

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Trazimera 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 chromatography including specific viral inactivation and removal procedures.

Trazimera 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 chromatography including specific viral inactivation and removal procedures.

The reconstituted Trazimera 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 (powder for concentrate).

White lyophilised powder or cake.

4. CLINICAL PARTICULARS

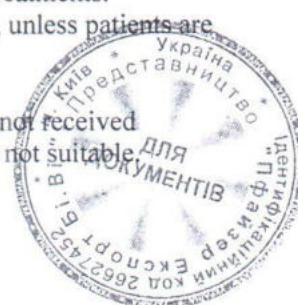
4.1 Therapeutic indications

Breast cancer

Metastatic breast cancer

Trazimera 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.
- 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

Trazimera 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 Trazimera therapy, for locally advanced (including inflammatory) disease or tumours > 2 cm in diameter (see sections 4.4 and 5.1).

Trazimera 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

Trazimera 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.

Trazimera 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). Trazimera 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.

Trazimera 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 drug being prepared and administered is Trazimera (trastuzumab) and not Kadcyła (trastuzumab emtansine).

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 is 4 mg/kg body weight. The recommended weekly maintenance dose 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 Trazimera is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose of Trazimera 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 Trazimera until progression of disease. Patients with EBC should be treated with Trazimera 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 Trazimera 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 Trazimera 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.



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 Trazimera by more than one week, a re-loading dose of Trazimera should be administered over approximately 90 minutes (weekly regimen: 4 mg/kg; three-weekly regimen: 8 mg/kg) as soon as possible. Subsequent Trazimera 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 Trazimera in the paediatric population.

Method of administration

Trazimera is for intravenous use. The loading dose should be administered as a 90-minute intravenous infusion. Do not administer as an intravenous push or bolus. Trazimera 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 Trazimera 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 trade 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 Trazimera 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 Trazimera, 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 Trazimera. A careful risk-benefit assessment should be made before deciding to treat with Trazimera.

Trastuzumab may persist in the circulation for up to 7 months after stopping 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 Trazimera 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

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

Patients with MBC who have previously received anthracyclines are also at risk of cardiac dysfunction with Trazimera treatment, although the risk is lower than with concurrent use of Trazimera 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 Trazimera. In patients who receive anthracycline-containing chemotherapy further monitoring is recommended, and should occur yearly up to 5 years from the last administration of Trazimera, 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 hemodynamic 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

Trazimera 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, Trazimera should be used concurrently with anthracyclines only in chemotherapy-naïve 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 Trazimera 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 two trials (MO16432 and BO22227).

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.



In the pivotal trial BO22227, trastuzumab was administered concurrently with neoadjuvant chemotherapy that contained four cycles of epirubicin (cumulative dose 300 mg/m²); at a median follow-up exceeding 70 months, the incidence of cardiac failure/congestive cardiac failure was 0.3% in the trastuzumab intravenous 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.

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 observed.

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 -hydroxy paclitaxel, POH, and doxorubicinol, DOL) was not altered in the presence of trastuzumab (8 mg/kg).



or 4 mg/kg intravenous loading dose followed by 6 mg/kg q3w or 2 mg/kg q1w intravenous dose, 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 intravenous loading dose and 2 mg/kg intravenous dose weekly) and docetaxel (60 mg/m² intravenous dose) 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) 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 (study 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.

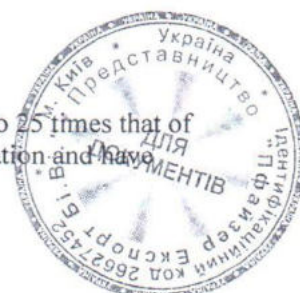
4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment with Trazimera 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 foetus. 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 foetus.

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 foetus, have been reported in pregnant women receiving trastuzumab. Women who become pregnant should be advised of the possibility of harm to the foetus. 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 lactating Cynomolgus monkeys at doses 25 times that of the weekly human maintenance dose of 2 mg/kg trastuzumab intravenous formulation demonstrated that trastuzumab is secreted in the milk. 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 Trazimera 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

Trazimera may have a minor influence on the ability to drive or use machines (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 trastuzumab usage (intravenous and subcutaneous formulations) to date are cardiac dysfunction, infusion-related reactions, haematotoxicity (in particular neutropenia), infections and pulmonary adverse reactions.

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
	Herpes zoster	Common
	Influenza	Common
	Sinusitis	Common
	Skin infection	Common
	Rhinitis	Common
	Upper respiratory tract infection	Common
	Urinary tract infection	Common
	Erysipelas	Common
	Cellulitis	Common
	Pharyngitis	Common
	Sepsis	Uncommon
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	Not known
	⁺ Anaphylactic shock	Not known
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
	Thinking abnormal	Common
Nervous system disorders	¹ Tremor	Very common
	Dizziness	Very common
	Headache	Very common
	Paraesthesia	Very common
	Dysgeusia	Very common
	Peripheral neuropathy	Common
	Hypertonia	Common
	Somnolence	Common
	Ataxia	Common
	Paresis	Rare
	Brain oedema	Not known
Eye disorders	Conjunctivitis	Very common
	Lacrimation increased	Very common
	Dry eye	Common
	Papilloedema	Not known
	Retinal haemorrhage	Not known



System organ class	Adverse reaction	Frequency
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 Palpitation	Very common
	¹ Cardiac flutter	Very common
	Ejection fraction decreased*	Very common
	⁺ Cardiac failure (congestive)	Common
	⁺ ¹ Supraventricular tachyarrhythmia	Common
	Cardiomyopathy	Common
	Pericardial effusion	Uncommon
	Cardiogenic shock	Not known
	Pericarditis	Not known
	Bradycardia	Not known
	Gallop rhythm present	Not known
	Vascular disorders	Hot flush
⁺ ¹ Hypotension		Common
Vasodilatation		Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	⁺ ¹ Wheezing	Very common
	⁺ Dyspnoea	Very common
	Cough	Very common
	Epistaxis	Very common
	Rhinorrhoea	Very common
	⁺ Pneumonia	Common
	Asthma	Common
	Lung disorder	Common
	⁺ Pleural effusion	Common
	Pneumonitis	Rare
	⁺ 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
	Haemorrhoids	Common
	Dry mouth	Common
	Hepatobiliary disorders	Hepatocellular injury
Hepatitis		Common
Liver tenderness		Common
Jaundice		Rare



System organ class	Adverse reaction	Frequency
	Hepatic failure	Not known
Skin and subcutaneous tissue disorders	Erythema	Very common
	Rash	Very common
	¹ 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
	¹ 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
	Injury, poisoning and procedural complications	Contusion

[†] 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 trastuzumab intravenous 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 the 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.

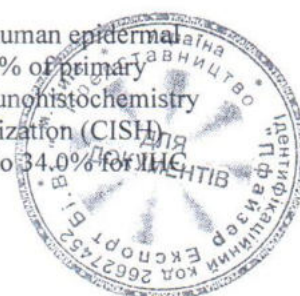
5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, monoclonal antibodies, ATC code: L01XC03

Trazimera 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 Trazimera 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

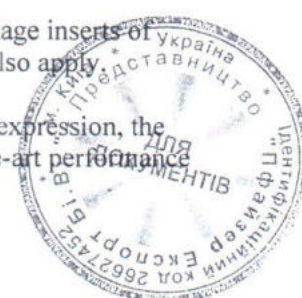
Score	Staining pattern	HER2 overexpression assessment
0	No staining is observed or membrane staining is observed in <10% of the tumour cells	Negative
1+	A faint/barely perceptible membrane staining is detected in >10% of the tumour cells. The cells are only stained in part of their membrane.	Negative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

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 tumour 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 overexpression 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:

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 $\geq 10\%$ 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 $\geq 10\%$ 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 $\geq 10\%$ 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 (4.7-7.2)



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
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. oestrogen-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 (11-16)
Median Survival (months) (95% CI)	ne	ne	ne	47.3 (32-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, oestrogen 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 1 Year N=1702***
Disease-free survival				
- 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	



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***
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 event 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 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

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) p-value
Disease-free survival No. patients with event	195	145	0.67 (0.54, 0.83) p=0.0003



Parameter	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Hazard Ratio vs AC→D (95% CI)
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: 0.1 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.



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 were recruited to the trial 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. 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 intravenous trastuzumab. 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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 a 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 Dosing Regimens in MBC, EBC and AGC Patients

Regimen	Primary tumour type	N	C_{min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-21days} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)
8 mg/kg + 6 mg/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)
4 mg/kg + 2 mg/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 Dosing Regimens in MBC, EBC and AGC Patients

Regimen	Primary tumour type	N	$C_{min,ss}$ * ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$C_{max,ss}$ ** ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{ss, 0-21days} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	Time to steady-state*** (week)
8 mg/kg + 6 mg/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)	
	AGC	274	32.9 (6.1 - 88.9)	131 (72.5 - 251)	1338 (557 - 2875)	



Regimen	Primary tumour type	N	C _{min,ss} * (µg/mL)	C _{max,ss} ** (µg/mL)	AUC _{ss, 0-21days} (µg.day/mL)	Time to steady-state*** (week)
4 mg/kg + 2 mg/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 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)
8 mg/kg + 6 mg/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
4 mg/kg + 2 mg/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.

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
sucrose
polysorbate 20 (E 432)

6.2 Incompatibilities

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

It must not be diluted with glucose solutions.

6.3 Shelf life

Unopened vial

4 years

Aseptic reconstitution and dilution

After aseptic reconstitution with sterile water for injections the reconstituted solution is physically and chemically stable for 48 hours at 2°C – 8°C. Any remaining reconstituted solution should be discarded.

After aseptic dilution in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, solutions of Trazimera for intravenous infusion are physically and chemically stable in polyvinylchloride, polyethylene, polypropylene or ethylene vinyl acetate bags, or glass intravenous bottles 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 Trazimera infusion solution should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user and would not normally be longer than 24 hours at 2°C – 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).

Store in the original package in order to protect from light.

Unopened vials of Trazimera may be stored up to 30°C for a single period of up to 3 months. Upon removal from refrigerated storage, Trazimera must not be returned to refrigerated storage. Discard at the end of this 3-month period or by the expiry date on the vial, whichever occurs first. Record the “discard by” date in the date field provided on the carton.

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

6.5 Nature and contents of container

Trazimera 150 mg powder for concentrate for solution for infusion

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.



Trazimera 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

30 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

Trazimera 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.

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

The reconstituted solution should not be frozen.

Trazimera 150 mg powder for concentrate for solution for infusion

Appropriate aseptic technique should be used. Each 150 mg vial of Trazimera is reconstituted with 7.2 mL of sterile water for injections (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. An overfill of 4% ensures that the labelled dose of 150 mg can be withdrawn from each vial.

Trazimera 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

Appropriate aseptic technique should be used. Each 420 mg vial of Trazimera is reconstituted with 20 mL of sterile water for injections (not supplied). Use of other reconstitution solvents should be avoided.

This yields a 20.6 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab, at a pH of approximately 6.0. An overfill of 5% ensures that the labelled dose of 420 mg can be withdrawn from each vial.

Trazimera 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

- 1) Using a sterile syringe, slowly inject the appropriate volume (as noted above) of sterile water for injections in the vial containing the lyophilised Trazimera, directing the stream into the lyophilised cake.
- 2) 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 Trazimera results in a colourless to pale brownish-yellow transparent solution and should be essentially free of visible particulates.

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:

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

- 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:

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

The appropriate amount of solution should be withdrawn from the vial and added to an infusion bag or bottle containing 250 mL of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution. Do not use with glucose-containing solutions (see section 6.2). The bag or bottle 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 Trazimera and polyvinylchloride, polyethylene, polypropylene or ethylene vinyl acetate bags or with glass intravenous bottles have been observed.

Trazimera is for single-use only, as the product contains no preservatives. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 26 July 2018



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>.



Package Leaflet: Information for the user

Trazimera 150 mg powder for concentrate for solution for infusion
Trazimera 420 mg powder for concentrate for solution for infusion
 trastuzumab

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Trazimera is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Trazimera
3. How Trazimera is given
4. Possible side effects
5. How to store Trazimera
6. Contents of the pack and other information

1. What Trazimera is and what it is used for

Trazimera contains the active substance trastuzumab, which is a monoclonal antibody. Monoclonal antibodies attach to specific proteins or antigens. Trastuzumab is designed to bind selectively to an antigen called human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). HER2 is found in large amounts on the surface of some cancer cells where it stimulates their growth. When Trazimera binds to HER2 it stops the growth of such cells and causes them to die.

Your doctor may prescribe Trazimera for the treatment of breast and gastric cancer when:

- You have early breast cancer, with high levels of a protein called HER2.
- You have metastatic breast cancer (breast cancer that has spread beyond the original tumour) with high levels of HER2. Trazimera may be prescribed in combination with the chemotherapy medicine paclitaxel or docetaxel as first treatment for metastatic breast cancer or it may be prescribed alone if other treatments have proved unsuccessful. It is also used in combination with medicines called aromatase inhibitors with patients with high levels of HER2 and hormone receptor-positive metastatic breast cancer (cancer that is sensitive to the presence of female sex hormones).
- You have metastatic gastric cancer with high levels of HER2, when it is in combination with the other cancer medicines capecitabine or 5-fluouracil and cisplatin.

2. What you need to know before you are given Trazimera

Do not use Trazimera if

- you are allergic to trastuzumab, to murine (mouse) proteins, or to any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- you have severe breathing problems at rest due to your cancer or if you need oxygen treatment.



Warnings and precautions

Your doctor will closely supervise your therapy.

Heart checks

Treatment with Trazimera alone or with a taxane may affect the heart, especially if you have ever used an anthracycline (taxanes and anthracyclines are two other kinds of medicine used to treat cancer). The effects may be moderate to severe and could cause death. Therefore, your heart function will be checked before, during (every three months) and after (up to two to five years) treatment with Trazimera. If you develop any signs of heart failure (inadequate pumping of blood by the heart), your heart function may be checked more frequently (every six to eight weeks), you may receive treatment for heart failure or you may have to stop Trazimera treatment.

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before you are given Trazimera if:

- you have had heart failure, coronary artery disease, heart valve disease (heart murmurs), high blood pressure, taken any high blood pressure medicine or are currently taking any high blood pressure medicine.
- you have ever had or are currently using a medicine called doxorubicin or epirubicin (medicines used to treat cancer). These medicines (or any other anthracyclines) can damage heart muscle and increase the risk of heart problems with Trazimera.
- you suffer from breathlessness, especially if you are currently using a taxane. Trazimera can cause breathing difficulties, especially when it is first given. This could be more serious if you are already breathless. Very rarely, patients with severe breathing difficulties before treatment have died when they were given Trazimera.
- you have ever had any other treatment for cancer.

If you receive Trazimera with any other medicine to treat cancer, such as paclitaxel, docetaxel, an aromatase inhibitor, capecitabine, 5-fluorouracil, or cisplatin you should also read the patient information leaflets for these products.

Children and adolescents

Trazimera is not recommended for anyone under the age of 18 years.

Other medicines and Trazimera

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or may take any other medicines.

It may take up to 7 months for Trazimera to be removed from the body. Therefore you should tell your doctor, pharmacist or nurse that you have had Trazimera if you start any new medicine in the 7 months after stopping treatment.

Pregnancy

- If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor, pharmacist or nurse for advice before taking this medicine.
- You should use effective contraception during treatment with Trazimera and for at least 7 months after treatment has ended.
- Your doctor will advise you of the risks and benefits of taking Trazimera during pregnancy. In rare cases, a reduction in the amount of (amniotic) fluid that surrounds the developing baby within the womb has been observed in pregnant women receiving Trazimera. This condition



may be harmful to your baby in the womb and has been associated with the lungs not developing fully resulting in foetal death.

Breast-feeding

Do not breast-feed your baby during Trazimera therapy and for 7 months after the last dose of Trazimera as Trazimera may pass to your baby through your breast milk.

Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine.

Driving and using machines

Trazimera may affect your ability to drive a car or operate machines. If during treatment you experience symptoms, such as chills or fever, you should not drive or use machines until these symptoms disappear.

3. How Trazimera is given

Before starting the treatment your doctor will determine the amount of HER2 in your tumour. Only patients with a large amount of HER2 will be treated with Trazimera. Trazimera should only be given by a doctor or nurse. Your doctor will prescribe a dose and treatment regimen that is right for *you*. The dose of Trazimera depends on your body weight.

Trazimera intravenous formulation is not for subcutaneous use and should be given as an intravenous infusion only.

Trazimera intravenous formulation is given as an intravenous infusion (“drip”) directly into your veins. The first dose of your treatment is given over 90 minutes and you will be observed by a health professional while it is being given in case you have any side effects. If the first dose is well tolerated the next doses may be given over 30 minutes (see section 2 under “Warnings and precautions”). The number of infusions you receive will depend on how you respond to the treatment. Your doctor will discuss this with you.

In order to prevent medication errors it is important to check the vial labels to ensure that the medicine being prepared and given is Trazimera (trastuzumab) and not trastuzumab emtansine.

For early breast cancer, metastatic breast cancer and metastatic gastric cancer, Trazimera is given every 3 weeks. Trazimera may also be given once a week for metastatic breast cancer.

If you stop using Trazimera

Do not stop using this medicine without talking to your doctor first. All doses should be taken at the right time every week or every three weeks (depending on your dosing schedule). This helps your medicine work as well as it can.

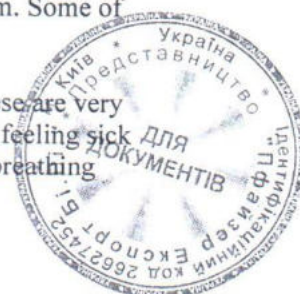
It may take up to 7 months for Trazimera to be removed from your body. Therefore your doctor may decide to continue to check your heart functions, even after you finish treatment.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, Trazimera can cause side effects, although not everybody gets them. Some of these side effects may be serious and may lead to hospitalisation.

During a Trazimera infusion, chills, fever and other flu like symptoms may occur. These are very common (may affect more than 1 in 10 people). Other infusion-related symptoms are: feeling sick (nausea), vomiting, pain, increased muscle tension and shaking, headache, dizziness, breathing



difficulties, wheezing, high or low blood pressure, heart rhythm disturbances (palpitations, heart fluttering or irregular heart beat), swelling of the face and lips, rash and feeling tired. Some of these symptoms can be serious and some patients have died (see section 2 under “Warnings and precautions”).

These effects mainly occur with the first intravenous infusion (“drip” into your vein) and during the first few hours after the start of the infusion. They are usually temporary. You will be observed by a healthcare professional during the infusion and for at least six hours after the start of the first infusion and for two hours after the start of other infusions. If you develop a reaction, they will slow down or stop the infusion and may give you treatment to counteract the side effects. The infusion may be continued after the symptoms improve.

