenous infusion, given every week for 12 weeks.
- or
- intravenous paclitaxel - 175 mg/m² as a continuous intravenous infusion, given every 3 weeks for 4 cycles (day 1 of each cycle).

The efficacy results from the joint analysis of the NSABP B-31 and NCCTG 9831 trials at the time of the definitive analysis of DFS* are summarized in Table 7. The median duration of follow-up was 1.8 years for the patients in the AC→P arm and 2.0 years for patients in the AC→PH arm.

Table 7 Summary of efficacy results from the joint analysis of the NSABP B-31 and NCCTG N9831 trials at the time of the definitive DFS analysis*

Parameter	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Hazard ratio vs AC→P (95% CI) p-value
Disease-free survival No. patients with event (%)	261 (15.5)	133 (8.0)	0.48 (0.39, 0.59) p<0.0001
Distant recurrence No. patients with event	193 (11.5)	96 (5.7)	0.47 (0.37, 0.60) p<0.0001
Death (OS event): No. patients with event	92 (5.5)	62 (3.7)	0.67 (0.48, 0.92) p=0.014**

A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab
 * At median duration of follow up of 1.8 years for the patients in the AC→P arm and 2.0 years for patients in the AC→PH arm
 ** p value for OS did not cross the pre-specified statistical boundary for comparison of AC→PH vs. AC→P

For the primary endpoint, DFS, the addition of trastuzumab to paclitaxel chemotherapy resulted in a 52% decrease in the risk of disease recurrence. The hazard ratio translates into an absolute benefit, in terms of 3-year disease-free survival rate estimates of 11.8 percentage points (87.2% versus 75.4%) in favour of the AC→PH (trastuzumab) arm.

At the time of a safety update after a median of 3.5-3.8 years follow-up, an analysis of DFS reconfirms the magnitude of the benefit shown in the definitive analysis of DFS. Despite the cross-over to trastuzumab in the control arm, the addition of trastuzumab to paclitaxel chemotherapy resulted in a 52% decrease in the risk of disease recurrence. The addition of trastuzumab to paclitaxel chemotherapy also resulted in a 37% decrease in the risk of death.

The pre-planned final analysis of OS from the joint analysis of studies NSABP B-31 and NCCTG N9831 was performed when 707 deaths had occurred (median follow-up 8.3 years in the AC→PH group). Treatment with AC→PH resulted in a statistically significant improvement in OS compared with AC→P (stratified HR=0.64; 95% CI [0.55, 0.74]; log-rank p-value <0.0001). At 8 years, the survival rate was estimated to be 86.9% in the AC→PH arm and 79.4% in the AC→P arm, an absolute benefit of 7.4% (95% CI 4.9%, 10.0%).

The final OS results from the joint analysis of studies NSABP B-31 and NCCTG N9831 are summarized in Table 8 below:



Table 8 Final overall survival analysis from the joint analysis of trials NSABP B-31 and NCCTG N9831

Parameter	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	p-value versus AC→P	Hazard ratio versus AC→P (95% CI)
Death (OS event): No. patients with event (%)	418 (20.6%)	289 (14.2%)	<0.0001	0.64 (0.55, 0.74)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

DFS analysis was also performed at the final analysis of OS from the joint analysis of studies NSABP B-31 and NCCTG N9831. The updated DFS analysis results (stratified HR = 0.61; 95% CI [0.54, 0.69]) showed a similar DFS benefit compared to the definitive primary DFS analysis, despite the 24.8% patients in the AC→P arm who crossed over to receive trastuzumab. At 8 years, the disease-free survival rate was estimated to be 77.2% (95% CI: 75.4, 79.1) in the AC→PH arm, an absolute benefit of 11.8% compared with the AC→P arm.

In the BCIRG 006 study trastuzumab was administered either in combination with docetaxel, following AC chemotherapy (AC→DH) or in combination with docetaxel and carboplatin (DCarbH).

Docetaxel was administered as follows:

- intravenous docetaxel - 100 mg/m² as an intravenous infusion over 1 hour, given every 3 weeks for 4 cycles (day 2 of first docetaxel cycle, then day 1 of each subsequent cycle)

or

- intravenous docetaxel - 75 mg/m² as an intravenous infusion over 1 hour, given every 3 weeks for 6 cycles (day 2 of cycle 1, then day 1 of each subsequent cycle)

which was followed by:

- carboplatin – at target AUC=6 mg/mL/min administered by intravenous infusion over 30-60 minutes repeated every 3 weeks for a total of six cycles

Trastuzumab was administered weekly with chemotherapy and 3 weekly thereafter for a total of 52 weeks.

