

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

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

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Jedna bočica sadrži 150 mg trastuzumaba, humaniziranog IgG1 monoklonskog antitijela proizvedenog u kulturi ćelija sisara u suspenziji (ćelije jajnika kineskog hrčka) i prečišćenog afinitetnom i jonoizmenjivačkom hromatografijom uključujući specifičnu inaktivaciju virusa i postupke uklanjanja.

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 0,6 mg polisorbata 20 u jednoj dozi od 150 mg.

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

Jedna bočica sadrži 420 mg trastuzumaba, humaniziranog IgG1 monoklonskog antitijela proizvedenog u kulturi ćelija sisara u suspenziji (ćelije jajnika kineskog hrčka) i prečišćenog afinitetnom i jonoizmenjivačkom hromatografijom uključujući specifičnu inaktivaciju virusa i postupke uklanjanja.

Rekonstituirani rastvor lijeka Herzuma sadrži 21 mg/mL trastuzumaba.

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 1,7 mg polisorbata 20 u jednoj dozi od 420 mg.

Za potpuni popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Liofilizovani prašak bijele do svijetložute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Karcinom dojke

Metastatski karcinom dojke

Lijek Herzuma je indiciran u liječenju odraslih pacijenata sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke:

- kao monoterapija za liječenje onih pacijenata koji su primili najmanje dvije hemoterapije zbog metastatske bolesti. Prethodna hemoterapija je morala uključiti najmanje jedan antraciklin i jedan taksan, osim ako pacijent nije pogodan za liječenje tom terapijom. Kod pacijenata s pozitivnim hormonskim receptorima indiciran je u slučaju progresije na sprovedenu hormonsku terapiju, osim ako nisu pogodni kandidati za hormonsko liječenje.

Odobreno
ALMBIH
16.12.2025.

- U kombinaciji sa paklitakselom za liječenje onih pacijenata koji nisu primili hemoterapiju za metastatsku bolest i za koje antraciklin nije odgovarajući lijek.

- U kombinaciji sa docetakselom za liječenje onih pacijenata koji nisu primali hemoterapiju za metastatsku bolest.

- U kombinaciji sa inhibitorom aromataze za liječenje postmenopauzalnih žena sa metastatskim karcinomom dojke, koje ranije nisu bile liječene lijekom trastuzumab.

Rani karcinom dojke

Lijek Herzuma je indiciran za terapiju odraslih pacijentkinja sa HER2 pozitivnim ranim karcinomom dojke (EBC)

- Nakon hirurške intervencije, hemoterapije (neoadjuvantne ili adjuvantne) i radioterapije (ukoliko je primjenjena) (vidjeti dio 5.1).
- Nakon adjuvantne hemoterapije sa doksorubicinom i ciklofosfamidom, u kombinaciji sa paklitakselom ili docetakselom.
- U kombinaciji sa adjuvantnom hemoterapijom koja se sastoji od docetaksela i karboplatina.
- U kombinaciji sa neoadjuvantnom hemoterapijom, nakon čega slijedi primjena adjuvantne terapije lijekom Herzuma, za lokalno uznapredovalu (uključujući i inflamatornu) bolest ili tumore sa prečnikom većim od 2 cm (vidjeti dio 4.4. i 5.1.).

Lijek Herzuma treba davati samo kod pacijenata sa metastatskim ili ranim karcinomom dojke čiji tumori imaju prekomjernu ekspresiju HER2 ili amplifikaciju HER2 gena što je utvrđeno preciznom i validiranom metodom (vidjeti dio 4.4 i 5.1).

Metastatski karcinom želuca

Lijek Herzuma u kombinaciji sa kapecitabinom ili 5-fluorouracilom i cisplatinom indiciran je za terapiju odraslih pacijenata sa HER2 pozitivnim metastatskim adenokarcinomom želuca ili gastro-ezofagealnog spoja koji prethodno nisu dobijali anti-karcinomsku terapiju za svoju metastatsku bolest.

Lijek Herzuma treba koristiti samo kod pacijenata sa metastatskim karcinomom želuca čiji tumori pokazuju prekomjernu ekspresiju HER2 definisanu sa IHC2+ i potvrđenu SISH ili FISH rezultatom, ili IHC3+ rezultatom. Treba koristiti precizne i validirane metode ispitivanja (vidjeti dio 4.4 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Testiranje na HER2 je obavezno prije započinjanja terapije lijekom Herzuma (vidjeti dio 4.4 i 5.1). Terapiju lijekom Herzuma trebalo bi da započinje samo ljekar koji je iskusen u primjeni citotoksične hemoterapije (vidjeti dio 4.4) i trebalo bi da je primjenjuje isključivo zdravstveni radnik.

Radi sprječavanja medicinskih grešaka, važno je provjeriti naljepnicu na bočici lijeka kako bi se osiguralo da je lijek koji se priprema i primjenjuje Herzuma (trastuzumab), a ne neki drugi lijek koji sadrži trastuzumab (trastuzumab emtanzin ili trastuzumab derukstekan).

Doziranje

Metastatski karcinom dojke Trosedmični

režim doziranja

Preporučena je inicijalna udarna doza od 8 mg/kg tjelesne težine, a nakon tri sedmice od udarne doze preporučuje se doza održavanja od 6mg/kg tjelesne težine, a počinje se primjenjivati 3 sedmice nakon udrane doze.

Sedmični režim doziranja

Preporučena inicijalna udarna doza lijeka Herzuma je 4 mg/kg tjelesne težine. Preporučena sedmična doza održavanja lijeka Herzuma je 2 mg/kg tjelesne težine, a počinje se sedmicu dana poslije prve udarne doze.

Primjena u kombinaciji s paklitakselom ili docetakselom.

U pivotalnim kliničkim ispitivanjima (H0648g, M77001), paklitaksel ili docetaksel su primjenjivani dan nakon prve doze trastuzumaba (za doze vidjeti Sažetak karakteristika lijeka za paklitaksel i docetaksel) i odmah po narednoj dozi trastuzumaba, ako je pacijent prethodnu dozu trastuzumaba dobro podnio.

Primjena u kombinaciji sa inhibitorom aromataze

U pivotalnom kliničkom ispitivanju (BO16216), trastuzumab i anastrozol su primjenjivani od prvog dana. Nije bilo ograničenja koja se odnose na redoslijed primjene trastuzumaba i anastrozola (za dozu pročitati Sažetak karakteristika lijeka za anastrozol i druge inhibitore aromataze).

Rani karcinom dojke

Trosedmični i sedmični režim doziranja

U trosedmičnom režimu preporučena inicijalna udarna doza lijeka Herzuma je 8 mg/kg tjelesne težine, a nakon tri sedmice od udarne doze preporučuje se doza održavanja od 6 mg/kg tjelesne težine koja se počinje primjenjivati 3 sedmice nakon udarne doze.

U sedmičnom režimu (inicijalna udarna doza 4 mg/kg, nakon koje slijedi doza od 2 mg/kg svake sedmice) istovremeno sa paklitakselom, nakon hemoterapije sa doksorubicinom i ciklofosfamidom.

Za doziranje kombinovano sa hemoterapijom vidjeti dio 5.1.

Metastatski karcinom želuca

Trosedmični režim doziranja

Lijek Herzuma se primjenjuje u inicijalnoj udarnoj dozi od 8 mg/kg tjelesne težine. Preporučena doza održavanja koja se primjenjuje u trosedmičnim intervalima iznosi 6mg/kg tjelesne težine a počinje se primjenjivati 3 sedmice nakon početne doze.

Karcinom dojke i karcinom želuca

Trajanje liječenja

Pacijente sa metastatskim karcinomom dojke ili metastatskim karcinomom želuca bi trebalo liječiti lijekom Herzuma do povratka bolesti.

Pacijente sa ranim karcinomom dojke trebalo bi liječiti 1 godinu ili do povratka bolesti, šta god se prvo dogodi; ne preporučuje se produžavanje liječenja ranog karcinoma dojke duže od jedne godine (vidjeti dio 5.1).

Smanjenje doze

U kliničkim ispitivanjima doza lijeka Herzuma nije smanjivana. Pacijenti mogu da nastave sa korištenjem lijeka Herzuma tokom perioda reverzibilne, hemoterapijom izazvane mijelosupresije, ali ih treba pažljivo pratiti zbog komplikacija neutropenije tokom istog perioda. Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za paklitaksel i docetaksel ili inhibitore aromataze za informacije o smanjenju doze ili odlaganju.

Ukoliko ejectiona frakcija lijeve komore (*engl. left ventricular ejection fraction, LVEF*) padne za ≥ 10 istisnih jedinica (*engl. ejection fraction, EF*) ispod početne vrijednosti i na manje od 50%, potrebno je prekinuti liječenje i ponoviti procjenu LVEF-a za otprilike 3 sedmice. Ako se LVEF ne poboljša ili se još više smanji, ili ako se razvije simptomatska kongestivna srčana insuficijencija (*eng. congestive heart failureCHF*), potrebno je ozbiljno razmotriti mogućnost prekida terapije lijekom Herzuma, osim u slučaju kada korist od liječenja za pojedinog pacijenta prevazilazi rizik. Sve takve pacijente bi trebalo uputiti na kardiološki pregled i pratiti.

Propuštene doze

Ukoliko pacijent propusti dozu za sedmicu dana ili manje, uobičajenu dozu održavanja (2 mg/kg za sedmično doziranje; 6 mg/kg za trosedmično doziranje), treba dati što prije, (ne čekati do slijedećeg planiranog ciklusa).

Slijedeću dozu održavanja treba primijeniti 7 dana nakon toga ako pacijent prima sedmični režim doziranja, odnosno 21 dan nakon toga ako prima trosedmični režim doziranja.

Ukoliko pacijent propusti dozu lijeka Herzuma za više od sedmicu dana ponovo se primenjuje udarna doza u trajanju od oko 90 minuta (4 mg/kg za sedmično doziranje; 8 mg/kg za trosedmično doziranje). Naredne doze održavanja lijeka Herzuma (2mg/kg za sedmično doziranje; 6mg/kg za trosedmično doziranje) bi trebalo primjenjivati 7 dana, nakon toga ako pacijent prima sedmični režim doziranja, odnosno 21 dan nakon toga ako prima trosedmični režim doziranja.

Posebne populacije

Nisu obavljane specijalne farmakokinetičke studije na pacijentima starijeg životnog doba ili onima sa oslabljenom funkcijom jetre ili bubrega. U populacionoj farmakokinetičkoj analizi, pokazalo se da godine starosti i oslabljena funkcija bubrega ne utiču na raspoloživost trastuzumaba.

Pedijatrijska populacija

Ne postoji relevantna primjena lijeka Herzuma kod pedijatrijske populacije.

Način primjene

Inicijalna doza lijeka Herzuma se daje kao intravenska infuzija u trajanju od 90 minuta. Ne smije se koristiti kao brza intravenska ili bolus injekcija. Infuziju lijeka Herzuma bi trebalo da primjenjuje stručnjak obučen za tretman anafilakse i sva oprema za hitno reagovanje mora biti na raspolaganju. Pacijente treba posmatrati još najmanje šest sati po započinjanju prve infuzije i dva sata po započinjanju narednih infuzija da se uoče simptomi kao što je povišena tjelesna temperatura i drhtavice, ili drugi simptomi povezani sa infuzijom (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Prekid infuzije ili smanjenje brzine infuzije mogu da pomognu da se ovi simptomi kontrolišu. Infuzija se može produžiti kada se simptomi povuku.