Occasionally, symptoms start later than six hours after the infusion begins. If this happens to you, contact your doctor immediately. Sometimes, symptoms may improve and then get worse later.

Serious side effects

Other side effects can occur at any time during treatment with Trazimera, not just related to an infusion. **Tell a doctor or nurse straight away, if you notice any of the following side effects:**

- Heart problems can sometimes occur during treatment and occasionally after treatment has stopped and can be serious. They include weakening of the heart muscle possibly leading to heart failure, inflammation of the lining around the heart and heart rhythm disturbances. This can lead to symptoms such as breathlessness (including breathlessness at night), cough, fluid retention (swelling) in the legs or arms, and palpitations (heart fluttering or irregular heart beat) (see section 2 under “Heart checks”).

Your doctor will monitor your heart regularly during and after treatment but you should tell your doctor immediately if you notice any of the above symptoms.

- Tumour lysis syndrome (a group of metabolic complications occurring after cancer treatment characterised by high blood levels of potassium and phosphate, and low blood levels of calcium). Symptoms may include kidney problems (weakness, shortness of breath, fatigue and confusion), heart problems (fluttering of the heart or a faster or slower heartbeat), seizures, vomiting or diarrhoea, and tingling in the mouth, hands or feet.

If you experience any of the above symptoms when your treatment with Trazimera has finished, you should see your doctor and tell them that you have previously been treated with Trazimera.

Very common: may affect more than 1 in 10 people

- infections
- diarrhoea
- constipation
- heartburn (dyspepsia)
- fatigue
- skin rashes
- chest pain
- abdominal pain
- joint pain
- low counts of red blood cells and white blood cells (which help fight infection) sometimes with fever
- muscle pain
- conjunctivitis
- watery eyes
- nose bleeds
- runny nose
- hair loss



- tremor
- hot flush
- dizziness
- nail disorders
- weight loss
- loss of appetite
- inability to sleep (insomnia)
- altered taste
- low platelet count
- bruising
- numbness or tingling of the fingers and toes
- redness, swelling or sores in your mouth and/or throat
- pain, swelling, redness or tingling of hands and/or feet
- breathlessness
- headache
- cough
- vomiting
- nausea

Common: may affect up to 1 in 10 people

- | | |
|---|---------------------------|
| • allergic reactions | • dry eyes |
| • throat infections | • sweating |
| • bladder and skin infections | • feeling weak and unwell |
| • shingles | • anxiety |
| • inflammation of the breast | • depression |
| • inflammation of the liver | • abnormal thinking |
| • kidney disorders | • asthma |
| • increased muscle tone or tension (hypertonia) | • infection of lungs |
| • pain in the arms and/or legs | • lung disorders |
| • itchy rash | • back pain |
| • sleepiness (somnolence) | • neck pain |
| • haemorrhoids | • bone pain |
| • itchiness | • acne |
| • dry mouth and skin | • leg cramps |

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people

- deafness
- bumpy rash
- blood infection

Rare: may affect up to 1 in 1,000 people

- muscle weakness
- jaundice
- inflammation or scarring of the lungs

Not known: frequency cannot be estimated from the available data

- abnormal or impaired blood clotting
- anaphylactic reactions
- high potassium levels
- swelling of the brain
- swelling or bleeding at the back of the eyes
- shock



- swelling of the lining of the heart
- slow heart rate
- abnormal heart rhythm
- respiratory distress
- respiratory failure
- acute accumulation of fluid in the lungs
- acute narrowing of the airways
- abnormally low oxygen levels in the blood
- difficulty in breathing when lying flat
- liver damage/failure
- swelling of the face, lips and throat
- kidney failure
- abnormally low levels of fluid around baby in womb
- failure of the lungs of the baby to develop in the womb
- abnormal development of the kidneys of the baby in the womb

Some of the side-effects you experience may be due to your underlying cancer. If you receive Trazimera in combination with chemotherapy, some of them may also be due to the chemotherapy.

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Trazimera

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Store in the original package in order to protect from light.

Unopened vials of Trazimera may be stored up to 30°C for a single period of up to 3 months. Upon removal from refrigerated storage, Trazimera must not be returned to refrigerated storage. Discard at the end of this 3-month period or by the expiry date on the vial, whichever occurs first. Record the “discard by” date in the date field provided on the carton.

Infusion solutions should be used immediately after dilution. Do not use Trazimera if you notice any particulate matter or discoloration prior to administration.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Trazimera contains

- The active substance is trastuzumab. One vial contains either:
 - 150 mg trastuzumab that has to be dissolved in 7.2 mL of sterile water for injections, or



- 420 mg trastuzumab that has to be dissolved in 20 mL of sterile water for injections. The resulting solution contains approximately 21 mg/mL trastuzumab.
- The other ingredient(s) are L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, sucrose, polysorbate 20 (E 432).

What Trazimera looks like and contents of the pack

Trazimera is a powder for concentrate for solution for infusion, which is supplied in a glass vial with a rubber stopper containing either 150 mg or 420 mg of trastuzumab. The powder is a white cake. Each carton contains 1 vial of powder.

Marketing Authorisation Holder

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

Manufacturer

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire
PO9 2NG
United Kingdom

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

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

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland
Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01



България

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

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

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

This leaflet was last revised in MM/YYYY.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.



The following information is intended for medical or healthcare professionals only

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

Always keep this medicine in the closed original pack at a temperature of 2°C – 8°C in a refrigerator.

Unopened vials of Trazimera may be stored up to 30°C for a single period of up to 3 months. Upon removal from refrigerated storage, Trazimera must not be returned to refrigerated storage. Discard at the end of this 3-month period or by the expiry date on the vial, whichever occurs first. Record the “discard by” date in the date field provided on the carton.

After aseptic dilution in sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) solution for injection, solutions of Trazimera for intravenous infusion are physically and chemically stable 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 Trazimera 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 – 8°C, unless reconstitution and dilution have taken place under controlled and validated aseptic conditions.

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.

A vial of Trazimera aseptically reconstituted with water for injections (not supplied) is chemically and physically stable for 48 hours at 2°C – 8°C after reconstitution and must not be frozen.

Trazimera 150 mg powder for concentrate for solution for infusion

Appropriate aseptic technique should be used. Each 150 mg vial of Trazimera is reconstituted with 7.2 mL of sterile water for injections (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. An overfill of 4% ensures that the labelled dose of 150 mg can be withdrawn from each vial.

Trazimera 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

Appropriate aseptic technique should be used. Each 420 mg vial of Trazimera is reconstituted with 20 mL of sterile water for injections (not supplied). Use of other reconstitution solvents should be avoided. This yields a 20.6 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab. An overfill of 5% ensures that the labelled dose of 420 mg can be withdrawn from each vial.

Trazimera 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



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

Instructions for Reconstitution:

- 1) Using a sterile syringe, slowly inject the appropriate volume (as noted above) of sterile water for injections in the vial containing the lyophilised Trazimera.
- 2) Swirl 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 Trazimera results in a colourless to pale brownish-yellow transparent solution and should be essentially free of visible particulates.

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 and added to a polyvinylchloride, polyethylene, polypropylene or ethylene vinyl acetate infusion bag, or a glass infusion bottle containing 250 mL of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution. Do not use with glucose-containing solutions. The bag or bottle should be gently inverted to mix the solution in order to avoid foaming. Parenteral solutions should be inspected visually for particulates and discoloration prior to administration.



ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом Міністерства охорони
здоров'я України

22.02.2021 № 303

Ресстраційне посвідчення

№ UA/18468/02/02

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена Заявником або його уповноваженою особою, інструкції про застосування лікарського засобу або інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника (**Коротка характеристика лікарського засобу та Листок-вкладиш: інформація для пацієнта**).

Заявник, країна: Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн, США
Pfizer H.C.P. Corporation, USA

Виробник, країна: Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Бельгія

Pfizer Manufacturing Belgium NV, Belgium

- зберігання АФІ, дозування АФІ у етиленвінілацетатні пакети і повторне заморожування, виробництво, пакування, маркування, тестування при випуску серії, випуск серії

Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз, Ірландія

Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Ireland

- тестування при випуску серії, тестування при дослідженні стабільності

Ваєт Фармсеутикалс, Велика Британія

Wyeth Pharmaceuticals, United Kingdom

- випуск серії, вторинне пакування, маркування

ПіПіДі Девелопмент, США

PPD Development, USA

- визначення сили дії при дослідженні стабільності

Тразимера / Trazimera®

порошок для концентрату для розчину для інфузій по 150 мг
у флаконі №1

ДОДАТОК І
КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ



- ▼ Цей лікарський засіб підлягає додатковому контролю. Це дозволить швидко ідентифікувати нову інформацію з безпеки. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції. Див. розділ 4.8 щодо інформації про те, як повідомити про побічні реакції.

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Тразимера (Trazimera), порошок для концентрату для розчину для інфузій по 150 мг
Тразимера (Trazimera), порошок для концентрату для розчину для інфузій по 420 мг

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Тразимера (Trazimera), порошок для концентрату для розчину для інфузій по 150 мг

Один флакон містить 150 мг трастузумабу, гуманізованого моноклонального антитіла класу IgG1, яке продукується на суспензійній культурі клітин ссавців (яєчників китайського хом'яка) та очищеного за допомогою хроматографії, включаючи специфічні процедури інактивації та видалення вірусів.

Тразимера (Trazimera), порошок для концентрату для розчину для інфузій по 420 мг

Один флакон містить 420 мг трастузумабу, гуманізованого моноклонального антитіла класу IgG1, яке продукується на суспензійній культурі клітин ссавців (яєчників китайського хом'яка) та очищеного за допомогою хроматографії, включаючи специфічні процедури інактивації та видалення вірусів.

Відновлений розчин Тразимера містить 21 мг/мл трастузумабу.

Повний перелік допоміжних речовин наведений у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Порошок для концентрату для розчину для інфузії (порошок для концентрату).

Білий ліофілізований порошок або корж.

4. КЛІНІЧНА ІНФОРМАЦІЯ

4.1 Терапевтичні показання

Рак молочної залози

Метастатичний рак молочної залози

Тразимера призначають для лікування дорослих пацієнтів з HER2 позитивним метастатичним раком молочної залози (МРМЗ):

- у вигляді монотерапії для лікування пацієнтів, які вже одержали принаймні дві схеми хіміотерапії з приводу лікування метастатичної стадії захворювання. Попередня хіміотерапія повинна включати, принаймні, антрациклін і таксан, за винятком тих випадків, коли ці методи лікування не є придатними для пацієнтів. У пацієнтів з гормонпозитивним рецепторним статусом також має бути неуспішною гормональна терапія, за винятком тих випадків, коли ці методи лікування не є придатними для пацієнтів.

- у комбінації з паклітакселом пацієнтам, які не одержували хіміотерапію з приводу лікування метастатичної стадії захворювання і для яких антрациклін не підходить.
- у комбінації з доцетакселом пацієнтам, які не одержували хіміотерапію з приводу лікування метастатичної стадії захворювання.
- у комбінації з інгібітором ароматази пацієнтам у період постменопаузи з метастатичним раком молочної залози з гормонпозитивним рецептурним статусом, які раніше не одержували трастузумаб.

Рак молочної залози на ранній стадії

Лікарський засіб Тразимера призначають для лікування дорослих пацієнтів з HER2 позитивним раком молочної залози на ранній стадії (PPM3).

- після проведення хірургічного втручання, хіміотерапії (неoad'ювантної чи ад'ювантної) та променевої терапії (якщо застосовано) (див. розділ 5.1).
- у комбінації з паклітакселом або доцетакселом після ад'ювантної хіміотерапії доксорубіцином і циклофосамідом.
- у комбінації з ад'ювантною хіміотерапією, до складу якої входить доцетаксел і карбоплатин.
- у комбінації із неoad'ювантною хіміотерапією із подальшим застосуванням лікарського засобу Тразимера як ад'ювантної терапії для лікування місцевопоширеного (у тому числі запального) захворювання або пухлин > 2 см в діаметрі (див. розділи 4.4 та 5.1).

Лікарський засіб Тразимера слід використовувати тільки у пацієнтів з метастатичним раком або раком молочної залози на ранній стадії, пухлини яких мають або гіперекспресію HER2, або ампліфікацію гена HER2, що має бути визначено точним і валідованим аналізом (див. розділи 4.4 та 5.1).

Метастатичний рак шлунку

Лікарський засіб Тразимера у комбінації з капецитабіном або 5-фторурацилом і цисплатином показаний для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивною метастатичною аденокарциномою шлунку або гастроєзофагального переходу, які раніше не одержували протиракового лікування з приводу метастатичного захворювання.

Препарат Тразимера слід застосовувати лише пацієнтам з метастатичним раком шлунку (МРШ) із пухлинною гіперекспресією HER2 ІГХ 2+ (тобто із рівнем експресії 2+, визначеним за методом імуногістохімічного аналізу), та позитивним результатом аналізу за методом SISH або за методом FISH, або ІГХ 3+. Слід використовувати точні і валідовані методи аналізу (див. розділи 4.4 і 5.1).

4.2 Дози та спосіб застосування

Тестування на пухлинну експресію HER2 є обов'язковим до початку проведення терапії (див. розділи 4.4 та 5.1). Лікування препаратом Тразимера необхідно розпочинати тільки під наглядом лікаря, який має досвід проведення цитотоксичної хіміотерапії (див. розділ 4.4), і має проводитися тільки медичним працівником.

Препарат Тразимера для внутрішньовенного застосування не призначений для підшкірного введення, і має застосовуватись тільки шляхом внутрішньовенної інфузії.

З метою уникнення помилок при застосуванні препарату важливо перевірити етикетки флаконів, щоб переконатися, що готується і вводиться Тразимера (трастузумаб), а не Кадсила (трастузумабу емтансин).

ДозуванняМетастатичний рак молочної залози*Тритижнева схема*

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

Тижнева схема

Рекомендована початкова навантажувальна доза становить 4 мг/кг маси тіла. Рекомендована тижнева підтримуюча доза становить 2 мг/кг маси тіла, починаючи через один тиждень після введення навантажувальної дози.

Комбінована терапія з паклітакселом або доцетакселом

У опорних дослідженнях (N0648g, M77001) паклітаксел або доцетаксел вводили наступного дня після першої дози трастузумабу (щодо інформації про дозу, див. коротку характеристику лікарського засобу (КХЛЗ) паклітакселу або доцетакселу) і відразу ж після наступних доз трастузумабу, якщо попередні дози трастузумабу добре переносилися.

Застосування у комбінації з інгібіторами ароматази

У опорному дослідженні (BO16216) трастузумаб і анастрозол вводили в 1-й день. Не було жодних обмежень щодо відносного часу введення при супутньому застосуванні трастузумабу і анастрозолу (щодо інформації про дозу, див. КХЛЗ анастрозолу або інших інгібіторів ароматази).

Рак молочної залози на ранніх стадіях*Тритижнева і тижнева схеми*

При тритижневій схемі рекомендована початкова навантажувальна доза препарату Тразимера становить 8 мг/кг маси тіла. Рекомендована підтримуюча доза препарату Тразимера з тритижневими інтервалами становить 6 мг/кг маси тіла, починаючи через три тижні після введення навантажувальної дози.

При тижневій схемі (початкова навантажувальна доза 4 мг/кг, потім 2 мг/кг щотижня) одночасно з паклітакселом після хіміотерапії доксорубіцином і циклофосфамідом.

Див. розділ 5.1 щодо інформації про дозування при комбінованій хіміотерапії.

Метастатичний рак шлунку*Тритижнева схема*

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

Рак молочної залози і рак шлунку*Тривалість лікування*

Пацієнти з метастатичним раком молочної залози або метастатичним раком шлунку повинні одержувати лікування препаратом Тразимера до прогресування захворювання. У пацієнтів з РРМЗ тривалість лікування препаратом Тразимера становить 1 рік або до рецидиву захворювання, залежно від того, що станеться раніше. Не рекомендується продовження лікування при РРМЗ більше одного року (див. розділ 5.1).

Зниження дози

У клінічних дослідженнях дозу трастузумабу не знижували. У період виникнення оборотної мієлосупресії, спричиненої хіміотерапією, пацієнти можуть продовжувати терапію за умови ретельного контролю за ускладненнями, що виникли внаслідок нейтропенії. Дивись КХЛЗ паклітакселу, доцетакселу або інгібітору ароматази для отримання інформації щодо зниження дози або відстрочення хіміотерапії.

Якщо фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) знижується до ≥ 10 відсоткових пунктів від початкового рівня або знижується до 50%, лікування слід призупинити і провести повторне дослідження ФВЛШ протягом приблизно 3 тижнів. Якщо ФВЛШ за цей час не покращився або ще погіршився, або якщо розвилася застійна серцева недостатність (ЗСН) з клінічними проявами, застосування препарату Тразимера слід припинити, якщо тільки користь від його застосування для конкретного пацієнта не перевищує ризику. Всі такі пацієнти повинні бути направлені на обстеження до кардіолога і подальшого спостереження.

Пропущені дози

Якщо пацієнт пропустив дозу введення лікарського засобу Тразимера на один тиждень або менше, необхідно якомога скоріше ввести препарат у стандартній підтримуючій дозі (тижнева схема: 2 мг/кг; тритижнева схема: 6 мг/кг). Не слід чекати наступного планованого циклу. Подальші підтримуючі дози слід вводити через 7 днів або через 21 день відповідно до тижневої або тритижневої схеми.

Якщо пацієнт пропустив дозу введення препарату Тразимера більш ніж на один тиждень, необхідно якомога скоріше знову ввести навантажувальну дозу препарату Тразимера у вигляді приблизно 90 хвилинної інфузії (тижнева схема: 4 мг/кг; тритижнева схема: 8 мг/кг). Подальші підтримуючі дози Тразимера (тижнева схема: 2 мг/кг; тритижнева схема відповідно 6 мг/кг) слід вводити через 7 днів або через 21 день відповідно до тижневої або тритижневої схеми.

Особливі групи пацієнтів

Спеціальні фармакокінетичні дослідження за участю пацієнтів літнього віку та пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю не проводилися. У ході фармакокінетичного популяційного аналізу не було продемонстровано впливу віку і ниркової недостатності на фармакокінетику трастузумабу.

Діти

Тразимера не використовують для лікування пацієнтів дитячого віку.