The efficacy results from the BCIRG 006 are summarized in Tables 9 and 10. The median duration of follow up was 2.9 years in the AC→D arm and 3.0 years in each of the AC→DH and DCarbH arms.

Table 9 Overview of efficacy analyses BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

Parameter	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Hazard ratio vs AC→D (95% CI) p-value
Disease-free survival No. patients with event	195	134	0.61 (0.49, 0.77) p<0.0001
Distant recurrence No. patients with event	144	95	0.59 (0.46, 0.77) p<0.0001
Death (OS event) No. patients with event	80	49	0.58 (0.40, 0.83) p=0.0024

AC→D = doxorubicin plus cyclophosphamide, followed by docetaxel; AC→DH = doxorubicin plus cyclophosphamide, followed by docetaxel plus trastuzumab; CI = confidence interval

*Бурцева У.
Директор МД
23.02.2023*



Table 10 Overview of efficacy analyses BCIRG 006 AC→D versus DCarbH

Parameter	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Hazard ratio vs AC→D (95% CI)
Disease-free survival No. patients with event	195	145	0.67 (0.54, 0.83) p=0.0003
Distant recurrence No. patients with event	144	103	0.65 (0.50, 0.84) p=0.0008
Death (OS event) No. patients with event	80	56	0.66 (0.47, 0.93) p=0.0182

AC→D = doxorubicin plus cyclophosphamide, followed by docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatin and trastuzumab; CI = confidence interval

In the BCIRG 006 study for the primary endpoint, DFS, the hazard ratio translates into an absolute benefit, in terms of 3-year disease-free survival rate estimates of 5.8 percentage points (86.7% versus 80.9%) in favour of the AC→DH (trastuzumab) arm and 4.6 percentage points (85.5% versus 80.9%) in favour of the DCarbH (trastuzumab) arm compared to AC→D.

In study BCIRG 006, 213/1075 patients in the DCarbH (TCH) arm, 221/1074 patients in the AC→DH (AC→TH) arm, and 217/1073 in the AC→D (AC→T) arm had a Karnofsky performance status ≤90 (either 80 or 90). No disease-free survival (DFS) benefit was noticed in this subgroup of patients (hazard ratio=1.16, 95% CI [0.73, 1.83] for DCarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); hazard ratio 0.97, 95% CI [0.60, 1.55] for AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

In addition, a post-hoc exploratory analysis was performed on the data sets from the joint analysis (JA) NSABP B-31/NCCTG N9831* and BCIRG006 clinical studies combining DFS events and symptomatic cardiac events and summarised in Table 11:

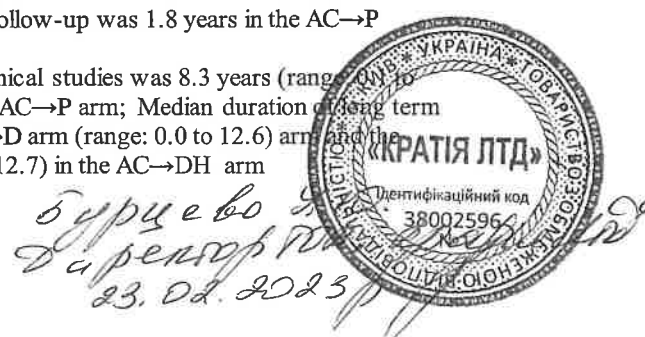
Table 11 Post-hoc exploratory analysis results from the joint analysis NSABP B-31/NCCTG N9831* and BCIRG006 clinical studies combining DFS events and symptomatic cardiac events

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 and NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primary efficacy analysis DFS hazard ratios (95% CI) p-value	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
Long term follow-up efficacy analysis** DFS hazard ratios (95% CI) p-value	0.61 (0.54, 0.69) p<0.0001	0.72 (0.61, 0.85) p<0.0001	0.77 (0.65, 0.90) p=0.0011
Post-hoc exploratory analysis with DFS and symptomatic cardiac events Long term follow-up** hazard ratios (95% CI)	0.67 (0.60, 0.75)	0.77 (0.66, 0.90)	0.77 (0.66, 0.90)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatin; H: trastuzumab
CI = confidence interval