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

Za uputstva o rekonstituciji intravenske formulacije lijeka Herzuma prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na trastuzumab, mišje proteine ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Pacijenti sa teškom dispnejom pri mirovanju zbog komplikacija uznapredovale maligne bolesti ili ako je potrebna dodatna terapija kisikom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Kako bi se poboljšala slijedljivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije predmetnog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Testiranje na HER2 mora se obaviti u specijalizovanoj laboratoriji koja može da obezbijedi adekvatnu validaciju postupka testiranja (vidjeti dio 5.1).

Trenutno nema dostupnih podataka dobijenih kliničkim ispitivanjima o ponovnom liječenju pacijenata koji su već bili liječeni lijekom Herzuma u sklopu adjuvantnog lečenja.

Disfunkcija srca

Opšta zapažanja

Kod pacijenata liječenih lijekom Herzuma postoji povećan rizik od razvoja kongestivne srčane insuficijencije (*engl. congestive heart failure, CHF*) (klasa II-IV prema *New York Heart Association [NYHA]*) ili asimptomatske srčane disfunkcije. Ovi događaji su primijećeni kod pacijenata koji su primali trastuzumab kao monoterapiju ili u kombinaciji sa paklitakselom ili docetakselom, posebno nakon hemoterapije koja sadrži antracikline (doksorubicin ili epirubicin). Navedeni događaji mogu biti umjereni do teški i u nekim slučajevima povezani sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Osim toga, neophodan je oprez pri liječenju pacijenata sa povećanim srčanim rizikom, npr. hipertenzija, zabilježena bolest koronarnih arterija, kongestivna srčana insuficijencija, ejekciona frakcija lijeve komore (LVEF) < 55%, starija životna dob.

Svi kandidati za terapiju lijekom Herzuma ali posebno oni koji su prethodno izlagani antraciklinu i ciklofosfamid (AC) treba da se podvrgnu početnoj kardiološkoj provjeri uključujući anamnezu i fizikalni pregled, elektrokardiogram (EKG), ehokardiogram i/ili radionuklidnu ventrikulografiju (MUGA skener) ili magnetnu rezonancu (MRI). Praćenje može pomoći u otkrivanju pacijenata kod kojih se razvijaju srčane tegobe. Kardiološke procjene, poput one koja se obavlja u sklopu početne procjene, trebalo bi ponavljati svaka 3 mjeseca tokom liječenja i na svakih 6 mjeseci nakon završetka liječenja do 24 mjeseca od posljednje primjene lijeka Herzuma. Prije donošenja odluke o liječenju lijekom Herzuma treba napraviti pažljivu procjenu koristi i rizika.

Na osnovu populacijske farmakokinetičke analize svih dostupnih podataka (vidjeti dio 5.2), trastuzumab može biti prisutan u cirkulaciji do 7 mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Herzuma. Kod pacijenata koji nakon prestanka liječenja lijekom Herzuma počnu da primaju antracikline postoji povećan rizik od disfunkcije srca. Ukoliko je moguće, treba izbjeći terapiju na bazi antraciklina do 7 mjeseci poslije prestanka primjene lijeka Herzuma. Ukoliko se antraciklini ipak primjene, potrebno je pažljivo pratiti srčanu funkciju pacijenta.

Kod pacijenata kod kojih se na preliminarnom pregledu prepozna eventualno postojanje kardiovaskularnih problema treba izvršiti formalnu kardiološku procjenu. Kod svih pacijenata treba dalje pratiti srčanu funkciju tokom terapije (npr. svakih 12 sedmica). Ovo praćenje može da pomogne da se identifikuju pacijenti kod kojih se razvijaju srčane tegobe. Pacijenti kod kojih se razvije asimptomatska srčana disfunkcija mogu imati koristi od češćih kontrola (npr. svakih 6-8 sedmica). Ako se kod pacijenta primjeti kontinuirano smanjenje funkcije lijeve komore, ali i dalje asimptomatsko, ljekar bi trebalo da razmotri prekid terapije lijekom Herzuma ukoliko se ne primjećuje nikakva klinička korist od nje.

Sigurnost nastavka ili ponovne primjene lijeka Herzuma kod pacijenata koji su imali srčane tegobe nije prospektivno istražena. Ako LVEF opadne za ≥ 10 istisnih jedinica ispod početne vrijednosti i također na manje od 50%, treba obustaviti terapiju i ponoviti procjenu LVEF u roku od približno 3 sedmice. Ako se vrijednost LVEF ne popravi, ili dodatno opadne, ili se razvije simptomatska kongestivna srčana insuficijencija, treba svakako razmisliti o obustavljanju terapije lijekom Herzuma, osim ako se ne smatra da je korist za pojedinačnog pacijenta veća od procenjenog rizika. Sve takve pacijente bi trebalo uputiti na procjenu kod kardiologa i potom pratiti.

Ako tokom terapije lijekom Herzuma dođe do razvoja simptomatske srčane insuficijencije, treba je liječiti standardnim lijekovima koji se propisuju za CHF.

Većini pacijenata koji su razvili kongestivnu srčanu insuficijenciju ili asimptomatsku srčanu disfunkciju u pivotalnim kliničkim studijama, stanje se poboljšalo nakon primjene standardne terapije kongestivne srčane insuficijencije koja podrazumijeva inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitor) ili blokatora angiotenzinskih receptora i beta blokatora. Većina pacijenata sa simptomima srčanih tegoba i dokazom kliničke koristi od liječenja trastuzumabom nastavila je terapiju bez pojave dodatnih kliničkih srčanih reakcija.

Metastatski karcinom dojke

Lijek Herzuma i antracikline ne treba primjenjivati istovremeno u kombinaciji kod MKD.

Pacijenti sa MKD, koji su prethodno primali antracikline, također su u riziku od pojave srčane disfunkcije tokom terapije lijekom Herzuma, iako je rizik niži nego kod istovremene primjene lijeka Herzuma i antarciklina.

Rani karcinom dojke

Kada se radi o pacijentima sa ranim karcinomom dojke, kardiološku procjenu koja se radi na početku treba ponavljati na svaka 3 mjeseca tokom terapije i na svakih 6 mjeseci nakon prekida terapije do 24 mjeseca od poslednje primjene lijeka Herzuma. Kod pacijenata koji primaju hemoterapiju koja sadrži antracikline, preporučuje se dalje praćenje, koje treba sprovoditi jednom godišnje do 5 godina nakon poslednje primjene lijeka Herzuma, ili duže, ako se primjeti kontrinuirano smanjenje LVEF-a.

Pacijenti koji su u anamnezi imali infarkt miokarda (IM), anginu pectoris koja zahtjeva liječenje, raniju ili postojeću kongestivnu srčanu insuficijenciju (NYHA klasa II-IV), LVEF < 55%, neku drugu kardiomiopatiju, srčanu aritmiju koja zahtjeva liječenje, klinički značajnu bolest srčanih zalistaka, loše kontrolisanu hipertenziju (hipertenzija kontrolisana standardnim liječenjem nije predstavljala prepreku) i hemodinamski značajan perikardijalni izliv bili su isključeni iz pivotalnih ispitivanja u kojima je ispitivana adjuvantna i neoadjuvantna primjena trastuzumaba kod ranog karcinoma dojke, pa se liječenje takvih pacijenata ne može preporučiti.

Adjuvantna terapija

Lijek Herzuma i antracikline ne treba primjenjivati istovremeno u kombinaciji u adjuvantnom liječenju.

Kod pacijenata sa ranim karcinomom dojke, koji su primali trastuzumab nakon hemoterapije koja je sadržala antracikline, primjećena je povećana incidencija simptomatskih i asimptomatskih kardioloških događaja, u poređenju sa primjenom režima bez antraciklina sa docetakselom i karboplatinom. Ovi događaji su bili više izraženi kada je primjena trastuzumaba započeta istovremeno sa taksanima, nego kada je primjena započeta nakon taksana. Nezavisno od režima primjene, najveći broj simptomatskih kardioloških događaja se javljao u prvih 18 mjeseci. U jednoj od 3 sprovedene pivotalne kliničke studije, sa dostupnom medijanom praćenja od 5,5 godina (BCIRG006), pacijenti kojima je primjena trastuzumaba započeta u kombinaciji sa taksanima, nakon terapije antraciklinom imali su kontinuiran porast u kumulativnoj stopi javljanja simptomatskih kardioloških ili neželjenih događaja vezanih za LVEF (ejekciona frakcija lijeve komore), i to do 2.37%, dok su pacijenti iz dvije komparativne grupe (antraciklin plus ciklofosamid i nakon toga primjena taksana ili taksan, karboplatin i trastuzumab) imali ove događaje u oko 1% slučajeva.

Faktori rizika za pojavu srčanog događaja utvrđeni u četiri velika ispitivanja adjuvantnog liječenja uključivali su stariju životnu dob (> 50 godina), nisku LVEF (< 55%) na početku liječenja, prije ili nakon započinjanja liječenja paklitakselom, smanjenje LVEF za 10-15 jedinica i prethodnu ili istovremenu primjenu antihipertenziva. Kod pacijenata koji su primali trastuzumab nakon završetka adjuvantne hemoterapije, rizik od srčane disfunkcije povezivan je sa većom kumulativnom dozom antraciklina primjenjenom prije početka liječenja trastuzumabom i indeksom tjelesne mase (eng. body mass index BMI) većim od 25 kg/m².

Neoadjuvantna- adjuvantna terapija

Kod pacijenata sa ranim karcinomom dojke koji su kandidati za neoadjuvantno - adjuvantnu terapiju, lijek Herzuma u kombinaciji sa antraciklinima se može primjeniti samo kod pacijenata koji nisu prethodno primili hemoterapiju, i to samo u režimima sa niskim dozama antraciklina npr. maksimalna kumulativna doza: doksorubicina 180mg/m² ili epirubicina 360 mg/m².

Ako su pacijenti bili liječeni istovremeno u punom ciklusu sa niskodoznim antraciklinima i lijekom Herzuma u sklopu neoadjuvantnog liječenja, posle operacije ne treba primjenjivati dodatnu citotoksičnu hemoterapiju. U drugim situacijama odluka o potrebi za dodatnom citotoksičnom hemoterapijom donosi se na osnovu individualnih faktora.

Iskustvo sa istovremenom primjenom trastuzumaba i režima sa niskim dozama antraciklina za sada je ograničeno na dva ispitivanja (MO16432 I BO22227).

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

Incidenca simptomatske disfunkcije srca u grupi koja je primala trastuzumab iznosila je 1,7%.

U pivotalnom ispitivanju BO22227, trastuzumab se primjenjivao istovremeno s neoadjuvantnom hemoterapijom koja se sastojala od četiri ciklusa epirubicina (kumulativna doza: 300 mg/m²); nakon medijana praćenja od više od 70 mjeseci, incidencija zatajenja srca/kongestivnog zatajenja srca iznosila je 0,3% grupi koja je primala trastuzumab za intravensku primjenu.

Kliničko iskustvo je ograničeno kod pacijenata starijih od 65 godina.