Спосіб застосування

Лікарський засіб Тразимера призначений для внутрішньовенного застосування. Навантажувальну дозу слід вводити у вигляді 90-хвилинної внутрішньовенної інфузії. Вводити препарат внутрішньовенно струменево (болусно) не можна. Внутрішньовенна інфузія препаратом Тразимера має проводитись медичним працівником, який підготовлений до контролю анафілаксії; набір невідкладної допомоги повинен бути у наявності. За станом пацієнтів слід ретельно спостерігати протягом не менше шести годин після початку першої інфузії і протягом двох годин після початку наступних інфузій щодо розвитку таких симптомів як лихоманка і озноб або інших проявів інфузійних реакцій (див. розділи 4.4 та 4.8). Переривання або уповільнення швидкості інфузії можуть допомогти контролювати такі симптоми. Інфузію можна відновити після послабшення симптомів.

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

Перед введенням див. інструкції по відновленню препарату Тразимера для внутрішньовенного застосування у розділі 6.6.

4.3 Протипоказання

- Підвищена чутливість до трастузумабу, мишачих білків або будь-якої допоміжної речовини, перелічених у розділі 6.1.
- Тяжка задишка у стані спокою через ускладнення прогресуючої злоякісної пухлини або така, що потребує проведення додаткової кисневої терапії.

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

Простежуваність

Для поліпшення простежуваності біологічних лікарських засобів необхідно чітко фіксувати торгову назву і номер серії препарату, що вводиться.

Тестування на пухлинну експресію HER2 слід проводити в спеціалізованій лабораторії, яка може забезпечити належну валідацію процедур тестування (див. розділ 5.1).

На даний час відсутні дані клінічних досліджень щодо повторного лікування пацієнтів з попереднім застосуванням трастузумабу при ад'ювантній терапії.

Серцева дисфункція

Загальні питання

Пацієнти, які отримують лікування препаратом Тразимера, належать до групи підвищеного ризику розвитку застійної серцевої недостатності (ЗСН) (II-IV функціональний клас за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів [New York Heart Association, NYHA]) або безсимптомної серцевої дисфункції. Такі явища спостерігалися у пацієнтів під час застосування трастузумабу як монотерапії або у комбінації з паклітакселом або доцетакселом, особливо після хіміотерапії антрацикліном (доксорубіцин або епірубіцин). За ступенем тяжкості вони можуть бути від помірного до тяжкого ступеня, і призводити до смертельних наслідків (див. розділ 4.8). Крім того, слід дотримуватись обережності при лікуванні пацієнтів з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень, наприклад, артеріальною гіпертензією, підтверженою ішемічною хворобою серця, ЗСН, ФВЛШ <55%, пацієнтів літнього віку.

Всі пацієнти перед початком лікування препаратом Тразимера, особливо ті, які раніше одержували антрациклін і циклофосфамід, повинні пройти ретельне кардіологічне обстеження на вихідному рівні, що включає збір анамнезу і фізикальний огляд, електрокардіограму, ехокардіографію та/або радіоізотопну вентрикулографію (MUGA) або магнітно-резонансну томографію. Моніторинг може допомогти виявити пацієнтів, у яких розвинулася серцева дисфункція. Кардіологічні дослідження, проведені на вихідному рівні, повинні повторюватися кожні 3 місяці під час лікування і кожні 6 місяців після припинення лікування до 24 місяців з моменту введення останньої дози препарату Тразимера. Перед прийняттям рішення щодо проведення лікування препаратом Тразимера слід провести ретельну оцінку співвідношення ризику і користі.

Результати фармакокінетичного популяційного аналізу всіх наявних даних свідчать, що Трастузумаб може залишатися у кровообігу до 7 місяців після припинення лікування (див. розділ 5.2). У пацієнтів, які отримують антрацикліни після припинення лікування трастузумабом, можливо, підвищується ризику розвитку серцевої дисфункції. Якщо можливо, слід уникати терапії антрацикліном протягом 7 місяців після припинення застосування трастузумабу. Якщо антрацикліни використовуються, слід ретельно контролювати серцеву функцію пацієнта.

Пацієнтам з виявленими в ході вихідного скринінгу серцево-судинними порушеннями слід проводити подальшу кардіологічну оцінку. У всіх пацієнтів слід контролювати серцеву функцію під час лікування (наприклад, кожні 12 тижнів). Моніторинг може допомогти виявити пацієнтів, у яких розвивається серцева дисфункція. При виникненні у пацієнта безсимптомного порушення функцій серця моніторинг слід проводити (наприклад, кожні 6-8 тижнів). За наявності стійкого зниження

функції лівого шлуночка, що залишається безсимптомним, лікарю необхідно розглянути доцільність припинення терапії, за умови що клінічна користь терапії трастузумабом не дає переваг.

Безпека подовження або поновлення лікування трастузумабом пацієнтів із серцевою дисфункцією проспективно не вивчалась. Якщо ФВЛШ знижується до ≥ 10 відсоткових пунктів від початкового рівня або знижується до 50%, лікування слід призупинити і провести повторне дослідження ФВЛШ протягом приблизно 3 тижнів. Якщо ФВЛШ за цей час не покращився або ще погіршився, або якщо розвилася симптоматична застійна серцева недостатність (ЗСН), застосування препарату Тразимера слід припинити, якщо тільки користь від його застосування для конкретного пацієнта не перевищує ризики. Всі такі пацієнти повинні бути направлені на обстеження до кардіолога і подальше спостереження.

У разі розвитку симптоматичної серцевої недостатності на тлі терапії препаратом Тразимера, лікувати її слід стандартними засобами, що застосовують при ЗСН. Стан більшості пацієнтів, у яких розвинулася застійна серцева недостатність або безсимптомна серцева дисфункція в опорних дослідженнях, покращився при проведенні стандартного лікування ЗСН, що складається з інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або блокаторів ангіотензинових рецепторів і бета-блокаторів. Більшість пацієнтів із симптомами з боку серця і доказом клінічної користі лікування трастузумабом продовжували терапію без додаткових клінічних явищ з боку серця.

Метастатичний рак молочної залози

Не можна одночасно застосовувати препарат Тразимера і антрацикліни для лікування РРМЗ.

Пацієнти з РРМЗ, які раніше отримували антрацикліни, також схильні до ризику розвитку серцевої дисфункції при застосуванні препарату Тразимера, хоча у порівнянні із одночасним застосуванням Тразимера і антрациклінів ризик є нижчим.

Рак молочної залози на ранній стадії

У пацієнтів з РРМЗ, кардіологічні дослідження, проведені на вихідному рівні, повинні повторюватися кожні 3 місяці під час лікування і кожні 6 місяців після припинення лікування до 24 місяців з моменту введення останньої дози препарату Тразимера. Пацієнтам, які одержують хіміотерапію із застосуванням антрациклінів, рекомендується проводити подальший моніторинг повторювати його щорічно до 5 років після останнього введення Тразимера, або довше, якщо спостерігається постійне зниження ФВЛШ.

Пацієнтів з інфарктом міокарда в анамнезі, стенокардією, що потребує медикаментозного лікування, ЗСН в анамнезі або наявною (II-IV функціональний клас за класифікацією NYHA), ФВЛШ $< 55\%$, іншими кардіоміопатіями, серцевою аритмією, яка потребує медикаментозного лікування, клінічно значущими захворюваннями клапанів серця, погано контрольованою артеріальною гіпертензією (гіпертензія, контрольована за допомогою стандартної медикаментозної терапії, не була виключена) і гемодинамічно значущим перикардіальним випотом не виключали у опорні дослідження застосування трастузумабу при ад'ювантній і неоад'ювантній терапії РРМЗ, і тому лікування у таких груп пацієнтів не рекомендовано.

Ад'ювантна терапія

Не можна одночасно призначати препарат Тразимера і антрацикліни при ад'ювантній терапії.

У пацієнтів з РРМЗ спостерігалось збільшення частоти симптоматичних і безсимптомних явищ з боку серця при застосуванні трастузумабу після хіміотерапії, що містить антрациклін, у порівнянні з введенням неантрациклінової схеми лікування із застосуванням доцетакселу і карбоплатину, частота таких явищ була більш вираженою при одночасному введенні трастузумабу з таксанами, ніж при його послідовному введенні з таксанами. Незалежно від схеми, яка застосовувалась, більшість симптоматичних явищ з боку серця спостерігались протягом перших 18 місяців. В одному

із 3 опорних досліджень, при якому доступна медіана періоду подальшого спостереження складала 5,5 років (BCIRG006), спостерігалось безперервне збільшення сумарної частоти симптоматичних явищ з боку серця або ФВЛШ у пацієнтів, яким трастузумаб вводили одночасно з таксаном після антрациклинової терапії, до 2,37% у порівнянні із приблизно 1% у двох групах порівняння (антрациклін плюс циклофосфамід з подальшим застосуванням таксану і таксану, карбоплатину і трастузумабу).

Факторами ризику розвитку явищ з боку серця, які визначили в чотирьох великих дослідженнях ад'ювантної терапії, були літній вік (> 50 років), низький початковий рівень ФВЛШ (< 55%), знижена ФВЛШ на 10-15 пунктів до або після початку лікування паклітакселом і попереднє або одночасне застосування антигіпертензивних лікарських засобів. У пацієнтів, які отримували трастузумаб після завершення ад'ювантної хіміотерапії, ризик розвитку серцевої дисфункції був асоційований з вищою кумулятивною дозою антрацикліну, що застосовувався до початку лікування трастузумабом, та індексом маси тіла (ІМТ) > 25 кг/м².

Неoad'ювантна-ад'ювантна терапія

Пацієнтам з РРМЗ, яким призначене неoad'ювантне-ад'ювантне лікування, препарат Тразимера слід застосовувати одночасно з антрациклінами тільки якщо пацієнти раніше не отримували курс хіміотерапії, і тільки схеми лікування із використанням низьких доз антрацикліну, тобто при максимальних кумулятивних дозах доксорубіцину 180 мг/м² або епірубіцину 360 мг/м².

Якщо пацієнти отримували одночасно низькі дози антрациклінів і препарат Тразимера як неoad'ювантну терапію, застосовувати додаткову цитотоксичну хіміотерапію після хірургічного втручання не потрібно. В інших ситуаціях рішення про необхідність проведення додаткової цитотоксичної хіміотерапії визначається з урахуванням індивідуальних факторів.

Досвід одночасного застосування трастузумабу з курсом антрацикліну в низьких дозах на даний час обмежується двома дослідженнями (MO16432 і BO22227).

У опорному дослідженні MO16432 трастузумаб вводили одночасно з неoad'ювантною хіміотерапією, яка включала три цикли доксорубіцину (кумулятивна доза 180 мг/м²).

Частота симптоматичної серцевої дисфункції склала 1,7% при схемі із трастузумабом.

У основному клінічному дослідженні BO22227 трастузумаб вводили одночасно з неoad'ювантною хіміотерапією, що містила чотири цикли епірубіцину (кумулятивна доза 300 м /м²); з медіаною спостереження що перевищувала 70 місяців, частота виникнення серцевої недостатності/застійної серцевої недостатності становила 0,3% у групі внутрішньовенного застосування трастузумабу.

Клінічний досвід терапії пацієнтів віком понад 65 років обмежений.

Інфузійні реакції (ІР) та підвищена чутливість

Повідомлялося про серйозні ІР на фоні інфузії трастузумабу, включаючи задишку, артеріальну гіпотензію, дихання зі свистом, гіпертензію, бронхоспазм, суправентрикулярну тахіаритмію, зниження насичення крові киснем, анафілаксію, респіраторний дистрес, кропив'янку та ангіоневротичний набряк (див. розділ 4.8). З метою зниження ризику виникнення цих явищ може застосовуватись попереднє профілактичне лікування. Більшість цих явищ виникає під час або протягом 2,5 годин після початку першої інфузії. У випадку розвитку інфузійної реакції, інфузію слід перервати або сповільнити її швидкість, і спостерігати за станом пацієнта до зникнення всіх спостережуваних симптомів (див. розділ 4.2). Для лікувати цих симптомів можна застосовувати анальгетичні/жарознижувальні засоби, такі як меперидин або парацетамол, або антигістамінний засіб, такий як дифенгідрамін. У більшості пацієнтів спостерігалось зникнення симптомів, після чого продовжували інфузії трастузумабу. Серйозні реакції успішно лікували за допомогою підтримуючої терапії, такої як киснева терапія, застосування бета-агоністів та кортикостероїдів. Рідко такі реакції асоціювалися з потенційно летальними клінічними наслідками.

Ризик розвитку летальних інфузійних реакцій підвищений у пацієнтів із задишкою у спокої, спричиненої ускладненнями прогресуючої злоякісної пухлини та супутніми захворюваннями. Таким чином, таким пацієнтам не слід призначати лікування трастузумабом (див. розділ 4.3).

Повідомлялося також про початкове покращення, за яким спостерігалось клінічне погіршення і уповільнені реакції з швидким клінічним погіршенням. Смертельні випадки виникали у період від декількох годин до одного тижня після інфузії. Рідко у пацієнтів починався розвиток симптомів інфузії і легеневих симптомів більше, ніж через 6 годин після початку інфузії трастузумабу. Пацієнтів слід попередити про можливість такого пізнього початку розвитку симптомів, а також проінструктувати, що їм необхідно зв'язатися зі своїм лікарем у разі виникнення таких симптомів.

Легеневі явища

Тяжкі легеневі явища були зареєстровані на фоні застосування трастузумабу у постмаркетинговий період (див. розділ 4.8). Зрідка ці явища мали летальні наслідки. Крім того, повідомлялося про випадки інтерстиціального захворювання легень, включаючи інфільтрати легень, гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонію, пневмоніт, плевральний випіт, респіраторний дистрес, гострий набряк легень і дихальну недостатність. Фактори ризику інтерстиціального захворювання легень, включають попередню або супутню терапію іншими протипухлинними препаратами, такими як таксани, гемцитабін, вінорелбін та променевою терапією. Ці явища можуть виникати як прояв інфузійних реакцій або мають відстрочений початок розвитку симптомів. У пацієнтів, які відчувають задишку в стані спокою зумовленою ускладненнями прогресуючої злоякісної пухлини та супутніми захворюваннями, існує ризик виникнення легеневих реакцій. Таким чином, цим пацієнтам не слід призначати лікування трастузумабом (див. розділ 4.3). Слід дотримуватися обережності при пневмонії, особливо у пацієнтів, які отримують одночасне лікування із застосуванням таксанів.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Спеціальні дослідження лікарської взаємодії не проводились. Клінічно значущих взаємодій із супутніми лікарськими засобами, що застосовувались в клінічних дослідженнях одночасно з трастузумабом, не спостерігалось.

Вплив трастузумабу на фармакокінетику інших протипухлинних засобів

Дані фармакокінетичних досліджень BO15935 і M77004 за участю жінок з HER2-позитивним МРМ3 говорять про те, що дія паклітакселу і доксорубіцину (та їх основних метаболітів 6- α -гідроксил-паклітакселу, РОН, та доксорубіцинолу, DOL) у присутності трастузумабу (8 мг/кг або 4 мг/кг внутрішньовенної навантажувальної дози, потім по 6 мг/кг 1 раз на 3 тижні або 2 мг/кг внутрішньовенно 1 раз на тиждень, відповідно) залишається незмінною. Однак трастузумаб може підвищувати загальну експозицію метаболіту доксорубіцину (7-дезоксидигідродоксорубіцинону, D7D). Біоактивність D7D і клінічний вплив підвищення рівня цього метаболіту невідомі.

Дані дослідження JP16003, непорівнювального дослідження трастузумабу (4 мг/кг внутрішньовенної навантажувальної дози і 2 мг/кг внутрішньовенної дози щотижня) і доцетакселу (60 мг/м² внутрішньовенно) за участю однієї групи японських жінок з HER2-позитивним МРМ3, свідчать, що одночасне введення трастузумабу не чинило впливу на фармакокінетику однократної дози доцетакселу. Дослідження JP19959 було піддослідженням BO18255 (ToGA), яке проводили за участю японських пацієнтів, чоловіків та жінок, з раком шлунку на пізніх стадіях для вивчення фармакокінетики капецитабіну та цисплатину при застосуванні їх з трастузумабом або без. Результати цього піддослідження свідчать, що експозиція біологічно активних метаболітів (наприклад, 5-фторурацил) капецитабіну не змінювалась при одночасному застосуванні цисплатину або при одночасному застосуванні цисплатину і трастузумабу. Однак, при застосуванні у комбінації з трастузумабом було відзначено вищі концентрації капецитабіну та більш тривалий період його напіввиведення. Отримані дані також свідчать, що фармакокінетика цисплатину не змінювалась при

одночасному застосуванні капецитабіну або одночасному застосуванні капецитабіну з трастузумабом.

Фармакокінетичні дані дослідження H4613g/GO01305 за участю пацієнтів з метастатичним або місцево-розповсюдженим неоперабельним HER2-позитивним раком свідчать, що трастузумаб не впливав на фармакокінетику карбоплатину.

Вплив протипухлинних препаратів на фармакокінетику трастузумабу

При порівнянні симуляційних сироваткових концентрацій трастузумабу після монотерапії трастузумабом (4 мг/кг навантаження потім 2 мг/кг 1 раз на тиждень внутрішньовенно) і спостережуваних концентрацій у сироватці крові японських жінок з HER2-позитивним МРМЗ (дослідження JP16003) жодних доказів фармакокінетичного впливу на фармакокінетику трастузумабу при одночасному введенні доцетакселу виявлено не було.

Порівняння фармакокінетичних даних двох досліджень фази II (BO15935 та M77004) і одного дослідження фази III (H0648g), в яких пацієнти отримували лікування одночасно трастузумабом і паклітакселом, і двох досліджень фази II, в яких трастузумаб вводили як монотерапію (W016229 та MO16982), жінкам з HER2-позитивним МРМЗ, вказує, що індивідуальні та середні концентрації трастузумабу в сироватці відрізнялися в межах того самого дослідження та між дослідженнями, але чіткого ефекту на фармакокінетику трастузумабу при одночасном введенні паклітакселу не спостерігалось. Порівняння фармакокінетичних даних дослідження M77004, в якому жінки з HER2-позитивним МРМЗ отримували лікування одночасно трастузумабом, паклітакселом і доксорубіцином, з фармакокінетичними даними досліджень, в яких трастузумаб вводили в якості монотерапії (H0649g) або в комбінації з антрацикліном плюс циклофосфамідом або паклітакселом (дослідження H0648g), продемонструвало відсутність впливу доксорубіцину та паклітакселу на фармакокінетику трастузумабу.

Дані дослідження фармакокінетики H4613g/GO01305 свідчать, що карбоплатин не впливає на фармакокінетику трастузумабу.

Супутне застосування анастрозолу не чинило впливу на фармакокінетику трастузумабу.

4.6 Фертильність, вагітність і лактація

Жінки дітородного віку

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування препаратом Тразимера і протягом 7 місяців після закінчення лікування (див. розділ 5.2).