* At the time of the definitive analysis of DFS. Median duration of follow-up was 1.8 years in the AC→P arm and 2.0 years in the AC→PH arm

** Median duration of long term follow-up for the Joint Analysis clinical studies was 8.3 years (range: 0.0 to 12.1) for the AC→PH arm and 7.9 years (range: 0.0 to 12.2) for the AC→P arm; Median duration of long term follow-up for the BCIRG 006 study was 10.3 years in both the AC→D arm (range: 0.0 to 12.6) arm and the DCarbH arm (range: 0.0 to 13.1), and was 10.4 years (range: 0.0 to 12.7) in the AC→DH arm



Early breast cancer (neoadjuvant-adjuvant setting)

So far, no results are available which compare the efficacy of trastuzumab administered with chemotherapy in the adjuvant setting with that obtained in the neo-adjuvant/adjuvant setting.

In the neoadjuvant-adjuvant treatment setting, study MO16432, a multicentre randomised trial, was designed to investigate the clinical efficacy of concurrent administration of trastuzumab with neoadjuvant chemotherapy including both an anthracycline and a taxane, followed by adjuvant trastuzumab, up to a total treatment duration of 1 year. The study recruited patients with newly diagnosed locally advanced (Stage III) or inflammatory EBC. Patients with HER2+ tumours were randomised to receive either neoadjuvant chemotherapy concurrently with neoadjuvant-adjuvant trastuzumab, or neoadjuvant chemotherapy alone.

In study MO16432, trastuzumab (8 mg/kg loading dose, followed by 6 mg/kg maintenance every 3 weeks) was administered concurrently with 10 cycles of neoadjuvant chemotherapy

as follows:

- Doxorubicin 60 mg/m² and paclitaxel 150 mg/m², administered 3-weekly for 3 cycles, which was followed by
 - Paclitaxel 175 mg/m² administered 3-weekly for 4 cycles,

which was followed by

- CMF on day 1 and 8 every 4 weeks for 3 cycles

which was followed after surgery by

- additional cycles of adjuvant trastuzumab (to complete 1 year of treatment)

The efficacy results from Study MO16432 are summarized in Table 12. The median duration of follow-up in the trastuzumab arm was 3.8 years.

Table 12 Efficacy results from MO16432

Parameter	Chemo + trastuzumab (n=115)	Chemo only (n=116)	
Event-free survival			Hazard ratio (95% CI)
No. patients with event	46	59	0.65 (0.44, 0.96) p=0.0275
Total pathological complete response* (95% CI)	40% (31.0, 49.6)	20.7% (13.7, 29.2)	p=0.0014
Overall survival			Hazard ratio (95% CI)
No. patients with event	22	33	0.59 (0.35, 1.02) p=0.0555

* defined as absence of any invasive cancer both in the breast and axillary nodes

An absolute benefit of 13 percentage points in favour of the trastuzumab arm was estimated in terms of 3-year event-free survival rate (65% versus 52%).

Metastatic gastric cancer

Trastuzumab has been investigated in one randomised, open-label phase III trial ToGA (BO18255) in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone.

Бурцево І,
Директор МД
23.02.2021

Chemotherapy was administered as follows:

- capecitabine - 1000 mg/m² orally twice daily for 14 days every 3 weeks for 6 cycles (evening of day 1 to morning of day 15 of each cycle)
- or
- intravenous 5-fluorouracil - 800 mg/m²/day as a continuous intravenous infusion over 5 days, given every 3 weeks for 6 cycles (days 1 to 5 of each cycle)

Either of which was administered with:

- cisplatin - 80 mg/m² every 3 weeks for 6 cycles on day 1 of each cycle.