Reakcije na infuziju i preosjetljivost

Prijavljene su ozbiljne reakcije na infuziju lijeka Herzuma uključujući dispneu, hipotenziju, piskanje, hipertenziju, bronhospazam, supraventrikularnu tahiaritmiju, smanjenu zasićenost kiseonikom, anafilaksu, respiratorni distres, urtikariju i angioedem (vidjeti dio 4.8). Rizik od pojave reakcija na primjenu lijeka može se smanjiti premedikacijom. Većina ovih događaja nastaje u prva 2,5 sata po početku prve infuzije. Ako se reakcija na infuziju razvije, infuziju treba prekinuti ili smanjiti brzinu infuzije i pacijenta pratiti dok se svi manifestovani simptomi ne povuku (vidjeti dio 4.2). Ovi simptomi se mogu liječiti analgeticima/antipireticima, poput meperidina ili paracetamola, ili antihistaminicima, poput difenhidramina. Kod većine pacijenata simptomi se povlače i njima se potom ponovo primenjuje infuzija trastuzumaba. Teže reakcije uspešno su liječene potpornom terapijom uključujući kiseonik, beta-blokatore, i kortikosteroide. U rijetkim slučajevima, ove reakcije su praćene kliničkim tokom koji može da se završi fatalnim ishodom. Pacijenti koji u mirovanju imaju dispneu uzrokovanu komplikacijama uznapredovale maligne bolesti i prateće bolesti mogu biti izloženi povećanom riziku od reakcija vezanih za primjenu sa smrtnim ishodom. Prema tome, ove pacijente ne treba liječiti lijekom Herzuma (vidjeti dio 4.3).

Zabilježeni su i slučajevi inicijalnog poboljšanja poslije koga slijedi kliničko pogoršanje i odložena reakcija sa brzim kliničkim pogoršanjem. Fatalni ishodi su se dešavali u roku od nekoliko sati do sedam dana po primjeni infuzije. U vrlo rijetkim slučajevima, pacijenti su imali simptome reakcije na infuziju ili plućne simptome više od šest sati po započinjanju infuzije trastuzumaba. Pacijente treba upozoriti na mogućnost takve odložene pojave i treba im naložiti da se odmah jave svom ljekaru ako do razvoja takvih simptoma dođe.

Plućni događaji

U postmarketinškom praćenju prijavljivani su slučajevi teških plućnih reakcija koji su dovedeni u vezu sa upotrebom trastuzumaba (vidjeti dio 4.8). Ovi događaji su povremeno imali smrtni ishod. Uz to, zabilježeni su i slučajevi intersticijalne bolesti pluća uključujući i plućne infiltrate, akutni respiratorni distres sindrom, pneumoniju, pneumonitis, pleuralnu efuziju, respiratorni distres, akutni edema pluća i respiratornu insuficijenciju. Faktori rizika koji su povezani sa intersticijalnom bolešću pluća uključuju prethodnu ili istovremenu terapiju sa drugim antineoplastičnim lijekovima za koje se zna da su povezane sa tim, kao što su taksani, gemcitabin, vinorelbin ili terapija zračenjem. Ovi događaji mogu da nastanu kao reakcija na infuziju ili da imaju odložen početak. Pacijenti koji imaju dispneu pri mirovanju zbog komplikacija uznapredovale maligne bolesti i pratećih bolesti mogu biti izloženi povećanom riziku od plućnih događaja. Prema tome, ti pacijenti ne smiju da se liječe lijekom Herzuma (vidjeti dio 4.3). Treba obratiti pažnju na slučajeve pneumonitisa, posebno kod pacijenata koji istovremeno primaju taksane.

Pomoćne supstance s poznatim učinkom

Herzuma sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Ovaj lijek sadrži 0,6 mg polisorbata 20 u jednoj dozi od 150 mg. Ovaj lijek sadrži 1,7 mg polisorbata 20 u jednoj dozi od 420 mg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog ljekara ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Zvanična ispitivanja interakcija sa drugim lijekovima nisu sprovedena. Nisu uočene klinički značajne interakcije lijeka Herzuma sa paralelno primjenjivanim lijekovima u kliničkim ispitivanjima.

Efekat trastuzumaba na farmakokinetiku drugih antineoplastika

Farmakokinetički podaci iz kliničkih ispitivanja BO15935 i M77004 kod žena sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke ukazuju na to da izloženost paklitakselu i doksorubicinu (i njihovim glavnim metabolitima, 6- α hidroksipaklitaksel (POH) i doksorubicinol (DOL)) nije izmijenjena u prisustvu trastuzumaba (udarna doza od 8 mg/kg i.v. praćena dozom od 6 mg/kg na svake tri sedmice ili udarna doza od 4 mg/kg i.v. praćena dozom od 2 mg/kg jednom sedmično).

Međutim, trastuzumab može povećati ukupnu izloženost jednom od metabolita doksorubicina (7-deoksi-13-dihidro-doksorubicin, D7D). Biološka aktivnost D7D i klinički značaj povećanja nivoa ovog metabolita nisu poznati.

Podaci iz studije JP16003, sprovedene kod Japanki sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke koje su primale trastuzumab (4 mg/kg i.v. udarna doza i 2mg/kg i.v. jednom sedmično) i docetaksel (60 mg/m² i.v.), ukazuju na to da uporedna primjena trastuzumaba nema efekat na farmakokinetiku pojedinačne doze docetaksela. Studija JP19959 je bila podstudija BO18255 (ToGA), sprovedene kod japanskih pacijenata i pacijentkinja sa uznapredovalim karcinomom želuca radi proučavanja farmakokinetike kapecitabina i cisplatina kada se primjenjuju sa ili bez trastuzumaba. Rezultati ove male podstudije ukazuju na to da istovremena primjena cisplatina ili istovremena primjena cisplatina i trastuzumaba nemaju uticaja na izloženost biološki aktivnim metabolitima (npr. 5-FU) kapecitabina. Međutim, koncentracije samog kapecitabina u kombinaciji sa trastuzumabom bile su veće, a prosječno poluvrijeme eliminacije duže. Podaci takođe ukazuju na to da farmakokinetika cisplatina nije pod uticajem istovremene primjene kapecitabina ili kapecitabina i trastuzumaba.

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

Efekat antineoplastika na farmakokinetiku trastuzumaba

Poređenjem simuliranih serumskih koncentracija trastuzumaba nakon monoterapije (4 mg/kg udarna doza / 2 mg/kg jednom sedmično i.v.) i praćenih serumskih koncentracija kod japanskih žena sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke (studija JP16003) nisu pronađeni dokazi o farmakokinetičkom efektu istovremene primjene docetaksela na farmakokinetiku trastuzumaba.

Poređenje farmakokinetičkih rezultata iz dva klinička ispitivanja faza II (BO15935 i M77004) i jednog kliničkog ispitivanja faza III (H0648g) u kojoj su pacijenti bili na istovremenoj terapiji trastuzumabom i paklitakselom i dvije Faze II studija u kojima je trastuzumab primjenjivan kao monoterapija (W016229 i MO16982), kod žena sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke, pokazuje da se individualne i srednje najniže koncentracije trastuzumaba u serumu razlikuju unutar i između studija, ali nema jasnog efekta istovremene primjene paklitaksela na farmakokinetiku trastuzumaba.

Poređenjem podataka o farmakokinetici trastuzumaba iz ispitivanja M77004, u kojem su žene sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke bile istovremeno liječene trastuzumabom, paklitakselom i doksorubicinom, sa podacima o farmakokinetici trastuzumaba iz ispitivanja u kojima se trastuzumab primjenjivao u monoterapiji (H0649g) ili u kombinaciji sa antraciklinom plus ciklofosfamidom ili paklitakselom (ispitivanje H0648g), ukazala je na to da doksorubicin i paklitaksel nemaju uticaja na farmakokinetiku trastuzumaba.

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

Istovremena primjena anastrozola ne ukazuje na promjenu farmakokinetike trastuzumaba.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom dobu

Ženama u reproduktivnoj dobi trebalo bi savjetovati da koriste djelotvornu kontracepciju tokom terapije lijekom Herzuma i najmanje 7 mjeseci nakon završetka liječenja (vidjeti dio 5.2).

Trudnoća

Reproduktivna ispitivanja su sprovedena na makaki majmunima u dozama koje su bile do 25 puta veće od sedmične doze održavanja od 2 mg/kg intravenske formulacije trastuzumaba nisu otkrile dokaze oslabljene fertilnosti, niti oštećenja fetusa. Posmatran je transfer trastuzumaba kroz placentu tokom ranog (20-50 dana gestacije) i poznog (120 - 150 dana gestacije) razvoja fetusa. Nije poznato da li trastuzumab može da utiče na reproduktivni kapacitet. Budući da ispitivanja koja se rade na životinjama ne mogu uvijek da predvide i odgovor kod ljudi, primjenu trastuzumaba treba izbjegavati tokom trudnoće, osim ako potencijalna korist za majku prevazilazi potencijalne opasnosti za fetus.

U posmarketinškom periodu registrovani su slučajevi poremećaja rasta i/ili funkcije bubrega fetusa povezani sa oligohidramnionom, neki praćeni fatalnom plućnom hipoplazijom fetusa, kod trudnica koje su dobijale trastuzumab. Žene koje zatrudne, treba obavijestiti o mogućem oštećenju ploda. Ako se trudnica liječi lijekom Herzuma, ili ako pacijentkinja zatrudni tokom liječenja lijekom Herzuma ili u okviru 7 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Herzuma, poželjan je nadzor multidisciplinarnog tima.

Dojenje

Ispitivanje sprovedeno na ženkama makaki majmunima u periodu laktacije koje su primale doze 25 puta veće od nedeljne doze održavanja od 2 mg/kg intravenske formulacije trastuzumaba pokazale su da se trastuzumab izlučuje u mlijeku. Prisustvo trastuzumaba u serumu novorođenih majmuna nije bilo povezano ni sa kakvim neželjenim dejstvima na rast i razvoj od rođenja do uzrasta od 1 mjesec. Nije poznato da li se trastuzumab izlučuje u mlijeku žena. Budući da se humani IgG1 luči u mlijeku, a potencijalna šteta za novorođenče nije utvrđena, žene ne bi trebalo da doje tokom terapije lijekom Herzuma i još 7 mjeseci po primanju posljednje doze lijeka Herzuma.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju na plodnost.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lijek Herzuma nema uticaja ili ima zanemarljiv uticaj na psihofizičku sposobnost za upravljanje motornim vozilom i rukovanje mašinama. Međutim, pacijentima koji imaju reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.4) trebalo bi savjetovati da ne voze i ne upravljaju mašinama dok se simptomi ne povuku.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Među najozbiljnijim i/ili najčešćim neželjenim reakcijama prijavljenim kod upotrebe trastuzumaba su srčana disfunkcija, reakcije na infuziju, hematotoksičnost (posebno neutropenija), infekcije i neželjene reakcije u vezi sa plućima.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U ovom dijelu, korišćene su slijedeće kategorije učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $<1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$), veoma rijetko ($<1/10000$), nepoznato (ne može biti procijenjeno na osnovu raspoloživih podataka). U okviru svake grupe, neželjene reakcije su predstavljene u smjeru smanjenja stepena ozbiljnosti.