Вагітність

Проведені дослідження впливу на репродуктивність у яванських макак при застосуванні доз, що в 25 разів перевищують тижневу підтримуючу дозу 2 мг/кг трастузумабу внутрішньовенно, не виявили жодних доказів порушення фертильності або шкоди для плода. Спостерігалась трансплацентарна передача трастузумабу протягом раннього (20-50 день гестації) і пізнього (120-150 день гестації) періоду розвитку плода. Невідомо, чи може трастузумаб впливати на репродуктивну функцію. Враховуючи, що дослідження репродуктивної функції у тварин не завжди є прогностичними щодо реакції людини, лікування із застосуванням трастузумабу слід уникати під час вагітності за винятком тих випадків, коли потенційна користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

У постмаркетингових дослідженнях у вагітних жінок, які отримували трастузумаб, були зареєстровані випадки порушення розвитку нирок плода та/або їх функції, що супроводжувались олігогідрамніоном, деякі асоціювалися з летальною легеневою гіпоплазією плода. Вагітних жінок слід проінформувати про можливість шкідливого впливу на плід. Якщо вагітна жінка отримує лікування трастузумабом або якщо пацієнтка завагітніла під час лікування трастузумабом, або протягом 7 місяців після застосування останньої дози трастузумабу, показаний ретельний багатопрофільний медичний моніторинг.

Грудне вигодовування

У дослідженні, проведеному на лактуючих яванських макаках, при застосуванні доз, які у 25 разів перевищують щотижневу підтримуючу дозу 2 мг/кг трастузумабу внутрішньовенно, було продемонстровано, що трастузумаб секретується в молоко. Наявність трастузумабу в сироватці крові новонароджених мавп не асоціювалась з будь-яким негативним впливом на їх ріст та розвиток від народження до віку 1 місяць. Невідомо, чи секретується трастузумаб у грудне молоко людини. Оскільки IgG1 людини секретується в грудне молоко людини, а можлива шкідлива дія на дитину невідома, жінкам не слід годувати груддю під час терапії препаратом Тразимера і протягом 7 місяців після введення останньої дози.

Репродуктивна функція

Дані про вплив на репродуктивну функцію відсутні.

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або під час роботи з іншими механізмами

Тразимера не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами (див. розділ 4.8). Пацієнтам, які мають симптоми, пов'язані з інфузією (див. розділ 4.4), слід рекомендувати не сідати за кермо і не працювати з іншими механізмами, поки симптоми остаточно не минуть.

4.8 Небажані явищаРезюме профілю безпеки

До числа найбільш серйозних та/або частих побічних реакцій, що повідомлялися при застосуванні трастузумабу (для внутрішньовенного та підшкірного введення) на сьогоднішній день належать серцева дисфункція, інфузійні реакції, гематотоксичність (зокрема, нейтропенія), інфекції та побічні реакції з боку легень.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

У цьому розділі використовувалися наступні категорії частоти: дуже часті ($\geq 1/10$), часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідкі ($< 1/10000$), частота невідома (частоту неможливо оцінити за наявними даними). В кожній частотній групі побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

У таблиці 1 представлені побічні реакції, які були зареєстровані в опорних клінічних дослідженнях і протягом періоду постмаркетингового нагляду при внутрішньовенному застосуванні трастузумабу окремо або в комбінації з хіміотерапією.

Всі включені терміни засновані на найвищому відсотку, який спостерігали в опорних клінічних дослідженнях. Крім того, періоди, про які повідомлялось протягом постмаркетингових досліджень, включені до таблиці 1.

Таблиця 1. Небажані явища, про які повідомлялося в опорних клінічних дослідженнях (N=8386) і періоду постмаркетингового нагляду при внутрішньовенній монотерапії трастузумабом або в комбінації з хіміотерапією.

Клас системи органів	Побічна реакція	Частота
Інфекції та паразитарні захворювання	Інфекції	Дуже часто
	Назофарингіт	Дуже часто
	Нейтропенічний сепсис	Часто
	Цистит	Часто
	Оперізуючий герпес	Часто
	Грип	Часто

	Синусит	Часто
	Шкірна інфекція	Часто
	Риніт	Часто
	Інфекції верхніх дихальних шляхів	Часто
	Інфекції сечовивідних шляхів	Часто
	Бешиха	Часто
	Запалення сполучної тканини	Часто
	Фарингіт	Часто
	Сепсис	Нечасто
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти і поліпи)	Прогресування злоякісного новоутворення	Частота невідома
	Прогресування новоутворення	Частота невідома
Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи	Фебрильна нейтропенія	Дуже часто
	Анемія	Дуже часто
	Нейтропенія	Дуже часто
	Зниження рівня лейкоцитів/лейкопенія	Дуже часто
	Тромбоцитопенія	Дуже часто
	Гіпопротромбінемія	Частота невідома
	Імунна тромбоцитопенія	Частота невідома
Розлади з боку імунної системи	Гіперчутливість	Часто
	+ Анафілактична реакція	Частота невідома
	+ Анафілактичний шок	Частота невідома
Розлади боку обміну речовин та харчування	Зниження маси тіла/втрата ваги	Дуже часто
	Анорексія	Дуже часто
	Синдром лізису пухлин	Частота невідома
	Гіперкаліємія	Частота невідома
Психічні розлади	Безсоння	Дуже часто
	Тривожність	Часто
	Депресія	Часто
	Патологічне мислення	Часто
Розлади з боку нервової системи	¹ Тремор	Дуже часто
	Запаморочення	Дуже часто
	Головний біль	Дуже часто
	Парестезія	Дуже часто
	Дисгевзія	Дуже часто
	Периферична нейропатія	Часто
	Гіпертонія	Часто
	Сонливість	Часто
	Атаксія	Часто
	Парез	Рідко
	Набряк головного мозку	Частота невідома
Розлади з боку органів зору	Кон'юнктивіт	Дуже часто
	Посилене сльозовиділення	Дуже часто
	Сухість очей	Часто
	Набряк диска зорового нерва	Частота невідома
	Крововилив в сітківку	Частота невідома
Розлади з боку органів слуху і вестибулярного апарату	Глухота	Нечасто

Клас системи органів	Побічна реакція	Частота
Розлади з боку серця	¹ Зниження кров'яного тиску	Дуже часто
	¹ Підвищення кров'яного тиску	Дуже часто
	¹ Нерегулярне серцебиття	Дуже часто
	¹ Пальпітація	Дуже часто
	¹ Тріпотіння предсердь	Дуже часто
	Зниження фракції викиду*	Дуже часто
	+Серцева недостатність (застійна)	Часто
	+ ¹ Суправентрикулярная тахіаритмія	Часто
	Кардіоміопатія	Часто
	Перикардіальний випіт	Нечасто
	Кардіогенний шок	Частота невідома
	Перикардит	Частота невідома
	Брадикардія	Частота невідома
	Ритм галопу	Частота невідома
Розлади з боку судин	Припливи	Дуже часто
	+ ¹ Гіпотензія	Часто
	Вазодилатація	Часто
Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	+ ¹ Дихання зі свистом	Дуже часто
	+Задишка	Дуже часто
	Кашель	Дуже часто
	Носова кровотеча	Дуже часто
	Ринорея	Дуже часто
	+Пневмонія	Часто
	Астма	Часто
	Захворювання легенів	Часто
	+Плевральний випіт	Часто
	Пневмонія	Рідко
	+Легеневий фіброз	Частота невідома
	+Респіраторний дистрес	Частота невідома
	+Дихальна недостатність	Частота невідома
	+Інфільтрація легенів	Частота невідома
	+Гострий набряк легенів	Частота невідома
	+Гострий респіраторний дистрес-синдром	Частота невідома
	+Бронхоспазм	Частота невідома
	+Гіпоксія	Частота невідома
	+Зниження насичення киснем	Частота невідома
	Ларингеальний набряк	Частота невідома
	Ортопное	Частота невідома
	Набряк легенів	Частота невідома
	Інтерстиціальна хвороба легенів	Частота невідома
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Діарея	Дуже часто
	Блювання	Дуже часто
	Нудота	Дуже часто
	¹ Набряк губ	Дуже часто
	Болі в животі	Дуже часто
	Диспепсія	Дуже часто
	Запор	Дуже часто
	Стоматит	Дуже часто
Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Геморой	Часто
	Сухість у роті	Часто
	Гепатоцелюлярні порушення	Часто
	Гепатит	Часто
	Чутливість печінки при пальпації	Часто

	Жовтяниця	Рідко
	Печінкова недостатність	Частота невідома
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Еритема	Дуже часто
	Висипання	Дуже часто
	¹ Набряк обличчя	Дуже часто
	Алопеція	Дуже часто
	Ураження нігтів	Дуже часто
	Синдром долонно-підшовної еритродізестезії	Дуже часто
	Акне	Часто
	Сухість шкіри	Часто
	Екхімоз	Часто
	Гіпергідроз	Часто
	Макулопапульозний висип	Часто
	Свербіж	Часто
	Онїхоклазія	Часто
	Дерматит	Часто
	Кропив'янка	Нечасто
	Ангіоневротичний набряк	Частота невідома
Порушення з боку опорно-рухової системи і сполучної тканини	Артралгія	Дуже часто
	¹ Ригідність 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 в кінцівках	Часто
Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів	Порушення функції нирок	Часто
	Мембранозний гломерулонефрит	Частота невідома
	Гломерулонефropатія	Частота невідома
	Ниркова недостатність	Частота невідома
Вагітність, післяпологовий період і перинатальні умови	Олігогідрамніон	Частота невідома
	Ниркова гіпоплазія	Частота невідома
	Легенева гіпоплазія	Частота невідома
Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Запалення молочних залоз/мастит	Часто
Загальні розлади та реакції в місці введення	Астенія	Дуже часто
	Біль у грудній клітці	Дуже часто
	Озноб	Дуже часто
	Слабкість	Дуже часто
	Грипоподібні симптоми	Дуже часто
	Інфузійні реакції	Дуже часто
	Біль	Дуже часто
	Лихоманка	Дуже часто
	Запалення слизових оболонок	Дуже часто
	Периферичні набряки	Дуже часто
	Нездужання	Часто

	Набряк	Часто
Травми, отруєння та процедурні ускладнення	Крововилив	Часто

⁺ Зазначає побічні реакції, які були зареєстровані у зв'язку зі смертельним результатом.

¹ Зазначає побічні реакції, які, як повідомляється, в значній мірі пов'язані з інфузійними реакціями. Конкретні відсотки для них недоступні.

* Спостерігається при комбінованій терапії після застосування антрациклінів і в комбінації з таксанами

Опис окремих побічних реакцій

Серцева дисфункція

Застійна серцева недостатність (II-IV функціональний клас за класифікацією NYHA) є частою побічною реакцією, пов'язаною із застосуванням трастузумабу, і в деяких випадках може призводити до летального наслідку (див. розділ 4.4). У пацієнтів, які отримували лікування трастузумабом спостерігались ознаки та симптоми серцевої дисфункції, такі як задишка, ортопное, посилення кашлю, набряк легенів, S3-галопа або зниження фракції викиду шлуночків (див. розділ 4.4).

В 3 опорних клінічних дослідженнях ад'ювантної терапії трастузумабом, який призначали в комбінації з хіміотерапією, частота виникнення серцевої дисфункції 3/4 ступеня (особливо симптоматичної застійної серцевої недостатності) була однаковою у пацієнтів, яким призначали тільки хіміотерапію (тобто які не отримували трастузумабу), та у пацієнтів, яким трастузумабу вводили послідовно після таксану (0,3–0,4 %). Цей показник був найвищим серед пацієнтів, яким трастузумабу вводили одночасно з таксаном (2,0 %). У неoad'ювантних умовах досвід одночасного застосування трастузумабу та низьких доз антрацикліну обмежений (див. розділ 4.4).

При введенні трастузумабу після завершення ад'ювантної хіміотерапії серцева недостатність III-IV функціонального класу за класифікацією NYHA спостерігалася у 0,6 % пацієнтів в групі одного року з медіаною подальшого спостереження 12 місяців. У дослідженні BO16348 з медіаною подальшого спостереження 8 років частота виникнення ЗСН тяжкого ступеня (III і IV функціонального класу за класифікацією NYHA) у групі лікування трастузумабом протягом 1 року становила 0,8 %, а частота симптоматичної та безсимптомної дисфункції лівого шлуночка легкого ступеня – 4,6 %.

Оборотність ЗСН тяжкого ступеня (визначається як результат щонайменше двох послідовних значень ФВЛШ $\geq 50\%$ після події) спостерігалася у 71,4% пацієнтів, які отримували трастузумабу. Оборотноість симптоматичної та безсимптомної дисфункції лівого шлуночка легкого ступеня була продемонстрована у 79,5% пацієнтів. Приблизно 17% випадків, пов'язаних із серцевою недостатністю, виникали після завершення лікування трастузумабом.

У опорних дослідженнях застосування трастузумабу внутрішньовенно при метастатичному раку, частота розвитку серцевої недостатності варіювалася від 9% до 12% у поєднанні з паклітакселом у порівнянні з 1% – 4% при лікуванні паклітакселом окремо. При монотерапії трастузумабом показник складав 6% – 9%. Найбільша частота розвитку серцевої недостатності спостерігалася у пацієнтів, які отримували трастузумабу одночасно з антрацикліном/циклофосфамідом (27%), і була значно вищою у порівнянні з застосуванням антрацикліну/циклофосфаміду окремо (7% – 10%). У подальшому дослідженні з проспективним моніторингом серцевої функції частота симптоматичної ЗСН складала 2,2% у пацієнтів, які отримували трастузумабу і доцетаксел, порівняно з 0% у пацієнтів, які отримували тільки доцетаксел. У дослідженнях у більшості пацієнтів (79%), у яких розвинулася серцева недостатність, спостерігалася покращення після проведення стандартного лікування ЗСН.

Інфузійні реакції, алергічно-подібні реакції та підвищена чутливість

З оцінками приблизно у 40% пацієнтів, виникає та чи інша форма інфузійної реакції при застосуванні трастузумабу. Однак, більшість інфузійних реакцій є легкого або середнього ступеню

тяжкості (за оціночною шкалою загальних критеріїв токсичності Національного інституту дослідження раку (NCI-CTC)) та виникають переважно на початку лікування, зокрема під час перших трьох інфузій, при подальшому застосуванні їх частота зменшується. До таких реакцій належать озноб, гарячка, задишка, гіпотензія, дихання зі свистом, бронхоспазм, тахікардія, зниження насичення киснем, дихальний дистрес, висипи, нудота, блювання та головний біль (див. розділ 4.4). Частота виникнення інфузійних реакцій усіх ступенів тяжкості варіювалася між дослідженнями залежно від показань, методики збору даних і того, чи призначався трастузумаб одночасно з хіміотерапією або в якості монотерапії.

Тяжкі анафілактичні реакції, що вимагають негайного додаткового втручання та в деяких випадках бути пов'язаними з летальними наслідками, можуть зазвичай виникати під час першої чи другої інфузії трастузумабу (див. розділ 4.4),

У поодиноких випадках спостерігалися анафілактоїдні реакції.

Гематотоксичність

Фебрильна нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія і нейтропенія спостерігались дуже часто. Частота виникнення гіпопротромбінемії невідома. Ризик розвитку нейтропенії може бути незначно підвищений при призначенні трастузумабу з доцетакселом після антрациклінової терапії.

Легеневі явища

Тяжкі побічні реакції з боку легенів у період лікування трастузумабом пов'язувались з летальним наслідком. Такі реакції включають, але не обмежуються, легеневі інфільтрати, гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонію, пневмоніт, плевральний випіт, респіраторний дистрес, гострий набряк легенів і дихальну недостатність (див. розділ 4.4).

Детальна інформація щодо заходів з мінімізації ризиків, узгодженими з Планом управління ризиками ЄС, представлена в розділі 4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні.

Імуногенність

Під час досліджень неoad'ювантною/ад'ювантною терапії PPM3 (BO22227) з медіаною спостереження 70 місяців розвиток антитіл проти трастузумабу відзначався у 10,1% (30 з 296) пацієнтів, які отримували трастузумаб внутрішньовенно. Нейтралізуючі антитіла проти трастузумабу були виявлені у зразках, взятих після вихідного рівня у 2 з 24 пацієнтів, які отримували трастузумаб внутрішньовенно.

Клінічна значущість цих антитіл невідома. Однак присутність антитіл щодо трастузумабу не мала негативного впливу на фармакокінетику, ефективність (що визначається патологічною повною відповіддю [pCR], виживанням без подій) і безпеку, що визначається виникненням реакцій, пов'язаного з введенням трастузумабу внутрішньовенно.

Наявних даних про імуногенність трастузумабу при раку шлунку немає.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є дуже важливим. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі та ризику застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції за допомогою національної системи звітності, наведеної в Додатку V.

4.9 Передозування

У клінічних дослідженнях випадків передозування препарату не було. Однократні окремі дози трастузумабу більше 10 мг/кг в клінічних дослідженнях не вивчали; підтримуючу дозу 10 мг/кг 1 раз на 3 тижні після навантажувальної дози 8 мг/кг вивчали в клінічних дослідженнях, в яких брали участь пацієнти з метастатичним раком шлунку. Дози до цього рівня добре переносилися.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби, моноклональні антитіла, код АТХ: L01XC03

Тразимера – біосиміляр. Детальна інформація доступна на сайті Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Трастузумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло IgG1 проти рецептора 2 епідермального фактора росту людини (HER2). Гіперекспресія HER2 спостерігається в 20 – 30 % усіх випадків первинного раку молочної залози. Дослідження показників HER2-позитивного при раку шлунку з використанням імуногістохімічного аналізу (ІГХ) та флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) або хромогенної гібридизації *in situ* (CISH) свідчать, що існує широка варіація HER2-позитивності в діапазоні від 6,8% до 34,0% при ІГХ і від 7,1% до 42,6% при FISH. Дослідження за участю пацієнтів з раком молочної залози показали, що у хворих з пухлинною гіперекспресією HER2, тривалість виживання без ознак захворювання менша, ніж у хворих без пухлинної гіперекспресії HER2. Позаклітинний домен рецептора (ECD, p105) виділяється у кровоток і вимірюється в зразках сироватки.

Механізм дії

Трастузумаб з високою спорідненістю і специфічністю зв'язується з субдоменом IV, приєднанню області позаклітинного домену HER2. Зв'язування трастузумабу з HER2 інгібує ліганд-незалежну передачу сигналу HER2 і запобігає протеолітичному розщепленню його позаклітинного домену, механізму активації HER2. Дослідження на тваринах *in vitro* свідчать, що трастузумаб інгібує проліферацію пухлинних клітин людини з гіперекспресією HER2. Додатково, трастузумаб є потужним медіатором антитілозалежної клітинної цитотоксичності (ADCC). Дослідження *in vitro* свідчать, що трастузумаб-опосередкована ADCC переважно впливає на ракові клітини з гіперекспресією HER2, в порівнянні з раковими клітинами, які не характеризуються гіперекспресією HER2.