The efficacy results from study BO18225 are summarized in Table 13:

Table 13 Efficacy results from BO18225

Parameter	FP N=290	FP +H N=294	HR (95% CI)	p-value
Overall survival, median months	11.1	13.8	0.74 (0.60-0.91)	0.0046
Progression-free survival, median months	5.5	6.7	0.71 (0.59-0.85)	0.0002
Time to disease progression, median months	5.6	7.1	0.70 (0.58-0.85)	0.0003
Overall response rate,%	34.5%	47.3%	1.70 ^a (1.22, 2.38)	0.0017
Duration of response, median months	4.8	6.9	0.54 (0.40-0.73)	<0.0001

FP + H: fluoropyrimidine/cisplatin + trastuzumab

FP: fluoropyrimidine/cisplatin

^a Odds ratio

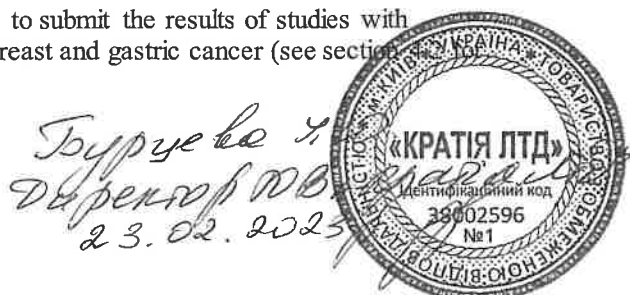
Patients who were previously untreated for HER2-positive inoperable locally advanced or recurrent and/or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction not amenable to curative therapy were recruited to the trial. The primary endpoint was overall survival which was defined as the time from the date of randomization to the date of death from any cause. At the time of the analysis a total of 349 randomized patients had died: 182 patients (62.8%) in the control arm and 167 patients (56.8%) in the treatment arm. The majority of the deaths were due to events related to the underlying cancer.

Post-hoc subgroup analyses indicate that positive treatment effects are limited to targeting tumours with higher levels of HER2 protein (IHC2+/FISH+ or IHC3+). The median overall survival for the high HER2-expressing group was 11.8 months versus 16 months, HR 0.65 (95% CI 0.51-0.83) and the median progression free survival was 5.5 months versus 7.6 months, HR 0.64 (95% CI 0.51-0.79) for FP versus FP + H, respectively. For overall survival, the HR was 0.75 (95% CI 0.51-1.11) in the IHC2+/FISH+ group and the HR was 0.58 (95% CI 0.41-0.81) in the IHC3+/FISH+ group.

In an exploratory subgroup analysis performed in the TOGA (BO18255) trial there was no apparent benefit on overall survival with the addition of trastuzumab in patients with ECOG PS 2 at baseline [HR 0.96 (95% CI 0.51-1.79)], non-measurable [HR 1.78 (95% CI 0.87-3.66)] and locally advanced disease [HR 1.20 (95% CI 0.29-4.97)].

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with trastuzumab in all subsets of the paediatric population for breast and gastric cancer (see section 4.2 for information on paediatric use).



5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of trastuzumab were evaluated in a population pharmacokinetic model analysis using pooled data from 1,582 subjects, including patients with HER2-positive MBC, EBC, AGC or other tumour types, and healthy volunteers, in 18 Phase I, II and III trials receiving trastuzumab via an intravenous infusion. A two-compartment model with parallel linear and non-linear elimination from the central compartment described the trastuzumab concentration-time profile. Due to non-linear elimination, total clearance increased with decreasing concentration. Therefore, no constant value for half-life of trastuzumab can be deduced. The $t_{1/2}$ decreases with decreasing concentrations within a dosing interval (see Table 16). MBC and EBC patients had similar PK parameters (e.g. clearance (CL), the central compartment volume (V_c)) and population-predicted steady-state exposures (C_{min} , C_{max} and AUC). Linear clearance was 0.136 L/day for MBC, 0.112 L/day for EBC and 0.176 L/day for AGC. The non-linear elimination parameter values were 8.81 mg/day for the maximum elimination rate (V_{max}) and 8.92 $\mu\text{g/mL}$ for the Michaelis-Menten constant (K_m) for the MBC, EBC, and AGC patients. The central compartment volume was 2.62 L for patients with MBC and EBC and 3.63 L for patients with AGC. In the final population PK model, in addition to primary tumour type, body-weight, serum aspartate aminotransferase and albumin were identified as statistically significant covariates affecting the exposure of trastuzumab. However, the magnitude of effect of these covariates on trastuzumab exposure suggests that these covariates are unlikely to have a clinically meaningful effect on trastuzumab concentrations.