Podaci predstavljeni u Tabeli 1 su neželjene reakcije koje su prijavljene u vezi sa intravenskom primjenom trastuzumaba kao monoterapije ili u kombinaciji sa hemoterapijom u pivotalnim kliničkim studijama i u postmarketinškom praćenju.

Svi termini su zasnovani na najvišem procentu koji je viđen u pivotalnim kliničkim studijama.

Tabela 1. Neželjena dejstva prijavljena prilikom primjene intravenske formulacije trastuzumaba u monoterapiji ili u kombinaciji sa hemoterapijom u pivotalnim kliničkim ispitivanjima (N=8386) i nakon stavljanja lijeka u promet.

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija	vrlo često
	nazofaringitis	vrlo često
	neutropenijska sepsa	često
	cistitis	često
	gripa	često
	sinuzitis	često
	infekcija kože	često
	rinitis	često
	infekcije gornjeg respiratornog trakta	često
	infekcije urinarnog trakta	često
	crveni vjetar	često
	celulitis	često
	faringitis	često
	sepsa	često
Benigne i maligne neoplazme (uključujući ciste i polipe)	progresija maligne neoplazme	nepoznato
	progresija neoplazme	nepoznato
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	febrilna neutropenija	vrlo često
	anemija	vrlo često
	neutropenija	vrlo često
	smanjen broj belih krvnih ćelija/leukopenija	vrlo često
	trombocitopenija	vrlo često
	hipoprotrombinemija	nepoznato
	imunološka trombocitopenija	nepoznato
Imunološki poremećaji	preosjetljivost	često
	+ anafilaktička reakcija	rijetko
	+ anafilaktički šok	rijetko
Metabolički poremećaji i poremećaji prehrane	smanjenje/gubitak tjelesne mase	vrlo često
	anoreksija	vrlo često
	sindrom tumorske lize	nepoznato
	hiperkalemija	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	vrlo često
	anksioznost	često
	depresija	često
	poremećaj mišljenja	često
Poremećaji nervnog sistema	tremor	vrlo često
	omaglica	vrlo često
	glavobolja	vrlo često
	parestezija	vrlo često
	disgeuzija	vrlo često
	periferna neuropatija	često

	hipertonija	često
	somnolencija	često
	ataksija	često
	pareza	rijetko
	edem mozga	nepoznato
Poremećaji na nivou oka	konjuktivitis	vrlo često
	povećano izlučivanje suza	vrlo često
	suve oči	često
	edem papile očnog živca	nepoznato
	krvarenje retine	nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	gluhoća	manje često
Srčani poremećaji	↓ smanjenje krvnog pritiska	vrlo često
	↑ povećanje krvnog pritiska	vrlo često
	↑ nepravilni otkucaji srca	vrlo često
	↑ srčani flater	vrlo često
	palpitacije	vrlo često
	smanjena ejekcijska frakcija*	vrlo često
	+ srčana insuficijencija (kongestivna)	često
	+1 supraventrikularna tahiaritmija	često
	kardiomiopatija	često
	perikardni izliv	manje često
	kardiogeni šok	nepoznato
	perikarditis	
	bradikardija	često
	galopni ritam	nepoznato
Vaskularni poremećaji	navale vrućine	veoma često
	+1 hipotenzija	često
	vazodilatacija	često
Respiratorni, torakalni i poremećaji medijastinuma	+1 zviždanje	vrlo često
	+ dispneja	vrlo često
	kašalj	vrlo često
	epistaksa	vrlo često
	rinoreja	vrlo često
	+ pneumonija	često
	astma	često
	poremećaji pluća	često
	+ pleuralni izliv	često
	+ akutni respiratorni distres	nepoznato
	+ respiratorna insuficijencija	nepoznato
	respirato	
	pneumonitis	rijetko
	+ akutni plućni edem	nepoznato
	+ plućna fibroza	nepoznato
	+ bronhospazam	nepoznato

Odobreno
ALMBIH
16.12.2025.

	+hipoksija	nepoznato
	+smanjena zasićenost kisikom	nepoznato
	edem grla	nepoznato
	ortopneja	nepoznato
	plućni edem	nepoznato
	intersticijalna bolest pluća	nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja	vrlo često
	povraćanje	vrlo često
	mučnina	vrlo često
	¹ oticanje usne	vrlo često
	abdominalni bol	vrlo često
	dspepsija	vrlo često
	konstipacija	vrlo često
	stomatitis	vrlo često
	hemoroidi	često
	suva usta	često
Hepatobilijarni poremećaji	hepatocelularno oštećenje	često
	hepatitis	često
	osjetljivost jetre na dodir	često
	žutica	retko
	insuficijencija jetre	nepoznato
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	eritem	vrlo često
	osip	vrlo često
	¹ otečeno lice	vrlo često
	alopecija	vrlo često
	promjene na noktima	vrlo često
	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske	vrlo često
	akne	često
	suha koža	često
	ekhimioza	često
	hiperhidroza	često
	makulopapularni osip	često
	pruritus	često
	onihoklaza	često
	dermatitis	često
	urtikarija	manje često
	angioedem	nepoznato
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	artralgija	vrlo često
	¹ napetost mišića	vrlo često
	mijalgija	vrlo često
	artritis	često
	bol u leđima	često
	bol u kostima	često
	mišićni grčevi	često
	bol u vratu	često
	bol u ekstremitetima	često
Poremećaji na nivou bubrega	poremećaj funkcije bubrega	često

	membranski glomerulonefritis	nepoznato
	glomerulonefropatija	nepoznato
	bubrežna insuficijencija	nepoznato
Trudnoća, puerperijum, i perinatalna stanja	oligohidramnion	nepoznato
	bubrežna hipoplazija	nepoznato
	plućna hipoplazija	nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki	zapaljenje dojke/mastitis	često
Opšti poremećaj i reakcije na mjestu primjene	astenija	vrlo često
	bol u grudima	vrlo često
	jeza	vrlo često
	umor	vrlo često
	simptomi nalik influenci	vrlo često
	reakcije povezane sa infuzijom	vrlo često
	bol	vrlo često
	pireksija	vrlo često
	upala sluznice	vrlo često
	periferni edem	vrlo često
	malaksalost	često
	edem	često
Povrede, trovanje, proceduralne komplikacije	kontuzija	često

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

¹Označava prijavljene neželjene reakcije uglavnom povezane sa infuzijom. Specifični procenti nisu dostupni.

*Primjećeno u kombinovanoj terapiji poslije antraciklina i u kombinaciji sa taksanima.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Srčana disfunkcija

Kongestivna srčana insuficijencija, NYHA klasa II-IV je česta neželjena reakcija povezana sa primjenom lijeka Herzuma i povezana je sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4). Kod pacijenata liječenih trastuzumabom primjećeni su znakovi i simptomi srčane disfunkcije, poput dispneje, ortopneje, pojačanog kašlja, plućnog edema, trećeg srčanog zvuka ili smanjene ejakcije frakcije komore (vidjeti dio 4.4).

U 3 pivotalne kliničke studije sa adjuvantnom primenom trastuzumaba u kombinaciji sa hemoterapijom, incidencija poremećaja srčane funkcije gradusa 3/4 (posebno simptomatska kongestivna srčana insuficijencija) je bila slična kod pacijenta koji su primali samo hemoterapiju (tj. nisu primali trastuzumab) kao i kod pacijenata koji su primali trastuzumab nakon taksana (0,3 - 0,4%). Stopa ovih neželjenih događaja je bila najviša kod pacijenata koji su primali trastuzumab istovremeno sa taksanom (2,0%). U sklopu neoadjuvantne terapije, iskustvo sa istovremenom primjenom trastuzumaba i niskih doza antraciklina je ograničeno (vidjeti dio 4.4).

Kada se trastuzumab primjenjivao nakon završetka adjuvantne hemoterapije, srčana insuficijencija NYHA klase III-IV primjećena je kod 0,6% pacijenata iz grupe liječene godinu dana, nakon medijane praćenja od 12 mjeseci. U studiji BO16348, nakon medijane praćenja od 8 godina, incidencija teške kongestivne srčane insuficijencije (NYHA klasa III i IV) u grupi sa jednogodišnjom terapijom trastuzumabom iznosila je 0,8%, dok je stopa blage simptomatske i asimptomatske disfunkcije lijeve komore iznosila 4,6%.

Reverzibilnost teške kongestivne srčane insuficijencije (definisana kao niz od najmanje dvije uzastopne vrijednosti LVEF $\geq$ 50% nakon događaja) bila je primjećena kod 71,4% pacijenata liječenih trastuzumabom. Reverzibilnost blage simptomatske i asimptomatske disfunkcije lijeve komore

ustanovljena je kod 79,5% pacijenata liječenih trastuzumabom. Približno 17% ishoda povezanih sa srcem nastupilo je nakon završetka liječenja trastuzumabom.

U pivotalnim ispitivanjima intravenske formulacije trastuzumaba u liječenju metastatske bolesti, incidencija srčane disfunkcije kretala se između 9% i 12% kod primjene u kombinaciji sa paklitakselom, u poređenju sa 1% - 4% kod primjene samog paklitaksa. U primjeni monoterapije, stopa je iznosila 6% - 9%. Najviša stopa srčane disfunkcije zabilježena je kod pacijenata koji su primali trastuzumab istovremeno sa antraciklinom/ciklofosfamidom (27%), što je značajno više nego kod primjene samo antraciklina/ciklofosfamida (7% - 10%). U kasnijem ispitivanju u kom se prospektivno pratila srčana funkcija, incidencija simptomatske kongestivne srčane insuficijencije bila je 2,2% kod pacijenata koji su primali trastuzumab i docetaksel, u poređenju sa 0% kod pacijenata koji su primali samo docetaksel. Kod većine pacijenata (79%) kod kojih se u tim ispitivanjima razvila srčana disfunkcija došlo je do poboljšanja nakon što su primili standardnu terapiju za kongestivnu srčanu insuficijenciju.

Infuzijske reakcije, reakcije slične alergijama i preosetljivost

Procenjeno je da će približno 40% pacijenata koji se liječe trastuzumabom imati neki oblik infuzijske reakcije. Međutim, većina reakcija povezanih sa infuzijom je blagog do umjerenog intenziteta (NCI-CTC gradacijski sistem) i obično se javljaju na početku liječenja, npr. u toku prve, druge ili treće infuzije i rjeđe u narednim infuzijama. Reakcije uključuju povišenu tjelesnu temperaturu, groznicu, dispneju, hipotenziju, piskanje, bronhospazam, tahikardiju, smanjenu zasićenost kiseonikom, respiratorni distres, osip, mučninu, povraćanje i glavobolju (vidi dio 4.4). Stopa pojave reakcija povezanih sa infuzijom, uključujući sve stepene ovih reakcija, razlikovala se od ispitivanja do ispitivanja u zavisnosti od indikacije, metodologije prikupljanja podataka i od toga da li se trastuzumab primjenjivao u kombinaciji sa hemoterapijom ili kao monoterapija.

Ozbiljne anafilaktičke reakcije koje zahtijevaju hitnu medicinsku intervenciju uglavnom se javljaju u toku prve ili druge infuzije trastuzumaba (vidjeti dio 4.4) i bile su povezane sa smrtnim ishodom.