Виявлення гіперекспресії HER2 або ампліфікації гена HER2

Виявлення гіперекспресії HER2 або ампліфікації гена HER2 при раку молочної залози

Трастузумаб слід застосовувати тільки пацієнтам з пухлинною гіперекспресією HER2 або ампліфікацією гена HER2, що визначено точним і валідованим аналізом. Гіперекспресію HER2 слід виявляти за допомогою імуногістохімічного аналізу (ІГХ) фіксованих пухлинних блоків (див. розділ 4.4). Ампліфікацію гена HER2 слід виявляти за допомогою флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) або хромогенної гібридизації *in situ* (CISH) фіксованих пухлинних блоків. Пацієнтам призначається лікування препаратом Тразимера, якщо у них спостерігається виражена гіперекспресія HER2, з рівнем експресії 3+ за результатами ІГХ-аналізу або позитивним результатом FISH або CISH.

Для забезпечення точних і відтворюваних результатів тестування слід проводити у спеціалізованій лабораторії, яка може забезпечити валідацію процедур тестування.

Рекомендована система підрахунку балів для оцінки моделей забарвлення ІГХ наведена в таблиці 2:

Таблиця 2 Рекомендована система підрахунку балів для оцінки моделей забарвлення ІГХ при раку молочної залози

Оцінка	Модель забарвлення	Оцінка гіперекспресії HER2
0	Спостерігається відсутність забарвлення або забарвлення мембрани у <10% клітин пухлини	Негативний результат
1+	Слабке/ледь помітне забарвлення мембрани виявлено в >10% клітин пухлини. Забарвлені тільки частини мембрани клітин.	Негативний результат
2+	Слабке або помірне повне забарвлення мембрани виявлено в >10% клітин пухлини.	Двозначний результат
3+	Значне повне забарвлення мембрани виявлено в >10% клітин пухлини.	Позитивний результат

В цілому, результат FISH вважається позитивним, якщо відношення числа копій гена HER2 на клітину пухлини до числа копій хромосоми 17 більше або дорівнює 2, або якщо на клітину пухлини більше 4 копій гена HER2, якщо контроль хромосоми 17 не використовується.

В цілому, результат CISH вважається позитивним, якщо на ядро в більш ніж 50% клітин пухлини є більше 5 копій гена HER2.

Для отримання повних інструкцій з проведення аналізу та інтерпретації результатів, будь ласка, див. інструкції до валідованих приборів для проведення аналізу FISH та CISH. Також можуть застосовуватися офіційні рекомендації з тестування HER2.

Для будь-якого іншого методу, який може бути використаний для оцінки експресії HER2 білка або гена, тестування повинно виконуватися тільки лабораторіями, які забезпечують адекватну сучасну якість валідованих методів. Такі методи повинні бути досить чіткими і точними для того, щоб продемонструвати гіперекспресію HER2, і здатними розрізняти помірну (що відповідає 2+) і сильну (що відповідає 3+) гіперекспресію HER2.

Виявлення гіперекспресії HER2 або ампліфікації гена HER2 при раку шлунку

Для виявлення гіперекспресії HER2 або ампліфікації гена HER2 слід використовувати точний і валідований аналіз. ІГХ рекомендується проводити як перший метод тестування, а у випадках, коли також вимагається статус ампліфікації гена HER2, необхідно застосовувати або підсилену сріблом гібридизацію *in situ* (SISH), або метод FISH. Однак метод SISH рекомендується для паралельної оцінки гістології та морфології пухлини. Для забезпечення валідації процедур тестування та отримання точних і відтворюваних результатів, тестування HER2 слід проводити в лабораторії з відповідним підготовленим персоналом. Повні інструкції з проведення аналізу та інтерпретації результатів слід дивитися у інформаційній брошурі про продукт до аналізаторів HER2 що використовуються.

У дослідженні ToGA (BO18255) пацієнти з рівнем експресії пухлин 3+ за результатами ІГХ-аналізу або позитивним результатом FISH, були визначені як HER2 позитивні і, таким чином, включені в дослідження. Ґрунтуючись на результатах клінічних досліджень, позитивні ефекти були обмежені у пацієнтів з найвищим рівнем гіперекспресії білка HER2, що визначається рівнем експресії пухлин 3+ або 2+ за результатами ІГХ-аналізу і позитивним результатом FISH.

У дослідженні порівняння методів (дослідження D008548) високий ступінь конкордантності (>95%) спостерігався між методами SISH та FISH щодо виявлення ампліфікації гена HER2 у хворих на рак шлунку.

Гіперекспресію HER2 слід виявити за допомогою ІГХ-аналізу фіксованих пухлинних блоків; ампліфікацію гена HER2 виявляють з допомогою гібридизації *in situ* з використанням SISH або FISH на фіксованих пухлинних блоках.

Рекомендована система підрахунку балів для оцінки моделей забарвлення ІГХ наведена в таблиці 3:

Таблиця 3 Рекомендована система підрахунку балів для оцінки моделей забарвлення ІГХ при раку шлунку

Оцінка	Хірургічний зразок - модель забарвлення	Зразок біопсії - модель забарвлення	Оцінка гіперекспресії HER2
0	Відсутність реактивності або мембранна реактивність у <10% клітинах пухлини	Відсутність реактивності або мембранна реактивність в жодній з клітин пухлини	Негативний результат
1+	Слабка/ледь помітна мембранна реактивність у $\geq 10\%$ клітин пухлини; клітини реактивні тільки в частині їх мембрани	Кластер клітин пухлини зі слабкою/ледь помітною мембранною реактивністю незалежно від процентного вмісту забарвлених клітин пухлини	Негативний результат
2+	Слабка або помірна повна, базолатеральна або латеральна мембранна реактивність у $\geq 10\%$ клітин пухлини	Кластер клітин пухлини зі слабкою або помірною повною, базолатеральною або латеральною мембранною реактивністю незалежно від процентного вмісту забарвлених клітин пухлини	Двозначний результат
3+	Значна повна, базолатеральна або латеральна мембранна реактивність у $\geq 10\%$ клітин пухлини	Кластер клітин пухлини зі значною повною, базолатеральною або латеральною мембранною реактивністю незалежно від процентного вмісту забарвлених клітин пухлини	Позитивний результат

В цілому, результат SISH або FISH вважається позитивним, якщо відношення числа копій гена HER2 на клітину пухлини до числа копій хромосоми 17 більше або дорівнює 2.

Клінічна ефективність і безпека

Метастатичний рак молочної залози

У клінічних дослідженнях трастузумаб застосовували в якості монотерапії пацієнтам з МРМЗ з пухлиною з гіперекспресією HER2 і однією або кількома неуспішними схемами хіміотерапії метастатичного захворювання (тільки трастузумаб).

Для лікування пацієнтів, які не отримували хіміотерапію трастузумаб також застосовували у комбінації з паклітакселом або доцетакселом. Пацієнтам, які раніше отримували ад'ювантну хіміотерапію на основі антрацикліну, застосовували паклітаксел (175 мг/м², який вводили у вигляді інфузії протягом 3 годин) з трастузумабом або без нього. В опорному дослідженні доцетакселу (100 мг/м², який вводили у вигляді інфузії протягом 1 години) з трастузумабом або без нього 60% пацієнтів одержували попередню антрациклінову ад'ювантну хіміотерапію. Пацієнти отримували трастузумаб до прогресування захворювання.

Ефективність трастузумабу в комбінації з паклітакселом у лікуванні пацієнтів, які не отримували раніше ад'ювантну хіміотерапію на основі антрацикліну, не вивчалася. Однак трастузумаб у поєднанні з доцетакселом був ефективний у лікуванні пацієнтів незалежно від того, чи отримували вони раніше ад'ювантну хіміотерапію на основі антрацикліну.

У тест-методі гіперекспресії HER2, який застосовували для визначення придатності пацієнтів опорних досліджень до монотерапії трастузумабом і комбінації трастузумабу та паклітакселу використовували імуногістохімічне HER2 забарвлення фіксованого матеріалу пухлин молочної залози з використанням мишачих моноклональних антитіл CB11 та 4D5. Ці тканини фіксували у формаліні або у фіксуючій суміші Буена. Для дослідницького аналізу у клінічному випробуванні,

яке проводили у центральній лабораторії, використовували шкалу від 0 до 3+. У дослідження були включені пацієнти, класифіковані щодо забарвлення як 2+ або 3+, та виключені, із забарвленням 0 або 1+. Більш ніж у 70% включених пацієнтів спостерігалася гіперекспресія 3+. Отримані дані свідчать, що позитивний ефект лікування був вище у пацієнтів з більш високим рівнем гіперекспресії HER2 (3+).

Основним методом, який використовували для визначення позитивності HER2 в опорному дослідженні застосування доцетакселу з трастузумабом або без нього, був імуногістохімічний аналіз. Меншість пацієнтів було протестовано з використанням флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH). У цьому дослідженні 87% з включених пацієнтів мали захворювання з рівнем експресії пухлин 3+ за результатами ІГХ-аналізу (ІГХ 3+) і 95% з включених пацієнтів мали захворювання яке було з рівнем експресії пухлин ІГХ 3+ та/або FISH-позитивним.

Тижнева схема дозування при метастатичному раку молочної залози

Результати досліджень ефективності монотерапії та комбінованої терапії представлені у таблиці 4:

Таблиця 4 Результати досліджень ефективності монотерапії та комбінованої терапії

Показник	Монотерапія	Комбінована терапія			
	Трастузумаб ¹ N=172	Трастузумаб плюс паклітаксел ² N=68	Паклітаксел ² N=77	Трастузумаб плюс доцетаксел ³ N=92	Доцетаксел ³ N=94
Частота відповідей (95% ДІ)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Медіана тривалості відповіді (місяців) (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 (місяців) (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 виживання (місяців) (95% ДІ)	16,4 (12,3-н/в)	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 захворювання; "н/в" означає, що значення не може бути визначеним або ще не є досягнутим. ДІ – довірчий інтервал.

1. Дослідження N0649g: Підмножина пацієнтів ІГХ 3+
2. Дослідження N0648g: Підмножина пацієнтів ІГХ 3+
3. Дослідження M77001: Повний набір аналізів (всі пацієнти, які мали отримували лікування), результати через 24 місяці

Комбінована терапія трастузумабом і анастрозолом

Трастузумаб в комбінації з анастрозолом вивчали в якості першої лінії лікування МРМЗ у пацієнтів в період постменопаузи з гіперекспресією HER2 і позитивних щодо гормональних рецепторів (тобто естрогенових рецепторів (ЕР) та/або прогестеронових рецепторів (ПР)). Період виживання без прогресування збільшився в два рази у групі трастузумабу плюс анастрозол у порівнянні з анастрозолом (4,8 міс у порівнянні з 2,4 міс). Щодо інших параметрів, покращення, які спостерігалися при застосуванні комбінації препаратів, включали загальну відповідь (16,5% у порівнянні з 6,7%); рівень клінічних переваг (42,7% у порівнянні з 27,9%); час до прогресування (4,8 міс у порівнянні з 2,4 міс). Щодо часу до відповіді і тривалості відповіді, ніякої різниці між групами зафіксувати не вдалося. Медіана загального виживання була збільшена на 4,6 місяці для пацієнтів у групі комбінованої терапії. Різниця не була статистично значущою, однак більше половини пацієнтів, які отримували тільки анастрозол після прогресування захворювання, переходили на схему лікування трастузумабом,

Тритижнева схема дозування при метастатичному раку молочної залози

Результати досліджень ефективності некомбінованої монотерапії та комбінованої терапії представлені у таблиці 5:

Таблиця 5 Результати досліджень ефективності некомбінованої монотерапії та комбінованої терапії

Показник	Монотерапія		Комбінована терапія	
	Трастузумаб ¹ N=105	Трастузумаб ² N=72	Трастузумаб плюс паклітаксел ³ N=32	Трастузумаб плюс доцетаксел ⁴ N=110
Частота відповідей (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 (місяців) (95% ДІ)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-н/в)	13,6 (11-16)
Медіана виживання (місяців) (95% ДІ)	н/в	н/в	н/в	47,3 (32-н/в)

ЧДП= час до прогресування захворювання; "н/в" означає, що значення не може бути визначеним або ще не є досягнутим. ДІ – довірчий інтервал.

1. Дослідження WO16229: навантажувальна доза 8 мг/кг, потім 6 мг/кг, 3-тижнева схема
2. Дослідження MO16982: навантажувальна доза 6 мг/кг щотижня x 3, потім 6 мг/кг, 3-тижнева схема
3. Дослідження VO15935
4. Дослідження MO16419

Ділянки прогресування

Частота прогресування захворювання в печінці була значно нижчою у пацієнтів, які отримували комбінацію трастузумабу і паклітакселу, у порівнянні з терапією одним тільки паклітакселом (21,8% у порівнянні з 45,7%; $p=0,004$). Більшість пацієнтів, які отримували лікування трастузумабом і паклітакселом, мали покращення з боку центральної нервової системи, у порівнянні з пацієнтами, які отримували лікування тільки паклітакселом (12,6% у порівнянні з 6,5%; $p=0,377$).

Рак молочної залози на ранніх стадіях (ад'ювантна терапія)

Рак молочної залози на ранніх стадіях визначається як неметастатична первинна інвазивна карцинома молочної залози.

В умовах призначеного ад'ювантного лікування трастузумаб досліджували в 4 великих багатоцентрових рандомізованих дослідженнях.

- Дослідження VO16348 проводили для порівняння одно - і дворічного періоду лікування трастузумабом із застосуванням тритижневої схеми у порівнянні зі спостереженням за пацієнтами з HER2 позитивним PPM3 після операції, встановленої хіміотерапії і променевої терапії (якщо застосовується). Крім того, проведено порівняння двох років лікування трастузумабом з одним роком лікування трастузумабом. Пацієнтам, які були розподілені у групу трастузумабу, була призначена початкова навантажувальна доза 8 мг/кг з подальшим введенням 6 мг/кг кожні три тижні протягом одного або двох років.
- Дослідження NSABP B-31 та NCCTG N9831, які включають спільний аналіз, були розроблені для вивчення клінічної користі поєднання лікування трастузумабом з паклітакселом після хіміотерапії доксорубіцином і циклофосфамідом (АС), крім того, у дослідженні NCCTG N9831 також вивчали додавання трастузумабу послідовно до хіміотерапії АС→Р (паклітаксел) пацієнтам після операції з HER2-позитивним PPM3.
- Дослідження BCIRG 006 було розроблено для вивчення поєднання трастузумабу з доцетакселом після хіміотерапії доксорубіцином і циклофосфамідом (АС) або в комбінації з доцетакселом і карбоплатином при лікуванні пацієнтів з HER2-позитивним PPM3 після операції.

В дослідженні HERA рак молочної залози на ранніх стадіях був обмежений операбельною, первинною, інвазивною аденокарциномою молочної залози, з позитивними пахвовими вузлами або негативними пахвовими вузлами, якщо пухлина не менше 1 см в діаметрі.

У спільному аналізі досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831, PPM3 обмежувався жінками з операбельним раком молочної залози з високим ризиком, який визначається як HER2-позитивний, і позитивними пахвовими лімфовузлами або HER2 позитивними і негативними лімфатичними вузлами з ознаками підвищеного ризику (розмір пухлини > 1 см і негативні щодо ER або розмір пухлини >2 см, незалежно від гормонального статусу).

У дослідженні BCIRG 006 PPM3 визначали як HER2-позитивний щодо лімфатичного вузла або з високим ризиком негативний щодо лімфатичного вузла у пацієнтів без ураження лімфатичного вузла (pN0) і, принаймні 1 з таких чинників: розмір пухлини більше 2 см, негативна до рецепторів естрогену і прогестерону, гістологічна та/або ядерна ступінь 2-3 або вік <35 років).

Результати ефективності дослідження BO16348 з медіанами спостереження 12 місяців* і 8 років** представлені в таблиці 6:

Таблиця 6 Результати ефективності дослідження BO16348

Показник	Медіана спостереження 12 місяців*		Медіана спостереження 8 років**	
	Спостереження N=1693	Трастузумаб 1 рік N= 1693	Спостереження N= 1697***	Трастузумаб 1 рік N= 1702***
Вживання без ознак захворювання				
- Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось явище	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Кількість пацієнтів, у яких не спостерігалось явище	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
P-значення в порівнянні зі спостереженням	< 0,0001		< 0,0001	
Відношення ризиків порівняно зі спостереженням	0,54		0,76	
Безрецидивне виживання				
- Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось явище	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Кількість пацієнтів, у яких не спостерігалось явище	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	
Вживання без ознак метастазування				
- Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось явище	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- Кількість пацієнтів, у яких не спостерігалось явище	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	
Загальний рівень виживання (смерть)				
- Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось явище	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Кількість пацієнтів, у яких не спостерігалось явище	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
--	------	------

*Со-первинна кінцева точка оцінки ефективності виживання без ознак захворювання 1 року у порівнянні із спостереженням, що відповідає попередньо встановленій статистичній межі

**Остаточний аналіз (включаючи перехід 52% пацієнтів з групи спостереження в групу лікування трастузумабом)

***Спостерігається певна невідповідність в загальному обсязі вибірки через невелику кількість пацієнтів, рандомізованих після дати завершення збору даних для проведення аналізу подальшого спостереження з медіаною 12 місяців.

Результати проміжного аналізу ефективності перетнули задану протоколом статистичну межу для порівняння 1-річного застосування трастузумабу зі спостереженням. Результати, після медіани спостереження 12 місяців продемонстрували відношення ризиків (ВР) виживання без ознак захворювання (ВБОЗ) склало 0,54 (95% ДІ 0,44, 0,67), що трансформується в абсолютну перевагу з точки зору показників 2-річного виживання без ознак захворювання: 7,6 відсоткових пункти (85,8% у порівнянні з 78,2%) на користь трастузумабу.

Остаточний аналіз був проведений з медіаною подальшого спостереження 8 років, який продемонстрував, що 1 рік лікування трастузумабом знижував ризик на 24% у порівнянні з тільки спостереженням (ВР=0,76, 95% ДІ 0,67, 0,86). Це демонструє абсолютну перевагу з точки зору показників 8-річного виживання без ознак захворювання: 6,4 процентних пункти на користь 1-річного лікування трастузумабом.