The population predicted PK exposure values (median with 5th-95th Percentiles) and PK parameter values at clinically relevant concentrations (C_{max} and C_{min}) for MBC, EBC and AGC patients treated with the approved q1w and q3w dosing regimens are shown in Table 14 (Cycle 1), Table 15 (steady-state), and Table 16 (PK parameters).

Table 14 Population predicted cycle 1 PK exposure values (median with 5th - 95th percentiles) for trastuzumab intravenous infusion dosing regimens in MBC, EBC and AGC patients

Regimen	Primary tumour type	N	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-21days} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	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)
4mg/kg + 2mg/kg qw	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)

Table 15 Population predicted steady state PK exposure values (median with 5th - 95th percentiles) for trastuzumab intravenous infusion dosing regimens in MBC, EBC and AGC patients

Regimen	Primary tumour type	N	$C_{min,ss}$ * ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ** ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{ss, 0-21 days} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	Time to steady-state*** (week)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	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)	

Бурцева
Дифендр
В.В. Д.Д.

Regimen	Primary tumour type	N	C _{min,ss} * (µg/mL)	C _{max,ss} ** (µg/mL)	AUC _{ss, 0-21 days} (µg.day/mL)	Time to steady-state*** (week)
4mg/kg + 2mg/kg qw	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} at steady state
 **C_{max,ss} = C_{max} at steady state
 *** time to 90% of steady-state

Table 16 Population predicted PK parameter values at steady state for trastuzumab intravenous infusion dosing regimens in MBC, EBC and AGC patients

Regimen	Primary tumour type	N	Total CL range from C _{max,ss} to C _{min,ss} (L/day)	t _{1/2} range from C _{max,ss} to C _{min,ss} (day)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	MBC	805	0.183-0.302	15.1-23.3
	EBC	390	0.158-0.253	17.5-26.6
	AGC	274	0.189-0.337	12.6-20.6
4mg/kg + 2mg/kg qw	MBC	805	0.213-0.259	17.2-20.4
	EBC	390	0.184-0.221	19.7-23.2

Trastuzumab washout

Trastuzumab washout period was assessed following q1w or q3w intravenous administration using the population PK model. The results of these simulations indicate that at least 95% of patients will reach concentrations that are <1 µg/mL (approximately 3% of the population predicted C_{min,ss}, or about 97% washout) by 7 months.

Circulating shed HER2 ECD

The exploratory analyses of covariates with information in only a subset of patients suggested that patients with greater shed HER2-ECD level had faster nonlinear clearance (lower K_m) (P<0.001). There was a correlation between shed antigen and SGOT/AST levels; part of the impact of shed antigen on clearance may have been explained by SGOT/AST levels.

Baseline levels of the shed HER2-ECD observed in MGC patients were comparable to those in MBC and EBC patients and no apparent impact on trastuzumab clearance was observed.

5.3 Preclinical safety data

There was no evidence of acute or multiple dose-related toxicity in studies of up to 6 months, or reproductive toxicity in teratology, female fertility or late gestational toxicity/placental transfer studies. Trastuzumab is not genotoxic. A study of trehalose, a major formulation excipient, did not reveal any toxicities.

No long-term animal studies have been performed to establish the carcinogenic potential of trastuzumab, or to determine its effects on fertility in males.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

- L-histidine hydrochloride monohydrate
- L-histidine
- α,α-trehalose dihydrate
- polysorbate 20



6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed or diluted with other medicinal products except those mentioned under section 6.6.

Do not dilute with glucose solutions since these cause aggregation of the protein.

6.3 Shelf life

Unopened vials

4 years.

After reconstitution and dilution

After aseptic reconstitution with sterile water for injections, chemical and physical stability of the reconstituted solution has been demonstrated for 7 days at 2°C-8°C.

After aseptic dilution in polyvinylchloride, polyethylene or polypropylene bags containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, chemical and physical stability of Ontruzant has been demonstrated for up to 30 days at 2°C - 8°C, and 24 hours at temperatures not exceeding 30°C.

From a microbiological point of view, the reconstituted solution and Ontruzant infusion solution should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user, and would not normally be longer than 24 hours at 2°C to 8°C, unless reconstitution and dilution have taken place under controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C-8°C).