U izolovanim slučajevima primjećene su anafilaktoidne reakcije.

Hematotoksičnost

Febrilna neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija i neutropenija su veoma česti. Učestalost javljanja hipoprotrombinemije nije poznata. Rizik od pojave neutropenije može biti blago povišen kada se trastuzumab primjenjuje sa docetakselom nakon terapije antraciklinima.

Plućni događaji

Ozbiljne plućne neželjene reakcije povezane sa primjenom trastuzumaba, povezane su sa smrtnim ishodom. Ovo uključuje, ali nije ograničeno na plućne infiltrate, sindrom akutnog respiratornog distresa, pneumoniju, pneumonitis, pleuralni izliv, respiratorni distres, akutni plućni edem i respiratornu insuficijenciju (vidjeti dio 4.4).

Detalji mjera za minimalizaciju rizika koji su sastavni dijelovi EU plana za upravljanje rizikom, dati su u dijelu : Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka (vdjeti dio 4.4).

Imunogenost

U studiji EBO za neoadjuvant-adjuvant (BO22227), s medijanom praćenja većim od 70 mjeseci, 10,1% (30/296) bolesnika liječenih intravenski trastuzumabom su razvili antitijela protiv trastuzumaba.. Neutralizirajuća antitijela na trastuzumab otkrivena su u uzorcima nakon početne vrijednosti u 2 od 30 pacijenata liječenih trastuzumabom za intravensku primjenu.

Klinički značaj tih antitijela nije poznat; međutim, ta antitijela naizgled nisu negativno uticala na farmakokinetiku, efikasnost (određenu potpunim patološkim odgovorom [engl. pathological complete response, pCR]) niti bezbjednost (određenu na osnovu javljanja reakcija povezanih sa primjenom lijeka) trastuzumaba za intravensku primenu.

Nema dostupnih podataka o imunogenosti trastuzumaba kod karcinoma želuca.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nije bilo iskustava sa predoziranjem u kliničkim ispitivanjima na ljudima. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima nisu korištene pojedinačne doze lijeka Herzuma veće od 10mg/kg; doza održavanja od 10 mg/kg svake treće sedmice nakon udarne doze od 8 mg/kg ispitivana je u kliničkom ispitivanju kod pacijenata sa metastatskim karcinomom želuca. Doze do ove vrijednosti bile su dobro tolerisane.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Herzuma je sličan biološki lijek

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici, monoklonsko antitijelo

ATC šifra: L01FD01

Trastuzumab je rekombinantno humanizovano IgG1 monoklonsko antitijelo usmjereno na receptor 2 humanog epidermalnog faktora rasta (HER2). Prekomjerna ekspresija HER2 zabilježena je kod 20% do 30% primarnih karcinoma dojke. Testovi određivanja stepena HER2 pozitivnosti u karcinomu želuca (GC) primjenom imunohistohemijskih metoda (IHC) i fluorescentne in situ hibridizacije (FISH) ili hromogene in situ hibridizacije (CISH) pokazale su da postoji široka varijabilnost HER2 pozitivnosti u opsegu od 6.8% do 34.0% za IHC i 7.1% do 42.6% za FISH. Studije pokazuju da pacijenti sa karcinomom dojke čiji tumori pokazuju prekomjernu ekspresiju HER2 imaju kraće vreme preživljavanja bez progresije bolesti u poređenju sa pacijentima čiji tumori ne pokazuju prekomjernu ekspresiju HER2. Ekstraćelijski domen ovog receptora (ECD, p105) može preći u krv i mjeriti se u uzorcima seruma.

Mehanizam djelovanja

Trastuzumab se vezuje sa visokim afinitetom i specifičnošću za subdomen IV, jukstamembranski region vanćelijskog domena HER2. Vezivanje trastuzumaba za HER2 inhibira ligand-nezavisnu HER2 signalizaciju i sprječava proteolitičko cjepanje svog ekstracelularnog domena, što je mehanizam aktivacije HER2 receptora. Pokazano je da trastuzumab i u *in vitro* testovima i na životinjama inhibira proliferaciju humanih tumorskih ćelija koje prekomjerno ekspimiraju HER2. Uz to, trastuzumab je snažan posrednik ćelijske citotoksičnosti zavisne od antitijela (ADCC - antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity). *In vitro*, pokazano je da trastuzumabom posredovana ADCC prije svega djeluje na tumorske ćelije koje

prekomjerno ekspimiraju HER2 u poređenju sa tumorskim ćelijama koje ne ekspimiraju HER2 prekomjerno.

Detekcija prekomjerne ekspresije HER2 ili HER2 genske amplifikacije

Detekcija prekomjerne ekspresije HER2 ili HER2 genske amplifikacije u karcinomu dojke

Herzumu treba koristiti samo kod pacijenata čiji tumori prekomjerno ekspimiraju HER2 ili se odlikuju genskom amplifikacijom HER2, što je potvrđeno validiranim i preciznim testovima. Prekomjerna ekspresija HER2 se detektuje korištenjem imunohistohemijske metode (IHC) određivanja fiksiranih tumorskih blokova (vidjeti 4.4). Genska amplifikacija HER2 treba da se otkriva korišćenjem fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH) ili hromogenom *in situ* hibridizacijom (CISH) fiksiranih tumorskih blokova. Pacijenti ispunjavaju uslove za primenu terapije lijekom Herzuma ako pokazuju snažnu prekomjernu ekspresiju HER2 što se opisuje kao skor 3+ po IHC ili pozitivni FISH ili CISH rezultat.

Da bi se obezbjedili tačni i ponovljivi rezultati, testiranje se mora obaviti u specijalizovanoj laboratoriji koja može da obezbjedi validaciju procedure testiranja.

Predlaže se slijedeći sistem bodovanja za procjenu prebrojavanja IHC prikazan u tabeli 2.

Tabela 2. Preporučeni sistem klasifikacije za procjenu IHC intenziteta bojenja kod karcinoma dojke

Kategorija	Intenzitet bojenja	Procena prekomerne ekspresije HER2
0	Nikakvo prebojavanje nije primjećeno ili se prebojavanje membrane uočava kod <10% tumorskih ćelija	Negativno
1+	Blijedo/jedva primjetno prebojavanje membrane uočava se kod >10% tumorskih ćelija. Obojeni su samo dijelovi ćelijske membrane.	Negativno
2+	Blago do umjereno prebojavanje cijele membrane uočava se kod >10% tumorskih ćelija.	Nepouzdan rezultat
3+	Jako, prebojavanje cijele membrane uočava se kod >10% tumorskih ćelija.	Pozitivno

Uopšteno govoreći, FISH se smatra pozitivnim ako je odnos broja HER2 genskih kopija po tumorskoj ćeliji u odnosu na broj kopija hromozoma 17 veći ili jednak 2, ili ako ima više od 4 kopije HER2 gena po tumorskoj ćeliji ako se ne koristi kontrola hromozoma 17.

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

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

Za svaku drugu metodu koja se može koristiti za procjenu ekspresije HER2 proteina ili gena, analize se smiju raditi samo u laboratorijama koje obezbjeđuju najsavremenije, provjerene metode. Takve metode moraju biti nedvosmisleno precizne i dovoljno tačne da se pokaže prekomjerna ekspresija HER2 i mora biti u stanju da napravi razliku između umjerene (što odgovara 2+) i jake (što odgovara 3+) prekomjerne ekspresije HER2.

Detekcija prekomjerne ekspresije HER2 ili HER2 genske amplifikacije u karcinomu želuca

Za detekciju prekomjerne ekspresije HER2 i HER2 genske amplifikacije treba koristiti samo precizne i validirane testove. IHC se preporučuje kao prvi modalitet testiranja, a u slučajevima gde je takođe potreban status HER2 genske amplifikacije, primjenjuje se ili srebrom pojačana *in situ* hibridizacija (SISH) ili FISH tehnika. SISH tehnologija se preporučuje jer omogućava paralelnu procjenu histologije i

morfologije tumora. Da bi se obezbjedila validacija test procedura i dobijanje tačnih i ponovljivih rezultata, HER2 ispitivanje se mora sprovoditi u laboratoriji sa obučanim osobljem. Kompletно uputstvo o izvođenju testa i interpretaciji rezultata treba uzeti iz uputstva o proizvodu koje se dobija uz HER2 testove.

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

U studiji koja je poredila metode (studija D008548) uočen je visok stepen podudarnosti (>95%) za SISH i FISH tehniku detekcije HER2 genske amplifikacije kod pacijenata sa karcinomom želuca.

Prekomjernu ekspresiju HER2 treba detektovati korišćenjem imunohistohemijskog testa (IHC) fiksiranih tumorskih blokova; HER2 gensku amplifikaciju treba detektovati korišćenjem *in situ* hibridizacije, npr. SISH ili FISH na fiksiranim tumorskim blokovima.

Preporučeni sistem bodovanja za procjenu bojenja uzoraka IHC metodom rezimirani su u tabeli 3:

Tabela 3. Preporučeni sistem klasifikacije za procjenu IHC intenziteta bojenja kod karcinoma želuca

Kategorija	Hirurški uzorak - intenzitet obojenosti	Uzorak biopsije - intenzitet obojenosti	Procjena prekomerne ekspresije HER2
0	Nema reakcije ili ima membranske reakcije u < 10% tumorskih ćelija	Nema reakcije ili nema membranske reakcije ni u jednoj tumorskoj ćeliji	Negativna
1+	Blijeda/jedva primjetna membranska reakcija u ≥ 10% tumorskih ćelija; ćelije su reaktivne samo u djelu njihove membrane	Nakupine tumorskih ćelija sa blijedom/jedva primjetnom membranskom reakcijom, nezavisno od procenta tumorskih ćelija koje su obojene	Negativna
2+	Slaba do umjerena kompletna, bazolateralna ili lateralna membranska reakcija u ≥ 10% tumorskih ćelija	Nakupine tumorskih ćelija sa slabom do umjerenom kompletnom, bazolateralnom ili lateralnom membranskom reakcijom, bez obzira na postotak tumorskih ćelija koje su obojene	Nepoznat rezultat
3+	Jaka, kompletna, bazolateralna ili lateralna membranska reaktivnost u ≥ 10% tumorskih ćelija	Nakupine tumorskih ćelija sa jakom kompletnom, bazolateralnom ili lateralnom membranskom reaktivnošću bez obzira na postotak obojenih tumorskih ćelija	Pozitivna

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

Klinička efikasnost i bezbjednost

Metastatski karcinom dojke

Trastuzumab je korišten u kliničkim ispitivanjima kao monoterapija za pacijente sa MKD koji imaju tumore koji prekomjerno ekspimiraju HER2 i koji nisu reagovali na jedan ili više hemoterapijskih režima korištenih za njihovu metastatsku bolest (samo trastuzumab).

Trastuzumab je korišten i u kombinaciji sa paklitakselom i docetakselom za liječenje pacijenata koji nisu primali terapiju za njihovu metastatsku bolest. Pacijenti koji su prethodno primali adjuvantnu hemoterapiju na bazi antraciklina liječeni su paklitakselom (175 mg/m^2 u infuziji preko 3 sata) sa trastuzumabom ili bez njega. U pivotalnim istraživanjima docetaksela (100 mg/m^2 u infuziji tokom 1 sat) sa trastuzumabom ili bez njega, 60% pacijenata je prethodno primalo adjuvantnu terapiju na bazi antraciklina. Pacijenti su primali trastuzumab do pogoršanja bolesti.