Остаточний аналіз продовження лікування трастузумабом протягом двох років не продемонстрував додаткової переваги у порівнянні з лікуванням протягом 1 року (відношення ризиків виживання без ознак захворювання у популяції пацієнтів, які отримували лікування 2 роки проти 1 року = 0,99 (95% ДІ: 0,87, 1,13), р-значення = 0,90 і відношення ризиків загальний рівень виживання=0,98 (0,83, 1,15); р-значення= 0,78). Частота безсимптомної серцевої недостатності збільшилась у 2-річній групі лікування (8,1% у порівнянні з 4,6% в 1-річній групі лікування). У більшості пацієнтів проявилось хоча б одне небажане явище рангу 3 або 4 в 2-річній групі лікування (20,4%) у порівнянні з 1-річною групою лікування (16,3%).

У дослідженнях NSABP B-31 та NCCTG N9831 трастузумаб вводили в комбінації з паклітакселом після хіміотерапії доксорубіцином і циклофосфамідом (АС).

Доксорубіцин та циклофосфамід вводили одночасно наступним чином:

- внутрішньовенне струминеве введення доксорубіцину у дозі 60 мг/м² кожні 3 тижні протягом 4 циклів.

- внутрішньовенне введення циклофосфаміду у дозі 600 мг/м² протягом 30 хвилин кожні 3 тижні протягом 4 циклів.

Паклітаксел у комбінації з трастузумабом вводили наступним чином:

- внутрішньовенне введення паклітакселу у дозі 80 мг/м² у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії щотижня протягом 12 тижнів.

або

- внутрішньовенне введення паклітакселу у дозі 175 мг/м² у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні протягом 4 циклів (1 день кожного циклу).

Результати спільного аналізу ефективності досліджень NSABP B-31 та NCCTG 9831 на момент остаточного аналізу виживання без ознак захворювання* узагальнені в таблиці 7. Медіана подальшого спостереження склала 1,8 роки для пацієнтів у групі застосування доксорубіцину і циклофосфаміду з подальшим застосуванням паклітакселу (АС→Р) та 2,0 роки для пацієнтів у групі

доксорубіцину і циклофосфаміду з подальшим застосуванням паклітакселу і трастузумабу (АС→РН).

Таблиця 7 Резюме результатів ефективності спільного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831 на момент остаточного аналізу виживання без ознак захворювання*

Показник	АС→Р (n=1679)	АС→РН (n=1672)	Відношення ризиків порівняно з АС→Р (95% ДІ) р-значення
Вживання без ознак захворювання Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось явище (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001
Системний рецидив Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось явище	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p<0,0001
Смерть (загальний рівень виживання): Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось явище	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p=0,014**

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

*З медіаною подальшого спостереження 1,8 років для пацієнтів у групі АС→Р та 2,0 роки для пацієнтів у групі АС→РН

**р-значення для загального рівня виживання не перетинало задану статистичну межу для порівняння АС→РН та АС→Р

Для первинної кінцевої точки, виживання без ознак захворювання, додавання трастузумабу до хіміотерапії паклітакселом призвело до зниження ризику рецидиву захворювання на 52%. Відношення ризиків трансформується в абсолютну перевагу з точки зору показників 3-річного виживання без ознак захворювання: 11,8 відсоткових пункти (87,2% у порівнянні з 75,4%) на користь групи АС→РН (трастузумаб).

Під час оновлення даних з безпеки з медіаною спостереження 3,5-3,8 років аналізу виживання без ознак захворювання підтверджує перевагу, продемонстровану в остаточному аналізі на виживання без ознак захворювання. 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 смертності на 37%.

Попередньо запланований остаточний аналіз загального рівня виживання зі спільного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831 був виконаний, коли відбулося 707 смертей (медіана спостереження 8,3 роки в групі АС→РН). Лікування АС→РН призвело до статистично значущого покращення загального рівня виживання порівняно з АС→Р (стратифіковане відношення ризиків=0,64; 95% ДІ [0,55, 0,74]; лог-рангове р-значення < 0,0001). Через 8 років показник виживання склав 86,9% в групі АС→РН та 79,4% в групі АС→Р, абсолютна перевага 7,4% (95% ДІ 4,9%, 10,0%).

Остаточні результати загального рівня виживання за результатами спільного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831 узагальнені в таблиці 8 нижче:

Таблиця 8 Остаточний аналіз загального рівня виживання за результатами спільного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831

Показник	АС→Р (N=2032)	АС→РН (N=2031)	р-значення порівнянні АС→Р	Відношення ризиків порівняно з АС→Р (95% ДІ)
Смерть (загальний рівень виживання): Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось явище (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

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

Аналіз виживання без ознак захворювання (ВБОЗ) також проводили при остаточному аналізі загального рівня виживання зі спільного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831. Оновлені результати аналізу ВБОЗ (стратифіковане відношення ризиків = 0,61; 95% ДІ [0,54, 0,69]) продемонстрували аналогічну перевагу ВБОЗ порівняно з остаточним первинним аналізом ВБОЗ, незважаючи на те, що 24,8% пацієнтів у групі АС→Р перейшли на лікування трастузумабом. Через 8 років показник виживання без ознак захворювання склав 77,2% (95% ДІ: 75,4, 79,1) у групі АС→РН, абсолютна перевага 11,8% у порівнянні з групою АС→Р.

У дослідженні BCIRG 006 трастузумаб вводили в комбінації з доцетакселом (D), після хіміотерапії АС (АС→DH), або в комбінації з доцетакселом і карбоплатином (DCarbH).

Доцетаксел вводили наступним чином:

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

або

- внутрішньовенне введення доцетакселу - 75 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 1 години кожні 3 тижні протягом 6 циклів (2 день першого циклу, потім 1 день кожного наступного циклу)

після чого:

- карбоплатин - при цільовій AUC = 6 мг/мл/хв вводили у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30-60 хвилин, повторювали кожні 3 тижні, в цілому шість циклів

Трастузумаб вводили щотижня з хіміотерапією і 1 раз на 3 тижні протягом загального періоду 52 тижні.

Результати ефективності дослідження BCIRG 006 узагальнені в таблицях 9 та 10. Медіана подальшого спостереження склала 2,9 роки в групі АС→D та 3,0 роки в кожній з груп АС→DH та DCarbH.

Таблиця 9 Огляд аналізу ефективності дослідження BCIRG 006 АС→D у порівнянні з АС→DH

Показник	АС→D (n=1073)	АС→DH (n=1074)	Відношення ризиків порівняно з АС→D (95% ДІ) р-значення
Виживання без ознак захворювання Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось явище	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001
Системний рецидив Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось явище	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p<0,0001
Смерть (загальний рівень виживання)	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p=0,0024

Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось явище			
--	--	--	--

AC→D = доксорубіцин плюс циклофосфамід, з наступним застосуванням доцетакселу; AC→DH = доксорубіцин плюс циклофосфамід, з наступним застосуванням доцетакселу плюс трастузумаб; ДІ = довірчий інтервал

Таблиця 10 Огляд аналізу ефективності дослідження BCIRG 006 AC→D в порівнянні з DCarbH

Показник	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Відношення ризиків порівняно з AC→D (95% ДІ)
Виживання без ознак захворювання	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось явище			
Системний рецидив	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p=0,0008
Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось явище			
Смерть (явище ЗВ)	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p=0,0182
Число пацієнтів, у яких спостерігалось явище			

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

У дослідженні BCIRG 006 для первинної кінцевої точки, ВБОЗ, відношення ризиків трансформується в абсолютну перевагу з точки зору показників 3-річного виживання без ознак захворювання: 5,8 відсоткових пункти (86,7% у порівнянні з 80,9%) на користь групи AC→DH (трастузумаб) і 4,6 відсоткових пункти (85,5% у порівнянні з 80,9%) на користь групи DCarbH (трастузумаб) у порівнянні з AC→D.

У дослідженні BCIRG 006 213 пацієнтів із загальної кількості 1075 пацієнтів в групі DCarbH, 221 пацієнт із загальної кількості 1074 пацієнти групи AC→DH (AC→TH) і 217 пацієнтів із загальної кількості 1073 пацієнтів групи AC→D (AC→T) мали показники оцінки загального стану пацієнта за шкалою Карновського ≤ 90 (або 80 або 90). Не було визначено переваг ВБОЗ в цій підгрупі пацієнтів (відношення ризиків =1,16, 95% ДІ [0,73, 1,83] для DCarbH у порівнянні з AC→D (AC→T); відношення ризиків 0,97, 95% ДІ [0,60, 1,55] для AC→DH (AC→TH) у порівнянні з AC→D).

Крім того, був проведений апостеріорний дослідницький аналіз наборів даних зі спільного аналізу клінічних досліджень NSABP B-31/NCCTG N9831* та BCIRG006, що поєднує явища ВБОЗ і симптоматичні серцеві явища, які представлені в таблиці 11:

Таблиця 11 Апостеріорний дослідницький аналіз результатів спільного аналізу клінічних досліджень NSABP B-31/NCCTG N9831* та BCIRG006, що поєднує явища ВБОЗ і симптоматичні серцеві явища

	АС→РН (у порівнянні з АС→Р) (NSABP B-31 та NCCTG N9831)*	АС→ДН (у порівнянні з АС→D) (BCIRG 006)	DCarbH (у порівнянні з АС→D) (BCIRG 006)
Первинний аналіз ефективності Відношення ризиків ВБОЗ (95% ДІ) р-значення	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
Аналіз ефективності довгострокового періоду спостереження** Відношення ризиків ВБОЗ (95% ДІ) р-значення	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
Апостеріорний дослідницький аналіз з явищами ВБОЗ і симптоматичними серцевими явищами Довгостроковий період 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: циклофосамід; P: паклітаксел; D: доцетаксел; Carb: карбоплатин; H: трастузумаб ДІ = довірчий інтервал

*На момент остаточного аналізу ВБОЗ. Медіана подальшого спостереження склала 1,8 років для пацієнтів у групі АС→Р та 2,0 роки для пацієнтів у групі АС→РН

**Медіана подальшого спостереження для спільного аналізу клінічних досліджень склала 8,3 роки (діапазон: від 0,1 до 12,1) для групи АС→РН і 7,9 років (діапазон: від 0,0 до 12,2) для групи АС→Р; Медіана подальшого спостереження для дослідження BCIRG 006 склала 10,3 років у обох групах АС→D (діапазон: від 0,0 до 12,6) та DCarbH (діапазон: від 0,0 до 13,1) і склав 10,4 років (діапазон: від 0,0 до 12,7) в групі АС→ДН

Рак молочної залози на ранніх стадіях (неoad'ювантна-ад'ювантна хіміотерапія)

Наразі немає результатів, щодо порівняння ефективності трастузумабу, що вводиться з ад'ювантною хіміотерапією, з ефективністю при неoad'ювантній/ад'ювантній хіміотерапії.

В умовах неoad'ювантної/ад'ювантної терапії було розроблено багатоцентрове рандомізоване дослідження MO16432 для вивчення клінічної ефективності одночасного застосування трастузумабу з неoad'ювантною хіміотерапією, що включає як антрациклін, так і таксан, з подальшим ад'ювантним трастузумабом, з періодом загальної тривалості лікування до 1 року. У дослідження були включені пацієнти з вперше виявленим місцево-розповсюдженим (III стадія) або запальним РРМЗ. Пацієнти з HER2+ 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 подальшою підтримуючою дозою 6 мг/кг кожні 3 тижні) вводили одночасно з 10 циклами неoad'ювантної хіміотерапії наступним чином:

- доксорубіцин 60мг/м² та паклітаксел 150 мг/м² вводили 1 раз на 3 тижні протягом 3 циклів,

після чого

- паклітаксел 175 мг/м² вводили 1 раз на 3 тижні протягом 4 циклів,

після чого

- Циклофосфамід, метотрексат і 5-фторурацил (CMF) на 1-й і 8-й день кожні 4 тижні протягом 3 циклів

після проведення операції з наступними

- додатковими циклами ад'ювантного трастузумабу (для завершення 1 року лікування)

Результати ефективності дослідження MO16432 узагальнені в таблиці 12. Медіана подальшого спостереження в групі трастузумабу склала 3,8 років.

Таблиця 12 Результати ефективності дослідження MO16432

Показник	Хіміотерапія + Трастузумаб (n=115)	Тільки хіміотерапія (n=116)	
Виживання без ознак захворювання	46	59	Відношення ризиків (95% ДІ) 0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось явище			
Загальна повна патологічна відповідь* (95% ДІ)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	p=0,0014
Загальний рівень виживання			Відношення ризиків (95% ДІ)
Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось явище	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

*визначається як відсутність інвазивного раку як в молочній залозі, так і в пахвових вузлах

Абсолютну перевагу в 13 відсоткових пунктів на користь групи трастузумабу оцінювали з точки зору рівня виживання без ознак захворювання протягом 3 років (65% у порівнянні з 52%).

Метастатичний рак шлунку

Трастузумаб досліджували в одному відкритому рандомізованому дослідженні III фази ToGA (BO18255) в комбінації з хіміотерапією у порівнянні з однією лише хіміотерапією.

Хіміотерапію проводили наступним чином:

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

Будь-який з них вводили з:

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

Результати ефективності дослідження BO18225 узагальнені в таблиці 13.

Таблиця 13 Результати ефективності дослідження BO18225

Показник	FP N = 290	FP+H N = 294	BP (95% ДІ)	p-значення
Загальний рівень виживання, медіана місяців	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Вживання без прогресування захворювання, 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
Загальна частота відповідей,%	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

У дослідження були включені пацієнти, які раніше не отримували лікування щодо HER2-позитивної неоперабельної місцево-розповсюдженої або рецидивуючої та/або метастатичної аденокарциноми шлунку або гастроєзофагеального переходу, яка не піддається радикальному лікуванню. Первинною кінцевою точкою був загальний рівень виживання, який визначався як час від моменту рандомізації до дати смерті з будь-якої причини. На момент проведення аналізу померло 349 рандомізованих пацієнтів, із яких 182 пацієнта (62,8%) з групи контролю і 167 пацієнтів (56,8%) з групи лікування. Більшість випадків смерті були пов'язані з подіями, пов'язаними з основним раковим захворюванням.

Апостеріорний аналіз підгруп показує, що позитивні ефекти лікування обмежуються специфічними пухлинами з більш високими рівнями білка HER2 (ІГХ 2+/FISH+ або ІГХ 3+). Медіана загального рівня виживання для групи з гіперекспресією HER2 склала 11,8 міс у порівнянні з 16 міс, BP 0,65 (95% ДІ 0,51-0,83), а медіана рівня виживання без прогресування захворювання склала 5,5 міс у порівнянні 7,6 міс, BP 0,64 (95% ДІ 0,51-0,79) при застосуванні схеми фторпіримідин/цисплатин (FP) у порівнянні зі схемою фторпіримідин/цисплатин + трастузумаб (FP + H), відповідно. Щодо загального рівня виживання, показник BP склав 0,75 (95% ДІ 0,51-1,11) в групі ІГХ 2+/FISH+, і BP 0,58 (95% ДІ 0,41-0,81) в групі ІГХ 3+/FISH+.

У дослідному аналізі підгруп, виконаному в дослідженні TOGA (BO18255), не було явної переваги щодо загального рівня виживання при додаванні трастузумабу пацієнтам з загальним станом онкологічних хворих за шкалою ECOG 2 на початковому рівні (BP 0,96 (95% ДІ 0,51-1,79)), невимірюваним [BP 1,78 (95% ДІ 0,87-3,66)] та місцево-розповсюдженим захворюванням (BP 1,20 (95% ДІ 0,29-4,97)).

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency) відмовилося від зобов'язання представити результати досліджень трастузумабу в усіх підмножинах пацієнтів дитячого віку щодо раку молочної залози і раку шлунку (див. розділ 4.2 для отримання інформації про застосування препарату у дітей).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетику трастузумабу оцінювали у ході фармакокінетичного популяційного аналізу моделі з використанням об'єднаних даних 1582 пацієнтів, включаючи пацієнтів з HER2-позитивним МРМ3, РРМ3, метастатичним раком шлунку (МРШ) або іншими типами пухлин, і здорових добровольців, які отримували трастузумаб внутрішньовенно у 18 дослідженнях фази I, II і III. Профіль «концентрація-час» трастузумабу описували за допомогою двокамерної моделі з

паралельним лінійним і нелінійним виведенням із центральної камери. Через нелінійний характер виведення загальний кліренс збільшувався зі зменшенням концентрації. Таким чином, постійне значення періоду напіввиведення ($t_{1/2}$) трастузумабу визначити неможливо. Значення $t_{1/2}$ зменшується зі зменшенням концентрації в межах інтервалу дозування (див. таблицю 16). Пацієнти з МРМЗ та РРМЗ мали аналогічні фармакокінетичні параметри (наприклад, кліренс (CL), об'єм центральної камери (V_c)) та популяційно-прогнозовану стаціонарну експозицію (C_{min} , C_{max} та AUC). Лінійний кліренс становив 0,136 л/добу при МРМЗ, 0,112 л/добу для РРМЗ і 0,176 л/добу при МРШ. Максимальна швидкість виведення (V_{max}) при нелінійному виведенні становила 8,81 мг/добу, а константа Міхаеліса-Ментен (K_m) дорівнювала 8,92 мкг/мл при МРМЗ, РРМЗ та МРШ. Об'єм центральної камери становив 2,62 л для пацієнтів з МРМЗ та РРМЗ і 3,63 л для пацієнтів з МРШ.

У кінцевій фармакокінетичній популяційній моделі, на додаток до типу первинної пухлини, такі показники як маса тіла, рівні аспаратамінотрансферази і альбуміну у сироватці крові були ідентифіковані як статистично значущі змінні, що впливають на експозицію трастузумабу. Проте величина впливу цих змінних на експозицію трастузумабу передбачає, що ці змінні навряд чи матимуть клінічно значущий вплив на концентрації трастузумабу.

Прогнозовані у популяції фармакокінетичної експозиції (з медіаною 5 - 95 перцентилів) і значення фармакокінетичних параметрів при клінічно значущих концентраціях препарату (C_{max} і C_{min}) для пацієнтів з МРМЗ, РРМЗ та МРШ, які одержували лікування за схваленими схемами 1 раз на тиждень і 1 раз на 3 тижні, наведені у таблиці 14 (цикл 1), у таблиці 15 (рівноважний стан) і у таблиці 16 (фармакокінетичні параметри).