Do not freeze the reconstituted solution.

For storage conditions of the reconstituted and diluted medicinal product, see section 6.3 and 6.6.

6.5 Nature and contents of container

Ontruzant 150 mg powder for concentrate for solution for infusion

One 15 mL clear glass type I vial with butyl rubber stopper laminated with a fluoro-resin film containing 150 mg of trastuzumab

Each carton contains one vial.

Ontruzant 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

One 40 mL clear glass type I vial with butyl rubber stopper laminated with a fluoro-resin film containing 420 mg of trastuzumab

Each carton contains one vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Ontruzant is provided in sterile, preservative-free, non-pyrogenic, single use vials.



Appropriate aseptic technique should be used for reconstitution and dilution procedures. Care must be taken to ensure the sterility of prepared solutions. Since the medicinal product does not contain any anti-microbial preservative or bacteriostatic agents, aseptic technique must be observed.

Aseptic preparation, handling and storage

Aseptic handling must be ensured when preparing the infusion. Preparation should be:

- performed under aseptic conditions by trained personnel in accordance with good practice rules especially with respect to the aseptic preparation of parenteral products.
- prepared in a laminar flow hood or biological safety cabinet using standard precautions for the safe handling of intravenous agents.
- followed by adequate storage of the prepared solution for intravenous infusion to ensure maintenance of the aseptic conditions

Ontruzant should be carefully handled during reconstitution. Causing excessive foaming during reconstitution or shaking the reconstituted solution may result in problems with the amount of Ontruzant that can be withdrawn from the vial.

The reconstituted solution should not be frozen.

Ontruzant 150 mg powder for concentrate for solution for infusion

Each 150 mg vial of Ontruzant is reconstituted with 7.2 mL of sterile water for injection (not supplied). Use of other reconstitution solvents should be avoided.

This yields a 7.4 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab, at a pH of approximately 6.0. A volume overage of 4% ensures that the labelled dose of 150 mg can be withdrawn from each vial.

Ontruzant 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

Each 420 mg vial of Ontruzant is reconstituted with 20 mL of sterile water for injection (not supplied). Use of other reconstitution solvents should be avoided.

This yields a 21 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab, at a pH of approximately 6.0. A volume overage of 5% ensures that the labelled dose of 420 mg can be withdrawn from each vial.

Ontruzant vial		Volume of sterile water for injections		Final concentration
150 mg vial	+	7.2 mL	=	21 mg/mL
420 mg vial	+	20 mL	=	21 mg/mL

Instructions for aseptic reconstitution

- Using a sterile syringe, slowly inject the appropriate volume (as noted above) of sterile water for injection in the vial containing the lyophilised Ontruzant, directing the stream into the lyophilised cake.
- Swirl the vial gently to aid reconstitution. DO NOT SHAKE!

Slight foaming of the product upon reconstitution is not unusual. Allow the vial to stand undisturbed for approximately 5 minutes. The reconstituted Ontruzant results in a colourless to pale yellow transparent solution and should be essentially free of visible particulates.

Instructions for aseptic dilution of the reconstituted solution



Determine the volume of the solution required:

- based on a loading dose of 4 mg trastuzumab/kg body weight, or a subsequent weekly dose of 2 mg trastuzumab/kg body weight:

Volume (mL) = $\frac{\text{Body weight (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg for loading or 2 mg/kg for maintenance)}}{21 \text{ (mg/mL, concentration of reconstituted solution)}}$

- based on a loading dose of 8 mg trastuzumab/kg body weight, or a subsequent 3-weekly dose of 6 mg trastuzumab/kg body weight:

Volume (mL) = $\frac{\text{Body weight (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg for loading or 6 mg/kg for maintenance)}}{21 \text{ (mg/mL, concentration of reconstituted solution)}}$

The appropriate amount of solution should be withdrawn from the vial using a sterile needle and syringe and added to an infusion bag containing 250 mL of 0.9% sodium chloride solution. Do not use with glucose-containing solutions (see section 6.2). The bag should be gently inverted to mix the solution in order to avoid foaming.

Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.

No incompatibilities between Ontruzant and polyvinylchloride, polyethylene or polypropylene bags have been observed.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 November 2017
Date of latest renewal: 19 July 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

Буряєва Т.І.
директор ТД
23.02.2023