Efikasnost trastuzumaba u kombinaciji sa paklitakselom kod pacijenata koji nisu primali prethodnu adjuvantnu terapiju antraciklinima nije ispitivana. Međutim, trastuzumab plus docetaksel je bio efikasan kod pacijenata bilo da su dobijali prethodnu adjuvantnu terapiju antraciklinima ili ne.

Metoda testiranja za prekomjernu ekspresiju HER2 koja se u kliničkim ispitivanjima koristila za odabir pacijenata koji se mogu podvrgnuti terapiji monoterapijom trastuzumabom ili kombinacijom trastuzumaba i paklitaksela, zasnivala se na imunohistohemijskoj metodi određivanja HER2 u materijalu uzetom iz tumora dojke, pomoću monoklonskih antitijela CB11 i 4D5 miševa. Ova tkiva su fiksirana u formalinu ili Buinovom fiksativu. Ovi testovi u okviru kliničkih istraživanja obavljani su u centralnoj laboratoriji korišćenjem skale od 0 do 3+. Pacijenti čije prebojavanje je klasifikovano kao 2+ ili 3+ su uključeni u ispitivanje, a oni čije prebojavanje je klasifikovano kao 0 ili 1+ nisu. Više od 70% uključenih bolesnika imalo je prekomjernu ekspresiju od 3+. Ovi podaci govore da su povoljna dejstva bila veća kod onih pacijenata koji su imali više nivoe prekomjerne ekspresije HER2 (3+).

Glavna metoda testiranja koja je korišćena za utvrđivanje HER2 pozitivnosti u pivotalnim ispitivanjima docetaksela, sa trastuzumabom ili bez njega, bila je imunohistohemija. Manji broj pacijenata testiran je korišćenjem fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH). U ovom ispitivanju, 87% pacijenata imalo je oboljenje koje je bilo ICH3+ i 95% pacijenata je imalo oboljenje koje je bilo ICH3+ i/ili FISH pozitivno.

Sedmično doziranje kod metastatskog karcinoma dojke

Rezultati efikasnosti ispitivanja monoterapije i kombinovane terapije rezimirani su u Tabeli 4:

Tabela 4. Rezultati efikasnosti iz ispitivanja monoterapije i kombinovane terapije

Parametar	Monoterapija	Kombinovana terapija			
	Trastuzumab ¹ N=172	Trastuzumab plus paklitaksel ² , N=68	Paklitaksel ² N=77	Trastuzumab plus docetaksel ³ N=92	Docetaksel ³ N=94
Stopa odgovora (95% CI)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Srednje trajanje odgovora (u mjesecima) (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)
Srednje vrijeme do progresije bolesti (u mjesecima) (95% CI)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Srednje vreme preživljavanja (u	16,4	24,8	17,9	31,2	22,74

**Odobreno
ALMBIH
16.12.2025.**

mjesecima)(95% CI)	(12,3-ne)	(18,6-33,7)	(11,2-23,8)	(27,3-40,8)	(19,1-30,8)
--------------------	-----------	-------------	-------------	-------------	-------------

TTP = vrijeme do progresije; "ne" označava da se ili nije moglo procijeniti, ili da nije još dostignuto; CI - interval pouzdanosti

1. Studija H0649g: podgrupa bolesnika IHC3+
2. Studija H0648g: podgrupa bolesnika IHC3+
3. Studija M77001: kompletna grupa (pacijenti predviđeni za liječenje - intent to treat), 24-ormjesečni rezultati

Kombinovana terapija trastuzumabom i anastrozolom

Trastuzumab je ispitivan u kombinaciji sa anastrozolom za prvu liniju terapije MKD kod postmenopauzalnih pacijentkinja sa prekomjernom ekspresijom HER2, pozitivnih na hormonske receptore (t.j. estrogenske receptore (ER) i/ili progesteronske receptore (PR)). Preživljavanje bez progresije dvostruko je produženo kod pacijentkinja koje su primale trastuzumab plus anastrozol, u poređenju sa onima koje su primale samo anastrozol (4,8 mjeseci u poređenju sa 2,4 mjeseca). Od ostalih parametara, poboljšanja pri primjeni kombinovane terapije uočena su u ukupnoj stopi odgovora na liječenje (16,5% prema 6,7%), stepen kliničke koristi (42,7% prema 27,9%), vrijeme do progresije bolesti (4,8 prema 2,4 mjeseca). Što se tiče vremena do odgovora i trajanja odgovora, nije zabilježena nikakva razlika između ovih grupa. Srednje ukupno preživljavanje produženo je za 4,6 mjeseci kod pacijenata u grupi koja je primala kombinovanu terapiju. Ova razlika nije bila statistički značajna. Međutim, više od polovine pacijenata u grupi koja je primala samo anastrozol prebačena je na režim koji je sadržao trastuzumab, nakon progresije bolesti.

Trosedmični režim doziranja kod metastatskog karcinoma dojke

U Tabeli 5 prikazani su rezultati efikasnosti u nekomparativnoj studiji sa monoterapijom i sa kombinovanom terapijom:

Tabela 5 .Rezultati efikasnosti iz nekomparativnih ispitivanja monoterapije i kombinovane terapije

Parametar	Monoterapija		Kombinovana terapija	
	Trastuzumab ¹ N=105	Trastuzumab ² N=72	Trastuzumab plus paklitaksel ³ N=32	Trastuzumab plus docetaksel ⁴ N=110
Stopa odgovora (95% CI)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Srednje trajanje odgovora (u mjesecima)	10.1 (2.8-35.6)	7.9 (2.1-18.8)	10.5 (1.8-21)	13.4 (2.1-55.1)
Srednje vrijeme do progresije bolesti TTP (u mjesecima) (95% CI)	3.4 (2.8-4.1)	7.7 (4.2-8.3)	12.2 (6.2-ne)	13.6 (11-16)
Srednje vrijeme preživljavanja (u mjesecima) (95% CI)	ne	ne	ne	47.3 (32-ne)

TTP = vrijeme do progresije bolesti; "ne" ukazuje da nije moglo biti utvrđeno ili nije još uvek postignuto.

1. Studija WO16229: udarna doza 8 mg/kg, potom 6 mg/kg u trosedmičnom režimu
2. Studija MO16982: udarna doza 6mg/kg sedmično u toku 3 sedmice potom 6mg/kg u trosedmičnom režimu
3. BO15935
4. MO16419

Mjesta progresije bolesti

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

Rani karcinom dojke (adjuvantna terapija)

Rani karcinom dojke se definiše kao nemetastatski primarni invazivni karcinom dojke. U uslovima adjuvantne terapije, trastuzumab je ispitivan u 4 velika multicentrična randomizovana ispitivanja:

- Studija BO16348 je dizajnirana da se uporedi godinu dana u odnosu na dvije godine terapije lijekom trastuzumab u intervalima od tri sedmice sa pacijentkinjama koje su imale HER2 pozitivni RKD posle operacije, uvođenja hemoterapije i radioterapije (ako je primjenljivo). Osim toga, napravljeno je poređenje dvogodišnjeg naspram jednogodišnjeg liječenja trastuzumabom. Odabranim pacijentima primjenjivao se trastuzumab u početnoj dozi od 8 mg/kg, a zatim u dozi od 6 mg/kg svake tri sedmice ili tokom godinu dana ili tokom dvije godine.
- Studije NSABP B31 i NCCTG N9831 i koje uključuju zajedničku analizu, su dizajnirane da istraže kliničku korist od primjene kombinacije trastuzumaba i paklitaksela nakon AC hemioterapije, a pored toga studija NCCTG N9831 je ispitivala dodatak trastuzumaba nakon AC→P hemioterapije kod pacijenata sa HER2 pozitivnim RKD, nakon operacije.
- Studija BCIRG 006 je dizajnirana da ispita primenu kombinacije trastuzumaba i docetaksela nakon AC hemioterapije ili u kombinaciji sa docetakselom i karboplatinom kod pacijenata sa HER2 pozitivnim RKD, nakon operacije.

U studiji HERA ispitivani su pacijenti sa ranim, operabilnim, primarnim invazivnim adenokarcinomom dojke, sa pozitivnim aksilarnim nodusima ili negativnim ako je tumor bio prečnika najmanje 1 cm.

U zajedničkoj analizi studija NSABP B-31 i NCCTG N9831, ispitivane su žene sa ranim, operabilnim karcinomom dojke u visokom riziku, definisanim kao HER2 pozitivan i aksilarni limfni nodus pozitivan ili HER2 pozitivan i limfni nodus negativan sa odlikama visokog rizika (veličina tumora >1cm i ER negativni, ili veličina tumora >2cm, bez obzira na hormonski status).

U kliničkom ispitivanju BCIRG 006 gde je HER2 bio pozitivan, rani karcinom dojke bio je ograničen na pacijente sa pozitivnim limfnim čvorovima ili na pacijente sa negativnim limfnim čvorovima visokog rizika, bez zahvaćenih limfnih nodusa (pN0), i sa najmanje jednim od slijedećih faktora: veličina tumora veća od 2 cm, estrogen receptor i progesteron receptor negativni, histološkog i/ili nuklearnog gradusa 2-3, ili mlađe od 35 godina.

Rezultati efikasnosti studije BO16348 nakon medijane praćenja od 12 mjeseci* i 8 godina**, sažeto su prikazani u Tabeli 6.

Tabela 6 Rezultati efikasnosti iz studije BO16348

Parametar	Medijana praćenja 12 mjeseci*		Medijana praćenja 8 godina**	
	Opservacija N=1693	Trastuzumab 1 godina N = 1693	Opservacija N= 1697***	Trastuzumab 1 godina N = 1702***
Preživljavanje bez bolesti - Br. pacijentkinja sa događajem - Br. pacijentkinja bez događaja P-vrijednost u poređenju sa opservacijom Hazardni odnos u poređenju sa opservacijom	219 (12.9 %) 1474 (87.1%) 0.0001 0.54	127 (7.5 %) 1566 (92.5 %) 0.0001 0.54	570 (33.6 %) 471 (27.7 %) 1127 (66.4 %) 1231 (72.3 %) 0.0001 0.76	
Preživljavanje bez recidiva - Br. pacijentkinja sa događajem - Br. pacijentkinja bez događaja P-vrijednost u poređenju sa opservacijom Hazardni odnos u poređenju sa opservacijom	208 (%) 12.3 %) 1485 (87.7 %) 1580 (93.3 %) 0.0001 0.51	113 (6.7 %) 1580 (93.3 %) 0.0001 0.51	506 (29.8 %) 399 (23.4 %) 1191 (70.2 %) 1303 (76.6 %) 0.0001 0.73	
Preživljavanje bez udaljene bolesti - Br. pacijentkinja sa događajem - Br. pacijentkinja bez događaja P-vrijednost u poređenju sa opservacijom Hazardni odnos u poređenju sa opservacijom	184 (10.9 %) 99 (5.8 %) 1508 (89.1 %) 1594 (94.6 %) 0.0001 0.50	99 (5.8 %) 1594 (94.6 %) 0.0001 0.50	488 (28.8 %) 399 (23.4 %) 1209 (71.2 %) 1303 (76.6 %) 0.0001 0.76	
Ukupno preživljavanje (smrt) - Br. pacijentkinja sa događajem - Br. pacijentkinja bez događaja P-vrijednosti u poređenju sa opservacijom Hazardni odnos u poređenju sa opservacijom	40 (2.4 %) 31 (1.8 %) 1653 (97.6 %) 1662 (98.2 %) 0.24 0.75	31 (1.8 %) 1662 (98.2 %) 0.24 0.75	350 (20.6 %) 278 (16.3 %) 1347 (79.4 %) 1424 (83.7 %) 0.0005 0.76	

*Jedan od dva primarna ishoda, preživljavanje bez bolesti tokom jedne godine u poređenju sa opservacijom, dostigao je prethodno definisanu statističku graničnu vrijednost.