Таблиця 14 Прогнозовані у популяції значення фармакокінетичної експозиції у циклі 1 (медіана 5 - 95 перцентилів) для схем внутрішньовенного введення трастузумабу пацієнтам з МРМЗ, РРМЗ та МРШ

Схема	Тип первинної пухлини	N	C_{min} (мкг/мл)	C_{max} (мкг/мл)	AUC _{0-21день} (мкг.день/мл)
8мг/кг + 6мг/кг 1 раз на 3 тижні	МРМЗ	805	28,7 (2,9-46,3)	182 (134-280)	1376 (728-1998)
	РРМЗ	390	30,9 (18,7-45,5)	176 (127-227)	1390 (1039-1895)
	МРШ	274	23,1 (6,1-50,3)	132 (84,2-225)	1109 (588-1938)
4мг/кг + 2мг/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 фармакокінетичної експозиції у рівноважному стані (медіана 5 - 95 перцентилів) для внутрішньовенних схем введення трастузумабу пацієнтам з МРМЗ, РРМЗ та МРШ

Схема	Тип первинної пухлини	N	C_{min,ss^*} (мкг/мл)	$C_{max,ss^{**}}$ (мкг/мл)	AUC _{ss, 0-21 день} (мкг.добу/мл)	Час досягнення рівноважного стану*** (тижні)
8мг/кг + 6мг/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

	МРШ	274	32,9 (6,1-88,9)	131 (72,5-251)	1338 (557-2875)	9
4мг/кг + 2мг/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 90% рівноважного стану

Таблиця 16 Прогнозовані у популяції фармакокінетичні значення у рівноважному стані для внутрішньовенних схем введення трастузумабу пацієнтам з МРМЗ, РРМЗ та МРШ

Схема	Тип первинної пухлини	N	Загальний діапазон кліренсу від $C_{max,ss}$ до $C_{min,ss}$ (л/добу)	Діапазон $t_{1/2}$ від $C_{max,ss}$ до $C_{min,ss}$ (дні)
8мг/кг + 6мг/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
	МРШ	274	0,189-0,337	12,6-20,6
4мг/кг + 2мг/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

Виведення трастузумабу

Період виведення трастузумабу оцінювали після внутрішньовенного введення 1 раз на тиждень або 1 раз на 3 тижні використовуючи відповідні популяційні фармакокінетичні моделі. Результати цих досліджень демонструють, що принаймні у 95% пацієнтів через 7 місяців після останньої дози концентрація трастузумабу становила <1 мкг/мл (приблизно 3% прогнозованого у популяції $C_{min,ss}$, або близько 97% вимивання)

Циркуляційне вивільнення позаклітинного домену рецепторів HER2

Дослідницькі аналізи змінних за інформацією тільки у підгрупі пацієнтів показали, що пацієнти з більшим рівнем вивільнення позаклітинного домену рецепторів HER2 мають швидший нелінійний кліренс (нижчий K_m) ($P < 0,001$). Існує зв'язок між рівнем вивільненого антигену і рівнями аспартатамінотрансферази (SGOT/AST); частина впливу вивільненого антигену на кліренс може бути пояснена рівнями аспартатамінотрансферази.

Вихідні рівні вивільнення позаклітинного домену рецепторів HER2, що спостерігаються у пацієнтів з МРШ, були порівнянні з тими, що спостерігались у пацієнтів з МРМЗ та РРМЗ, і явного впливу на кліренс трастузумабу не спостерігалось.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Немає доказів гострої або множинної дозозалежної токсичності (дослідження тривалістю до 6 місяців) або токсичності дії на репродуктивну функцію в тератології, жіночої фертильності або у дослідженнях пізньої гестаційної токсичності/плацентарного перенесення. Трастузумаб не є генотоксичним.

Довготривалих досліджень на тваринах для встановлення можливої канцерогенної дії трастузумабу або визначення його впливу на фертильність у чоловіків не проводилося.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ

6.1 Перелік допоміжних речовин

L-гістидину гідрохлориду моногідрат
L-гістидин
сахароза
полісорбат 20 (E 432)

6.2 Несумісність

Цей лікарський засіб не можна змішувати або розводити разом з іншими лікарськими засобами, за винятком зазначених у розділі 6.6.

Лікарський засіб не можна розводити розчинами глюкози.

6.3 Термін придатності

Невідкритий флакон

4 роки

Асептичне відновлення та розведення

Після асептичного відновлення за допомогою стерильної води для ін'єкцій відновлений розчин зберігає фізичну та хімічну стабільність протягом 48 годин за температури від 2 до 8 °C. Усі залишки відновленого розчину слід утилізувати.

Після асептичного розведення в розчині для ін'єкцій (розчин натрію хлориду з концентрацією 9 мг/мл (0,9 %)) розчини препарату Тразимера для внутрішньовенної інфузії зберігають фізичну та хімічну стабільність у пакетах з полівінілхлориду, поліетилену, поліпропілену, етиленвінілацетату або в скляних флаконах для інфузії протягом періоду до 30 днів за температури від 2 до 8 °C та протягом 24 годин за температури не вище 30 °C.

З мікробіологічної точки зору відновлений розчин та розчин препарату Тразимера для інфузій слід використати негайно. Якщо препарат не використовується негайно, користувач несе відповідальність за час та умови його зберігання до використання (зазвичай не більше 24 годин за температури від 2 до 8 °C), якщо тільки відновлення та розведення не відбувалися в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Зберігати у холодильнику при температурі (2°C – 8°C).

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Невідкриті флакони препарату Тразимера можуть зберігатися при температурі не вище 30°C протягом одного періоду до 3 місяців. Після вилучення з охолоджуваного сховища препарат Тразимера забороняється повертати до нього. Утилізуйте препарат після закінчення цього 3-місячного періоду або терміну придатності, зазначеного на флаконі, залежно від того, що станеться раніше. Запишіть дату «Утилізувати до» у відповідному полі на картонній коробці.

Умови зберігання відновленого лікарського засобу див. у розділах 6.3 та 6.6.

6.5 Тип та вміст упаковки

Тразимера (Trazimera), порошок для концентрату для розчину для інфузій по 150 мг

Флакон об'ємом 15 мл із прозорого скла І типу з бутилкаучуковою пробкою, ламінований фторкаучуковою плівкою, який містить 150 мг трастузумабу.

Кожна коробка містить один флакон.

Тразимера (Trazimera), порошок для концентрату для розчину для інфузій по 420 мг

Флакон об'ємом 30 мл із прозорого скла І типу з бутилкаучуковою пробкою, ламінований фторкаучуковою плівкою, який містить 420 мг трастузумабу.

Кожна коробка містить один флакон.

6.6 Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу

Препарат Тразимера випускається у стерильних апірогенних флаконах для одноразового використання без консервантів.

Процедури відновлення та розведення слід виконувати із застосуванням належної асептичної методики. Необхідно вживати всіх необхідних заходів для забезпечення стерильності готових розчинів. Оскільки цей лікарський засіб не містить жодних антимікробних консервантів або бактеріостатичних допоміжних речовин, необхідно дотримуватися асептичної методики.

Асептичне приготування, зберігання та поводження з препаратом

Під час приготування інфузії препарату необхідно дотримуватися асептичних методів роботи. Приготування слід здійснювати з дотриманням зазначених нижче вимог.

- Приготування повинен здійснювати кваліфікований персонал в асептичних умовах відповідно до правил належної практики, зокрема щодо асептичного приготування парентеральних препаратів.
- Приготування необхідно здійснювати у витяжній шафі з ламінарним потоком або в шафі біологічної безпеки з дотриманням стандартних запобіжних заходів щодо безпечного поводження з внутрішньовенними засобами.
- Після приготування необхідне належне зберігання приготованого розчину для внутрішньовенної інфузії із забезпеченням асептичних умов.

Під час відновлення з лікарським засобом Тразимера слід поводитись з обережністю. Надмірне спінювання під час відновлення або струшування відновленого розчину може призвести до зниження кількості препарату Тразимера, яка може бути відібрана з флакону.

Відновлений розчин не слід заморожувати.

Тразимера (Trazimera), порошок для концентрату для розчину для інфузій по 150 мг

Слід використовувати відповідну асептичну техніку. Кожен флакон Тразимера, що містить 150 мг трастузумабу відновлюють (розводять) із 7,2 мл стерильної води для ін'єкцій (не постачається у комплекті). Не можна використовувати інші розчинники для відновлення.

Отримують разову дозу розчину об'ємом 7,4 мл, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу і рівні рН приблизно 6,0. Надлишок 4% гарантує, що зазначена доза 150 мг може бути відібрана з кожного флакону.

Тразимера (Trazimera), порошок для концентрату для розчину для інфузій по 420 мг

Слід використовувати відповідну асептичну техніку. Кожен флакон Тразимера, що містить 420 мг трастузумабу відновлюють (розводять) із 20 мл стерильної води для ін'єкцій (не постачається у комплекті). Не можна використовувати інші розчинники для відновлення.

Отримують разову дозу розчину об'ємом 20,6 мл, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу і рівні рН приблизно 6,0. Надлишок 5% гарантує, що зазначена доза 420 мг може бути відібрана з кожного флакону.

Тразимаера, місткість флакону		Об'єм стерильної води для ін'єкцій		Отримана концентрація
150 мг у флаконі	+	7,2 мл	=	21 мг/мл
420 мг у флаконі	+	20 мл	=	21 мг/мл

Інструкції з асептичного відновлення

- 1) У флакон з препаратом Тразимера стерильним шприцом повільно ввести необхідний об'єм (як зазначено вище) стерильної води для ін'єкцій, направляючи струмінь безпосередньо на ліофілізат.
- 2) Для розчинення обережно обертати флакон коливальними рухами. НЕ СТРУШУВАТИ!

Невелике спінювання продукту при відновленні є припустимим. З метою уникнення цього дати флакону відстоятись протягом близько 5 хвилин. Відновлений препарат Тразимера повинен бути безбарвним або блідо-коричневато-жовтим прозорим розчином, який практично не містить видимих часточок.

Об'єм відновленого розчину, необхідний для введення, обчислюють за такою формулою:

- для введення навантажувальної дози трастузумабу 4 мг/кг маси тіла або подальшої тижневої дози трастузумабу 2 мг/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{маса тіла (кг)} \times \text{доза (4 мг/кг навантажувальна або 2 мг/кг підтримуюча доза)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

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

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{маса тіла (кг)} \times \text{доза (8 мг/кг навантажувальна або 6 мг/кг підтримуюча доза)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

Необхідний об'єм розчину відбирають з флакона і вводять в інфузійний пакет або флакон, що містить 250 мл 9 мг/мл (0,9%) розчину натрію хлориду. Не слід використовувати розчин глюкози (див. розділ 6.2). Інфузійний пакет або флакон слід обережно перевертати щоб перемішати розчину запобігаючи утворенню піни.

Препарати для парентерального введення перед застосуванням необхідно візуально оглянути, щоб пересвідчитися у відсутності механічних домішок і зміни забарвлення.

Не спостерігалось несумісності препарату Тразимера для внутрішньовенного введення з пакетами з полівінілхлориду, поліетилену, поліпропілену або етиленвінілацетату, або скляними флаконами.

Лікарський засіб Тразимера призначений тільки для одноразового використання, оскільки продукт не містить консервантів. Будь-який невикористаний препарат або відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Пфайзер Еуропа МА ЕЕІГ
Бульвар-де-ла-Плен 17

1050 Брюссель
Бельгія

8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

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

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ / ПОНОВЛЕННЯ РЕЄСТРАЦІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Дата першої реєстрації: 26 липня 2018 року

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на сайті Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

В. ЛИСТОК-ВКЛАДКА

A handwritten signature or scribble in blue ink, consisting of several overlapping, vertical, wavy lines.

ЛИСТОК-ВКЛАДИШ: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОРИСТУВАЧА

Тразимера порошок для концентрату для розчину для інфузій по 150 мг
Тразимера порошок для концентрату для розчину для інфузій по 420 мг
Трастузумаб

▼ Цей лікарський засіб підлягає додатковому контролю. Це дозволить швидко ідентифікувати нову інформацію з безпеки. Ви можете допомогти, якщо будете повідомляти про виникнення будь-яких побічних реакцій. У кінці розділу 4 надано інформацію про те, як повідомити про побічні реакції.

Перш ніж почати застосування цього препарату, уважно прочитайте весь листок-вкладиш, оскільки він містить важливу для вас інформацію.

- Зберігайте цей листок-вкладиш. Можливо, вам знадобиться прочитати його знову.
- Якщо у вас виникли додаткові питання, зверніться до лікаря або фармацевта.
- Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри. Це стосується будь-яких можливих побічних реакцій, не перелічених у цьому листку-вкладиші. Див. розділ 4.

Інформація зазначена у цьому листку-вкладиші:

1. Що являє собою препарат Тразимера і для чого він застосовується
2. Що потрібно знати перед застосуванням препарату Тразимера
3. Як застосовується препарат Тразимера
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати препарат Тразимера
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що являє собою препарат Тразимера і для чого він застосовується

Тразимера містить діючу речовину трастузумаб, яка є моноклональним антитілом. Моноклональні антитіла приєднуються до специфічних білків або антигенів. Трастузумаб призначений для селективного зв'язування з антигеном, який називається рецептор 2 епідермального фактору росту людини (HER2). HER2 присутній у великих кількостях на поверхні деяких ракових клітин, де він стимулює їх ріст. Коли Тразимера зв'язується з HER2, це зупиняє ріст таких клітин і викликає їх загибель.

Ваш лікар може призначити препарат Тразимера для лікування раку молочної залози та раку шлунку, якщо:

- У вас рак молочної залози на ранній стадії з високим рівнем білку HER2.
- У вас метастатичний рак молочної залози (рак молочної залози, що поширився за межі первинної пухлини) з високим рівнем HER2. Тразимера може призначатися у комбінації з хіміотерапією паклітакселом або доцетакселом в якості першої терапії при метастатичному раку молочної залози або може призначатися у якості монотерапії, якщо інші види лікування виявилися неефективними. Препарат також призначають в комбінації з препаратами, які називаються інгібіторами ароматази, пацієнтам з високим рівнем HER2 і гормон-рецептор-позитивним метастатичним раком молочної залози (раком, чутливим до жіночих статевих гормонів).
- У вас метастатичний рак шлунку з високим рівнем HER2, в комбінації з іншими засобами для лікування раку, таким як капецитабін або 5-фторурацил і цисплатин.

2. Що потрібно знати перед застосуванням препарату Тразимера

- ▶ Не застосовуйте препарат Тразимера, якщо
 - у вас алергія на трастузумаб, мишачі білки або на будь-які допоміжні речовини препарату (перелічені у розділі 6).

- у вас є серйозні проблеми з диханням у стані спокою через рак, або якщо вам потрібна додаткова киснева терапія.

► Особливості застосування

Ваш лікар буде ретельно контролювати вашу терапію.

► Моніторинг функції серця

Лікування препаратом Тразимера у якості монотерапії або в комбінації з таксаном може впливати на серце, особливо якщо ви коли-небудь приймали антрациклін (таксани і антрацикліни є двома іншими класами препаратів, що використовуються для лікування раку). Побічні реакції можуть бути помірними або тяжкими і можуть призвести до смерті. Тому функцію серця будуть перевіряти перед, протягом (кожні три місяці) і після (до двох-п'яти років) лікування препаратом Тразимера. Якщо у вас виникнуть будь-які ознаки серцевої недостатності (недостатнє прокачування крові серцем), функцію серця вам можуть перевіряти частіше (кожні шість-вісім тижнів), ви можете отримувати терапію серцевої недостатності, або вам доведеться припинити лікування препаратом Тразимера.

Поговоріть зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою перед застосуванням препарату Тразимера, якщо:

- у вас була серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, захворювання клапанів серця (шуми в серці), високий кров'яний тиск, якщо ви приймали будь-які препарати для зниження кров'яного тиску або в даний час приймаєте будь-які препарати для зниження кров'яного тиску.
- ви приймали раніше або приймаєте в даний час препарати доксорубіцин або епірубіцин (препарати, що застосовуються для лікування раку). Ці препарати (або будь-які інші антрацикліни) можуть пошкоджувати серцевий м'яз і підвищувати ризик виникнення проблем з серцем під час застосування препарату Тразимера.
- ви страждаєте на задишку, особливо якщо ви в даний час застосовуєте таксан. Тразимера може викликати утруднене дихання, особливо коли призначається вперше. Проблема може бути більш серйозною, якщо у вас вже є задишка. Дуже рідко траплялися випадки смерті пацієнтів з важким утрудненим диханням до початку лікування, коли їм призначали препарат Тразимера.
- ви коли-небудь проходили іншу терапію раку.

Якщо ви отримуєте препарат Тразимера з будь-яким іншим лікарським засобом для лікування раку, таким як паклітаксел, доцетаксел, інгібітор ароматази, капецитабін, 5-фторурацил або цисплатин, також прочитайте листки-вкладиші для пацієнтів до цих препаратів.

► Діти та підлітки

Застосування препарату Тразимера не рекомендується пацієнтам молодше 18 років.

► Інші лікарські засоби і Тразимера

Повідомте лікарю, фармацевту або медсестрі, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або можете приймати будь-які інші препарати.

Для виведення препарату Тразимера може знадобитися до 7 місяців. Тому ви повинні повідомити свого лікаря, фармацевта або медсестру, що ви одержували препарат Тразимера, якщо ви починаєте застосування будь-яких нових препаратів через 7 місяців після припинення лікування.

► Вагітність

- Якщо ви вагітні, вважаєте, що можете бути вагітною або плануєте мати дитину, зверніться до лікаря, фармацевта або медсестри за порадою перед застосуванням цього препарату.
- Ви повинні використовувати ефективну контрацепцію під час лікування препаратом Тразимера і протягом принаймні 7 місяців після закінчення лікування.
- Ваш лікар проінформує вас про ризики та переваги прийому препарату Тразимера під час вагітності. У рідкісних випадках спостерігалось зменшення об'єму (амніотичної) рідини, що оточує дитину, яка розвивається, в утробі матері у вагітних жінок, які отримували препарат Тразимера. Цей стан може бути шкідливим для вашої дитини в утробі матері і був пов'язаний з неповним розвитком легень, що призводило до загибелі плоду.

► Грудне вигодовування

Не годуйте дитину груддю під час терапії препаратом Тразимера та протягом 7 місяців після останньої дози препарату Тразимера, оскільки Тразимера може передаватися дитині через грудне молоко.

Проконсультуйтеся з лікарем або фармацевтом перед тим, як приймати будь-які лікарські засоби.

► Керування автотранспортом та робота з іншими механізмами

Невідомо, чи Тразимера впливає на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Однак, якщо під час лікування у вас виникає озноб або лихоманка, не слід сідати за кермо або працювати з іншими механізмами, поки симптоми остаточно не минуть.

3. Як застосовується препарат Тразимера

Перед початком лікування ваш лікар визначить рівень HER2 у вашій пухлині. Тільки пацієнти з великим рівнем HER2 будуть отримувати препарат Тразимера. Тразимера вводиться тільки лікарем або медсестрою. Ваш лікар буде призначати дозу і режим лікування, які потрібні саме *вам*. Доза препарату Тразимера залежить від ваги вашого тіла.