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

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

Rezultati efikasnosti iz privremene analize efikasnosti nadmašili su prethodno definisanu statističku graničnu vrijednost za poređenje grupe lečene trastuzumabom tokom jedne godine naspram opservacije. Nakon medijane praćenja od 12 mjeseci, hazardni odnos (eng. hazard ratio, HR) za preživljavanje bez bolesti (engl. disease-free survival, DFS) iznosio je 0,54 (95% CI 0,44; 0,67), što ukazuje na apsolutnu

korist, a u smislu stope dvogodišnjeg preživljavanja bez bolesti 7,6% procentnih poena u korist grupe koja je primala trastuzumab (85,8% prema 78,2%).

Završna analiza sprovedena nakon medijane praćenja od 8 godina ukazala je na smanjenje rizika od 24% u grupi liječenoj trastuzumabom tokom 1 godine u poređenju sa samo opservacijom (HR=0,76, 95% CI 0,67; 0,86). To ukazuje na apsolutnu korist u smislu 8-godišnjeg preživljavanja bez bolesti sa razlikom od 6,4% u korist grupe liječene 1 godinu trastuzumabom.

U pomenutoj završnoj analizi, produžavanje liječenja trastuzumabom na dvije godine nije pokazalo dodatnu korist u odnosu na jednogodišnje liječenje [hazardni odnos za preživljavanje bez bolesti (DFS HR) u populaciji kojoj je namenjeno liječenje (ITT) tokom 2 godine naspram 1 godine = 0,99 (95% CI: 0,87; 1,13), p-vrednost =0,90 i hazardni odnos za ukupno preživljavanje (OS HR) = 0,98 (0,83; 1,15); p-vrednost = 0,78]. Stopa asimptomatske srčane disfunkcije bila je povećana u grupi liječenoj tokom 2 godine (8,1% naspram 4,6% u grani liječenoj tokom 1 godine). Barem jedno neželjeno dejstvo stepena 3 ili 4 pojavilo se kod više pacijenata u grupi liječenoj tokom 2 godine (20,4%) u poređenju sa granom liječenom tokom 1 godine (16,3%).

U studijama NSABP B-31 i NCCTG N9831 i primjena trastuzumaba je započeta u kombinaciji sa paklitakselom, nakon AC hemoterapije.

Doksorubicin i ciklofosamid su primjenjivani istovremeno na slijedeći način:

- doksorubicina u vidu intravenskog bolusa u dozi od 60 mg/m², na svake 3 sedmice, tokom 4 ciklusa
- ciklofosamid intravenski, u dozi od 600 mg/m² u trajanju preko 30 minuta, na svake 3 sedmice, tokom 4 ciklusa

Paklitaksel u kombinaciji sa trastuzumabom je primjenjivan na slijedeći način:

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

Rezultati efikasnosti iz zajedničke analize studija NSABP B-31 i NCCTG N9831 u trenutku konačne analize preživljavanja bez bolesti* su date u Tabeli 7. Medijana praćenja je iznosila 1,8 godina za pacijente u AC→P grupi i 2,0 godine za pacijente u AC→PH grupi.

Tabela 7. Sažeti prikaz rezultata efikasnosti iz zajedničke analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG 9831 u trenutku konačne analize preživljavanja bez bolesti*

Parametar	AC→P (n= 1697)	AC→PH (n= 1672)	Hazardni odnos u poređenju sa AC→P (95% CI) p-vrednost
Preživljavanje bez bolesti: Br. pacijenata sa događajem (%)	261 (15.5)	133 (8.0)	0.48 (0.39; 0.59) p< 0.0001
Udaljeni recidiv: Br. pacijenata sa događajem	193 (11.5)	96 (5.7)	0.47 (0.37; 0.60) P < 0.0001
Smrt (OS događaji): Br. pacijenata sa događajem	92 (5.5)	62 (3.7)	0.67 (0.48; 0.92) p=0.014**

A: doksorubicin; C: ciklofosamid; P: paklitaksel; H: trastuzumab; OS: ukupno preživljavanje

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

** vrijednost p za događaj za ukupno preživljavanje nije dostigla prethodno određenu statističku graničnu vrednost za poređenje AC→PH i AC→P.

Za primarnu mjeru ishoda, preživljavanja bez bolesti (disease free survival, DFS), dodavanje trastuzumaba hemoterapiji sa paklitakselom dovelo je do smanjenja rizika od ponovne pojave bolesti za 52%. Hazardni odnos ukazuje na apsolutnu korist, izraženu kroz stopu trogodišnjeg preživljavanja bez bolesti od 11.8% (87.2% naspram 75.4%) u korist grupe koja je primala AC→PH (trastuzumab).

Prilikom ažuriranja informacija o bezbjednosti nakon medijane praćenja od 3.5 - 3.8 godina, analiza preživljavanja bez bolesti je ponovo potvrdila ovu korist koja je pokazana i pri definitivnoj analizi preživljavanja bez bolesti. I pored prelaska na trastuzumab, u kontrolnoj grupi, dodavanje trastuzumaba hemoterapiji sa paklitakselom ima za rezultat smanjenje rizika od pojave recidiva bolesti za 52%. Dodavanje trastuzumaba hemoterapiji sa paklitakselom takođe ima za rezultat smanjenje rizika od smrtnog ishoda za 37%.

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

Konačni rezultati ukupnog preživljavanja iz zajedničke analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831 sažeto su prikazani u Tabeli 8 u nastavku:

Tabela 8 Konačna analiza ukupnog preživljavanja iz zajedničke analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831

Parametar	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	p-vrednost naspram AC→P	Hazardni odnos naspram AC→P (95% CI)
Smrt (OS događaji): broj pacijenata sa događajem (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doksorubicin; C: ciklofosamid; P: paklitaksel; H: trastuzumab; OS: ukupno preživljavanje

Analiza preživljavanja bez bolesti je također sprovedena prilikom konačne analize ukupnog preživljavanja iz zajedničke analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831. Ažurirani rezultati analize preživljavanja bez bolesti (hazardni odnos = 0,61; 95% CI [0,54; 0,69]) pokazuju sličnu korist za preživljavanje bez bolesti kao i konačna primarna analiza preživljavanja bez bolesti, uprkos prelazu 24,8% pacijenata iz grupe liječene AC→P hemioterapijom u grupu koja je primala trastuzumab. Nakon 8 godina, procenjena stopa preživljavanja bez bolesti iznosila je 77,2% (95% CI: 75,4; 79,1) u grupi liječenoj AC→PH hemioterapijom, što ukazuje na apsolutnu korist od 11,8% u poređenju sa liječenjem AC→P hemioterapijom.

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

Docetaksel je primjenjivan na slijedeći način:

- docetaksel intravenski - 100 mg/m² kao intravenska infuzija u trajanju od 1 sat, na svake 3 sedmice tokom 4 ciklusa (drugi dan prvog ciklusa, a zatim prvi dan svakog narednog ciklusa)
 - ili
 - docetaksel intravenski - 75 mg/m² kao intravenska infuzija u trajanju od 1 sat, svake 3 sedmice tokom 6 ciklusa (drugi dan prvog ciklusa, a zatim prvi dan svakog narednog ciklusa)
- nakon čega slijedi:
- karboplatin - pri ciljnoj PIK (površina ispod krive) od 6 mg/mL/min kao intravenska infuzija u trajanju preko 30-60 minuta, na svake 3 sedmice tokom ukupno 6 ciklusa.
- Trastuzumab je primjenjivan jednom sedmično sa hemoterapijom, a zatim jednom u 3 sedmice tokom ukupno 52 sedmice.

Rezultati efikasnosti iz studije BCIRG 006 su dati u Tabelama 9 i 10. Medijana praćenja je iznosila 2.9 godina u AC→D grupi i 3.0 godine u AC→DH i DCarbH grupama.

Tabela 9 Pregled analize efikasnosti BCIRG 006 AC→D u poređenju sa AC→DH

Parametar	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Hazardni odnos u poređenju sa AC→D (95% CI) p-vrednost
Preživljavanje bez bolesti: Br. pacijenata sa događajem	195	134	0.61 (0.49; 0.77) p<0.0001
Udaljeni recidiv: Br. pacijenata sa događajem	144	95	0.59 (0.46; 0.77) p<0.0001
Smrt (OS događaji): Br. pacijenata sa događajem	80	49	0.58 (0.40; 0.83) P=0.0024

AC→D = doksorubicin plus ciklofosfamid, a nakon toga docetaksel; AC→DH = doksorubicin plus ciklofosfamid, a nakon toga docetaksel plus trastuzumab; CI= interval pouzdanosti;

Tabela 10 Pregled analize efikasnosti BCIRG 006; AC→D u poređenju sa DCarbH

Parametar	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Hazardni odnos u poređenju sa AC→D (95% CI) p-vrednost
Preživljavanje bez bolesti: Br. pacijenata sa događajem	195	145	0.67 (0.54; 0.83) p=0.0003
Udaljeni recidiv: Br. pacijenata sa događajem	144	103	0.65 (0.50; 0.84) p=0.0008
Smrt (OS događaji): Br. pacijenata sa događajem	80	56	0.66 (0.47; 0.93) p=0.0182

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

U studiji BCIRG 006 kod primarnog cilja, preživljavanja bez bolesti (disease free survival, DFS), hazardni odnos ukazuje na apsolutnu korist, izraženu kroz stopu trogodišnjeg preživljavanja bez bolesti od 5.8 procentnih poena (86.7% u poređenju sa 80.9%) u korist grupe koja je primala AC→DH (trastuzumab) i od 4.6 procentnih poena (85.5% u poređenju sa 80.9%) u korist grupe koja je primala DCarbH (trastuzumab) u poređenju sa AC→D grupom.

U studiji BCIRG 006, kod 213 od 1075 pacijenata u grupi koja je primala DCarbH (TCH), 221 od 1074 pacijenta u grupi koja je primala AC→DH (AC→TH) i 217 od 1073 pacijenta u grupi koja je primala AC→D (AC→T) opšte tjelesno stanje bolesnika bilo je procijenjeno prema skali Karnofsky (KPS - Karnofsky Performance Status) na ≤ 90 (bilo 80 ili 90). U ovoj podgrupi pacijenata nije primjećena korist u smislu preživljavanja bez bolesti (hazardni odnos = 1.16, 95% CI [0.73, 1.83] za DCarbH (TCH) grupu u poređenju sa AC→D (AC→T) grupom; hazardni odnos = 0.97; 95% CI [0.60; 1.55] za AC→DH (AC→TH) grupu u poređenju sa AC→D).