Препарат Тразимера для внутрішньовенного застосування не призначений для підшкірного введення, і його слід застосовувати тільки як внутрішньовенну інфузію.

Тразимера для внутрішньовенного застосування застосовується у вигляді внутрішньовенної інфузії («крапельно») безпосередньо у вену. Першу дозу препарату вводять протягом 90 хвилин, і ви будете знаходитися під наглядом медичного працівника під час введення на випадок виникнення будь-яких побічних реакцій. Якщо перша доза добре переноситься, наступні дози можуть вводитися протягом 30 хвилин (див. розділ 2, після «Особливості застосування»). Кількість отриманих інфузій буде залежати від того, як ви реагуєте на лікування. Ваш лікар обговорить це з вами.

Для запобігання помилок у лікуванні важливо перевірити етикетки на флаконах, щоб переконатися, що препарат, який готується і застосовується, є дійсно Тразимера (трастузумаб), а не трастузумабу емтансин.

Для лікування раку молочної залози на ранній стадії, метастатичного раку молочної залози і метастатичного раку шлунку, Тразимера застосовується кожні 3 тижні.

Тразимера може також вводиться один раз на тиждень для лікування метастатичного раку молочної залози.

► Якщо ви припинили застосування препарату Тразимера

Не припиняйте застосування цього препарату, спершу не повідомивши свого лікаря. Всі дози слід приймати в належний час кожного тижня або кожні три тижні (залежно від вашої схеми застосування). Це сприяє найбільшій ефективності вашого препарату.

Виведення препарату Тразимера може тривати до 7 місяців. Тому лікар може вирішити продовжувати перевіряти функцію серця навіть після завершення лікування.

Якщо у вас виникли додаткові питання щодо застосування цього препарату, зверніться до лікаря, фармацевта або медсестри.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, Тразимера може викликати побічні реакції, хоча не у всіх пацієнтів вони проявляються. Деякі з цих побічних реакцій можуть бути серйозними і можуть призвести до госпіталізації.

Під час інфузії препаратом Тразимера можуть виникати озноб, лихоманка та інші грипоподібні симптоми. Вони дуже поширені (можуть виникати більше ніж у 1 на 10 осіб). Інші симптоми, пов'язані з інфузією, включають: нудоту, блювання, біль, посилення напруження у м'язах і тремтіння, головний біль, запаморочення, утруднене дихання, хрипи, високий або низький кров'яний тиск, порушення ритму серця (серцебиття, тріпотіння серця або нерегулярне серцебиття), набряки обличчя і губ, висипання і відчуття втоми. Деякі з цих симптомів можуть бути серйозними, а деякі пацієнти померли (див. розділ 2, після «Особливості застосування»).

Ці реакції в основному трапляються під час першої внутрішньовенної інфузії («крапельниці» у вену) і протягом перших кількох годин після початку інфузії. Вони, як правило, тимчасові.

Під час інфузії і протягом щонайменше шести годин після початку першої інфузії, а також протягом двох годин після початку іншої інфузії, ви будете знаходитися під наглядом медичного фахівця.

Якщо у вас виникне реакція, інфузію буде сповільнено або припинено, і вам можуть провести терапію з приводу побічних реакцій. Інфузію може бути продовжено після поліпшення симптомів. Іноді симптоми виникають пізніше, ніж через шість годин після початку інфузії. Якщо це трапиться з вами, негайно зверніться до лікаря. Іноді симптоми можуть поліпшуватися, а пізніше погіршуватися.

Інші побічні реакції, не тільки пов'язані з інфузією, можуть виникати в будь-який час під час лікування препаратом Тразимера. Проблеми з серцем іноді можуть виникати під час лікування і зрідка після припинення лікування і можуть бути серйозними. Вони включають ослаблення серцевого м'яза, що може призвести до серцевої недостатності, запалення (набряк, почервоніння, жар і біль) зовнішньої оболонки серця і порушення серцевого ритму. Це може призвести до таких симптомів, як:

- задишка (включаючи задишку в нічний час),
- кашель,
- затримка рідини (набряк) в ногах або руках,
- серцебиття (тріпотіння серця або нерегулярне серцебиття).

Ваш лікар буде регулярно стежити за вашим серцем під час і після лікування, але ви повинні негайно повідомити лікаря, якщо ви помітили будь-який з перерахованих вище симптомів.

Якщо ви відчуваєте будь-який з перерахованих вище симптомів, коли лікування препаратом Тразимера закінчилося, ви повинні відвідати лікаря і сказати, що ви раніше отримували трастузумаб.

Дуже часті побічні реакції: можуть виникати у більш ніж 1 з 10 осіб

- інфекції
- діарея
- закріп
- печія (диспепсія)
- слабкість
- висипання на шкірі
- біль у грудях
- біль у животі
- біль у суглобах
- низькі показники еритроцитів і лейкоцитів (які допомагають боротися з інфекцією) іноді з лихоманкою
- біль у м'язах
- кон'юнктивіт
- посилене сльозовиділення
- носова кровотеча
- нежить
- втрата волосся
- тремор
- припливи жару
- запаморочення
- ураження нігтів
- втрата ваги
- втрата апетиту
- неможливість заснути (безсоння)
- зміни смаку
- низький рівень тромбоцитів
- синці
- оніміння або поколювання пальців рук і ніг
- почервоніння, набряки або виразки у роті та/або горлі
- біль, набряк, почервоніння або поколювання рук та/або ніг
- задишка
- головний біль
- кашель

- блювання
- нудота

Часті побічні реакції: можуть виникати у менш ніж 1 з 10 осіб

- алергічні реакції
- інфекції горла
- інфекції сечового міхура та шкіри
- оперізуючий герпес
- запалення молочної залози
- запалення підшлункової залози або печінки
- порушення функції нирок
- підвищений тонус м'язів або напруга (гіпертонус)
- біль у руках та/або ногах
- висипання
- сонливість
- геморой
- свербіж
- сухість у роті та шкіри
- сухість очей
- пітливість
- відчуття слабкості та нездужання
- тривожність
- депресія
- порушення мислення
- астма
- легенева інфекція
- порушення функції легень
- біль у спині
- біль у шиї
- біль у кістках
- акне
- спазми ніг

Нечасті побічні реакції: можуть виникати у менш ніж 1 з 100 осіб

- глухота
- дерматит
- інфекція крові

Рідкісні побічні реакції: можуть виникати у менш ніж 1 з 1000 осіб

- слабкість
- жовтяниця
- запалення або рубцювання легень

Частота невідома: (астоту неможливо оцінити з доступних даних)

- патологія або порушення згортання крові
- анафілактичні реакції
- високий рівень калію
- набряк мозку
- набряк або кровотеча задньої стінки ока
- шок
- набряк зовнішньої оболонки серця
- повільний пульс
- порушення ритму серця
- респіраторний дистрес
- дихальна недостатність
- гострий набряк легень
- гостре звуження дихальних шляхів
- патологічно низький рівень кисню в крові
- утруднене дихання у положенні лежачи
- ураження/пошкодження печінки
- набряк обличчя, губ і горла
- ниркова недостатність
- патологічно низький рівень рідини навколо дитини в утробі матері
- недорозвиненість легень дитини в утробі матері
- патологія розвитку нирок у дитини в утробі матері

Деякі з побічних реакцій, які ви відчуваєте, можуть бути пов'язані з основним захворюванням на рак. Якщо ви одержуєте препарат Тразимера в комбінації з хіміотерапією, деякі з них також можуть бути пов'язані з хіміотерапією.

Якщо у вас виникають будь-які побічні реакції, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри.



Повідомлення про побічні реакції

Зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри, якщо у вас виникають будь-які побічні реакції. Вони можуть включати будь-які можливі побічні реакції, не перелічені у цьому листку-вкладиші. Також можна повідомляти про побічні реакції безпосередньо через веб-сайт Yellow Card Scheme: www.mhra.gov.uk/yellowcard або через пошук MHRA Yellow Card Scheme в Google Play або Apple App Store. Повідомляючи про побічні реакції, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як зберігати препарат Тразимера

Зберігайте цей лікарський засіб в недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній упаковці та на етикетці флакона після «Придатний до» (EXP). Термін придатності відноситься до останнього дня місяця.

Зберігати в холодильнику (2° С - 8° С).

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Нерозкриті флакони препарату Тразимера можуть зберігатися при температурі до 30° С протягом одного періоду до 3 місяців. Після вилучення з охолоджуваного сховища препарат Тразимера забороняється повертати до нього. Флакони необхідно утилізувати в кінці цього 3-місячного періоду або після закінчення терміну придатності, який вказаний на флаконі, залежно від того, що станеться раніше. На картонній коробці в полі «Не застосовувати після» необхідно записати дату для зазначення дати утилізації.

Розчини для інфузій слід використовувати одразу після розведення.

Не застосовуйте препарат Тразимера, якщо ви помітили будь-які тверді частинки або зміну знебарвлення розчину перед введенням.

Лікарські засоби не повинні бути утилізовані через стічні води або побутові відходи. Спитайте свого фармацевта як утилізувати препарат, який вам більше не потрібен. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація**► Що містить препарат Тразимера**

Діюча речовина – трастузумаб. Один флакон містить:

- 150 мг трастузумабу, який слід розчинити у 7,2 мл стерильної води для ін'єкцій або
- 420 мг трастузумабу, який слід розчинити у 20 мл стерильної води для ін'єкцій.

Отриманий розчин містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу.

Інші інгредієнти включають L-гістидину гідрохлориду моногідрат, L-гістидин, сахарозу, полісорбат 20 (E 432).

► Як виглядає препарат Тразимера і вміст упаковки

Препарат Тразимера являє собою порошок для концентрату для розчину для інфузій, який постачається у скляному флаконі з гумовою пробкою, і містить 150 мг або 420 мг трастузумабу. Порошок являє собою білий корж. Кожна коробочка містить 1 флакон з порошком.

Власник реєстраційного посвідчення

Пфайзер Еуропа МА ЕЕІГ

Бульвар-де-ла-Плен 17

1050 Брюссель

Бельгія

Виробник

Ваєт Фармасьютікалз

Нью-Лейн

Гевент

Гемпшир
PO9 2NG
Велика Британія

Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ
Рейксвег 12
2870 Пуурс
Бельгія

Для отримання будь-якої інформації про цей препарат, будь ласка, зв'яжіться з місцевим представником власника реєстраційного посвідчення.

Бельгія
Люксембург
Pfizer NV/SA
Тел.: +32 (0)2 554-62-11

Кіпр
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Тηλ: +357 22-81-76-90

Чеська Республіка
Pfizer, spol. s r.o.
Тел.: +420 283-00-41-11

Угорщина
Pfizer Kft.
Тел.: +36 1 488-37-00

Данія
Pfizer ApS
Тел.: +45 44 20-11-00

Мальта
Drugsales Ltd
Тел.: +356 21 41-90-70/1/2

Німеччина
Pfizer Pharma PFE GmbH
Тел.: +49 (0)800 853-55-55

Нідерланди
Pfizer bv
Тел.: +31 (0)10 406-43-01

Болгарія
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 43-33

Норвегія
Pfizer AS
Тел.: +47 67 52-61-00

Естонія
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Тел.: +372 666-75-00

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

Греція
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Тел.: +30 210 67-85-800

Польща
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Тел.: +48 22 335-61-00

Іспанія
Pfizer S.L.
Тел.: +34 91 490-99-00

Португалія
Laboratórios Pfizer, Lda.
Тел.: +351 21 423-55-00

Франція
Pfizer
Тел.: + 33 (0)1 58 07-34-40

Румунія
Pfizer România S.R.L.
Тел.: +40 (0)21 207-28-00

Хорватія
Pfizer Croatia d.o.o.
Тел.: +385 1 39-08-777

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

Ірландія

Pfizer Healthcare Ireland
Тел.: +1800 63-33-63 (безкоштовний)
Тел.: +44 (0)1304 61-61-61

Ісландія

Icerpharma hf.
Тел.: +354 540-80-00

Італія

Pfizer S.r.l.
Тел.: +39 06 33-18-21

Латвія

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Тел.: +371 670-357-75

Литва

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Тел.: +3705 251-40-00

Республіка Словенія

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Тел.: +421 2 3355 55-00

Фінляндія

Pfizer PFE Finland Oy
Тел.: +358 (0)9 43-00-40

Швеція

Pfizer AB
Тел.: +46 (0)8 550-520-00

Велика Британія

Pfizer Limited
Тел.: +44 (0)1304 61-61-61

Дата останнього перегляду цього листка-вкладки: ММ/РРРР.

Інші джерела інформації

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

Текст цього листка-вкладки в перекладі на всі мови ЄС/СЄП доступний на вебсайті Європейського агентства з лікарських засобів.

Наступна інформація призначена тільки для медичних працівників

Препарат Тразимера для внутрішньовенного застосування випускається у стерильних апірогенних флаконах для одноразового використання без консервантів.

Цей лікарський засіб необхідно зберігати в закритій оригінальній упаковці за температури від 2 до 8 °C в холодильнику.

Запечатані флакони препарату Тразимера можна зберігати за температури до 30 °C протягом єдиного періоду до 3 місяців. Після вилучення з охолоджуваного сховища препарат Тразимера забороняється повертати до охолоджуваного сховища. Утилізуйте препарат після закінчення цього 3-місячного періоду або терміну придатності, зазначеного на флаконі, залежно від того, що станеться раніше. Запишіть дату «Утилізувати до» у відповідному полі на картонній коробці.

Після асептичного розведення в розчині для ін'єкцій (розчин натрію хлориду з концентрацією 9 мг/мл (0,9 %)) розчини препарату Тразимера для внутрішньовенної інфузії зберігають фізичну та хімічну стабільність протягом періоду до 30 днів за температури від 2 до 8 °C та протягом 24 годин за температури не вище 30 °C.

З мікробіологічної точки зору відновлений розчин та розчин препарату Тразимера для інфузій слід використати негайно. Якщо препарат не використовується негайно, користувач несе відповідальність за час та умови його зберігання до використання (зазвичай не більше 24 години за температури від 2 до 8 °C), якщо тільки відновлення та розведення не відбувалися в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Процедури відновлення та розведення слід виконувати із застосуванням належної асептичної методики. Необхідно вживати всіх необхідних заходів для забезпечення стерильності готових розчинів. Оскільки цей лікарський засіб не містить жодних антимікробних консервантів або бактеріостатичних допоміжних речовин, необхідно дотримуватися асептичної методики.

Асептичне приготування, зберігання та поводження з препаратом

Під час приготування інфузії препарату необхідно дотримуватися асептичних методів роботи. Приготування слід здійснювати з дотриманням зазначених нижче вимог.

- Приготування повинен здійснювати кваліфікований персонал в асептичних умовах відповідно до правил належної практики, зокрема щодо асептичного приготування парентеральних препаратів.
- Приготування необхідно здійснювати у витяжній шафі з ламінарним потоком або в шафі біологічної безпеки з дотриманням стандартних запобіжних заходів щодо безпечного поводження з внутрішньовенними засобами.
- Після приготування необхідне належне зберігання приготованого розчину для внутрішньовенної інфузії із забезпеченням асептичних умов.

Після асептичного відновлення за допомогою води для ін'єкцій (не входить у комплект поставки) препарат Тразимера зберігає фізичну та хімічну стабільність протягом 48 годин за температури від 2 до 8 °C; відновлений розчин забороняється заморожувати.

Тразимера порошок для концентрату для розчину для інфузій по 150 мг

Необхідно використовувати відповідну асептичну техніку. Кожен флакон з Тразимера по 150 мг відновлюють із 7,2 мл стерильної води для ін'єкцій (не входить до упаковки). Не можна використовувати інші розчинники для відновлення. Отримують разову дозу розчину об'ємом 7,4 мл, що містить приблизно 21 мг/мл тразустумабу. Надлишок 4% гарантує, що зазначена доза 150 мг може бути відібрана з кожного флакону.



Тразимера порошок для концентрату для розчину для інфузій по 420 мг

Необхідно використовувати відповідну асептичну техніку. Кожен флакон з Тразимера по 420 мг відновлюють із 20 мл стерильної води для ін'єкцій (не входить до упаковки). Не можна використовувати інші розчинники для відновлення. Отримують разову дозу розчину об'ємом 20,6 мл, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу. Надлишок 5% гарантує, що зазначена доза 150 мг може бути відібрана з кожного флакону.

Тразимаера, місткість флакону		Об'єм стерильної води для ін'єкцій		Отримана концентрація
150 мг у флаконі	+	7,2 мл	=	21 мг/мл
420 мг у флаконі	+	20 мл	=	21 мг/мл

Під час відновлення з лікарським засобом Тразимера слід поводитись з обережністю. Надмірне спінювання під час відновлення або струшування відновленого розчину може призвести до зниження кількості препарату Тразимера, яка може бути відібрана з флакону.

Інструкції для відновлення:

- 1) За допомогою стерильного шприца повільно ввести необхідний об'єм (як зазначено вище) стерильної води для ін'єкцій у флакон, що містить ліофілізований препарат Тразимера.
- 2) Для розчинення обережно обертати флакон коливальними рухами. НЕ СТРУШУВАТИ!

Невелике спінювання продукту при відновленні є припустимим. З метою уникнення цього дайте флакону відстоятися протягом близько 5 хвилин. Відновлений препарат Тразимера повинен бути безбарвним або блідо-коричневато-жовтим прозорим розчином, який практично не містить видимих часточок.

Визначте необхідний об'єм розчину:

- для введення навантажувальної дози трастузумабу 4 мг/кг маси тіла або подальшої тижневої дози трастузумабу 2 мг/кг маси тіла:

Об'єм (мл) = маса тіла (кг) x доза (4 мг/кг навантажувальна або 2 мг/кг підтримуюча доза)
21 (мг/мл, концентрація відновленого розчину)

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

Об'єм (мл) = маса тіла (кг) x доза (8 мг/кг навантажувальна або 6 мг/кг підтримуюча доза)
21 (мг/мл, концентрація відновленого розчину)

Необхідний об'єм розчину відбирають з флакона і вводять в інфузійний пакет з полівінілхлориду, поліетилену, поліпропілену або етиленвінілацетату, або скляний флакон, що містить 250 мл 9 мг/мл (0,9%) розчину натрію хлориду. Не слід використовувати розчини глюкози. Інфузійний пакет або флакон слід обережно перевертати щоб перемішати розчин, запобігаючи утворенню піни. Препарати для парентерального введення перед застосуванням необхідно візуально оглянути, щоб пересвідчитися у відсутності механічних домішок і зміни забарвлення. Інфузійний розчин слід вводити відразу ж після приготування.