Dodatno, izvedena je naknadna *post-hoc* eksploratorna analiza podataka iz objedinjene analize NSABP B-31/NCCTG N9831* i BCIRG 006 kliničkih studija, koja je kombinovala preživljavanje bez bolesti i simptomatske kardiološke događaje. Ovi rezultati su dati u Tabeli 11:

Tabela 11 Rezultati *post-hoc* eksplorativne analize podataka dobijenih iz zajedničke analize kliničkih ispitivanja NSABP B-31/NCCTG N9831* i BCIRG006, koja uključuje preživljavanje bez bolesti i simptomatske srčane događaje

Parametar	AC→PH (u poređenju sa AC→P) (NSABP B-31 i NCCTG N9831)*	AC→DH (u poređenju sa AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (u poređenju sa AC→D) (BCIRG 006)
Primarna analiza efikasnosti Hazardni odnos preživljavanja bez bolesti (95% CI) p- vrednost	0.48 (0.39; 0.59) p<0.0001	0.61 (0.49; 0.77) p<0.0001	0.67 (0.54; 0.83) p=0.0003
Analiza efikasnosti tokom dugoročnog praćenja** Hazardni odnos preživljavanja bez bolesti (95% CI) p- vrednost	0.61 (0.54; 0.69) p<0.0001	0.72 (0.61; 0.85) p<0.0001	0.77 (0.65; 0.90) p=0.0011
<i>Post-hoc</i> eksploratorna analiza sa preživljavanjem bez bolesti i simptomatskim kardiološkim događajima Dugoročno praćenje** Hazardni odnos (95% CI)	0.67 (0.60; 0.75)	0.77 (0.66; 0.90)	0.77 (0.66; 0.90)

A: doksorubicin; C: ciklofosamid; P: paklitaksel; D: docetaksel; Carb: karboplatin;
H: trastuzumab CI: interval pouzdanosti

* U trenutku konačne analize preživljavanja bez bolesti. Medijana praćenja iznosila je 1.8 godina u grupi koja je primala AC→P hemioterapiju i 2.0 godina u grupi koja je primala AC→PH hemioterapiju

**Medijana trajanja dugoročnog praćenja za klinička ispitivanja obuhvaćena zajedničkom analizom iznosila je 8.3 godine (raspon: 0.1-12.1) u grupi koja je primala AC→PH hemoterapiju i 7.9 godina (raspon: 0.0-12.2) u grupi koja je primala AC→P hemoterapiju; medijana trajanja dugoročnog praćenja za ispitivanja BCIRG 006 iznosila je 10,3 godine i u grupi koja je primala AC→D (raspon: 0.0 do 12.6) i u onoj koja je primala DCarbH hemoterapiju (raspon: 0.0-13.1), dok je u grupi koja je primala AC→DH hemoterapiju iznosila 10.4 godine (raspon: 0.0-12.7)

Rani karcinom dojke (neoadjuvantno-adjuvantna terapija)

Za sada nema dostupnih rezultata koji porede efikasnost trastuzumaba primjenjenog sa hemoterapijom u adjuvantnom lečenju sa efikasnošću lijeka primjenjenog u neoadjuvantno-adjuvantnom lečenju.

U neoadjuvantno-adjuvantnom liječenju, multicentrična, randomizovana studija MO16432, dizajnirana je da ispita kliničku efikasnost istovremene primene trastuzumaba sa neoadjuvantnom hemoterapijom, koja je uključivala i antracikline i taksane, nakon čega je primjenjen adjuvantni trastuzumab, do ukupnog trajanja terapije od 1 godine. Studija je uključivala pacijente sa novodijagnostikovanim lokalno uznapredovalim (stadijum III) ili inflamatornim RKD. Pacijenti sa HER2+ tumorima bili su randomizovani tako da primaju bilo neoadjuvantnu hemioterapiju istovremeno sa neoadjuvantno-adjuvantnim trastuzumabom ili samo neoadjuvantnu hemoterapiju.

U studiji MO16432 trastuzumab (8mg/kg početna doza, nakon čega je primjenjivana doza održanja od 6mg/kg svake 3 sedmice) je primenjivan istovremeno sa 10 ciklusa neoadjuvantne hemoterapije, i to:

- doksorubicin 60mg/m² i paklitaksel 150mg/m², na svake 3 sedmice, tokom 3 ciklusa nakon čega slijedi:
- paklitaksel 175mg/m², na svake 3 sedmice, tokom 4 ciklusa nakon čega slijedi:
- CMF (ciklofosamid, metotreksat i 5-fluorouracil) prvog i osmog dana, svake 4 sedmice tokom 3 ciklusa nakon čega slijedi, nakon operacije:
- dodatni ciklusi adjuvantnog trastuzumaba (da se kompletira 1 godina lečenja)

Rezultati efikasnosti iz studije MO16432 su dati u Tabeli 12. Medijana trajanja praćenja u grupi koja je primala trastuzumab, iznosila je 3.8 godina.

Tabela 12 Rezultati efikasnosti iz MO16432

Parametar	Hemoterapija + trastuzumab (n=115)	Hemio monoterapija (n=116)	
Preživljavanje bez događaja Broj pacijenata sa događajem	46	59	Hazardni odnos (95% CI) 0.65 (0.44; 0.96) p=0.0275
Ukupni patološki kompletan odgovor* (95% CI)	40% (31.0; 49.6)	20.7% (13.7; 29.2)	P=0.0014
Ukupno preživljavanje Broj pacijenata sa događajem	22	33	Hazardni odnos (95% CI) 0.59 (0.35; 1.02) p=0.0555

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

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

Metastatski karcinom želuca

Trastuzumab je ispitivan u randomizovanoj, otvorenoj studiji faze III, ToGA studija (BO18255) u kombinaciji sa hemoterapijom u odnosu na samu hemoterapiju.

Hemoterapija je primjenjivana na sljedeći način:

- kapecitabin - 1000 mg/m² oralno dvaputa dnevno tokom 14 dana svake 3 sedmice tokom 6 ciklusa (od večeri 1. dana do jutro 15. dana, svakog ciklusa)
ili
- 5-fluorouracil intravenski - 800 mg/m²/dan kao kontinuirana intravenska infuzija tokom 5 dana, data svake 3 sedmice tokom 6 ciklusa (od 1. do 5. dana svakog ciklusa)

Svaka od navedenih terapija primjenjivana je sa:

- cisplatinom - 80 mg/m² svake 3 sedmice tokom 6 ciklusa, prvog dana svakog

ciklusa Rezultati efikasnosti u studiji BO18225 sumirani su u Tabeli 13:

Tabela 13 Rezultati efikasnosti iz BO18225

Parametar	FP N = 290	FP +H N = 294	HR (95% CI)	p-vrednost
Ukupno preživljavanje, srednji broj mjeseci	11.1	13.8	0.74 (0.60-0.91)	0.0046
Preživljavanje bez progresije bolesti srednji broj mjeseci	5.5	6.7	0.71 (0.59-0.85)	0.0002
Vrijeme do progresije bolesti, srednji broj mjeseci	5.6	7.1	0.70 (0.58-0.85)	0.0003
Ukupna stopa odgovora, %	34.5%	47.3%	1.70 ^a (1.22, 2.38)	0.0017
Trajanje odgovora, srednji broj mjeseci	4.8	6.9	0.54 (0.40-0.73)	< 0.0001

FP + H: fluoropirimidin/cisplatin + trastuzumab

FP: fluoropirimidin/cisplatin

^a: odnos šansi

U studiju su uključeni pacijenti koji prethodno nisu bili liječeni za HER2-pozitivan, inoperabilni, lokalno uznapredovali ili rekurentni i/ili metastatski adenokarcinom želuca ili gastro-ezofagealnog spoja, koji nije pogodan za kurativnu terapiju. Primarni parametar efikasnosti je bilo ukupno preživljavanje koje je definisano kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma smrti iz bilo kog razloga. U vrijeme analize ukupno 349 randomizovanih pacijenata je umrlo: 182 pacijenta (62.8 %) u kontrolnoj grupi (FP grupa) i 167 pacijenata (56.8 %) u terapijskoj grupi (FP+H grupa). Najveći broj smrtnih slučajeva je bio uzrokovan događajima povezanim sa postojećim karcinomom.

Post-hoc analiza podgrupa pokazala je da su pozitivni efekti terapije ograničeni na ciljane tumore sa višim nivoima HER2 proteina (IHC 2+/FISH+ ili IHC 3+). Srednje vrijeme ukupnog preživljavanja za grupu sa visokom ekspresijom HER2 bila je 11.8 mjeseci prema 16 mjeseci, HR 0.65 (95 % CI 0.51-0.83) a srednje vrijeme preživljavanja bez progresije bolesti bilo je 5.5 mjeseci prema 7.6 mjeseci, HR 0.64 (95 % CI 0.51-0.79), redom za FP grupu u odnosu na FP + H grupu. Za ukupno preživljavanje, HR je bio 0.75 (95% CI 0.51-1.11) u IHC 2+/FISH+ grupi i HR je bio 0.58 (95% CI 0.41-0.81) u IHC 3+/FISH+ grupi.

U eksploratornoj analizi podgrupa u studiji TOGA (BO18255), dodavanjem trastuzumaba na hemoterapiju nije pokazana korist za ukupno preživljavanje kod pacijenata koji su pri randomizaciji imali ECOG 2 [HR 0.96 (95% CI 0.51-1.79)], nemoćnu [HR 1.78 (95% CI 0.87-3.66)] i lokalno uznapredovalu bolest [HR 1.20 (95% CI 0.29-4.97)].

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lijekove je odustala od zahtjeva da se podnesu rezultati studija sa trastuzumabom u svim podgrupama pedijatrijskih pacijenata sa karcinomom dojke i želuca. (Vidjeti diok 4.2 za informacije o primjeni u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika trastuzumaba ocjenjivala se u analizi populacijskog farmakokinetičkog modela, u kojoj su se koristili objedinjeni podaci prikupljeni u 1582 ispitanika, uključujući pacijente sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke, ranim karcinomom dojke, uznapredovalim karcinomom želuca ili drugim vrstama tumora i zdrave dobrovoljce koji su primili intravensku formulu trastuzumaba u 18 ispitivanja faze I, II i III. Model sa dva odjeljka i paralelnom linearnom i nelinearnom eliminacijom iz središnjeg odjeljka opisivao je profil koncentracije trastuzumaba kroz vrijeme. Zbog nelinearne eliminacije, ukupan klirens se povećavao sa smanjenjem koncentracije. Zbog toga se ne može izdvojiti konstantna vrijednost poluvremena eliminacije trastuzumaba. Poluvreme ($t_{1/2}$) smanjuje se sa smanjenjem koncentracija u okviru

jednog intervala doziranja (vidjeti Tabelu 16). Pacijenti sa metastatskim karcinomom dojke i ranim karcinomom dojke imali su slične farmakokinetičke parametre (npr. klirens, volumen srednjeg odeljka [V_d]) i nivo izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže (C_{min} , C_{max} i AUC) predviđene za tu populaciju. Linearni klirens iznosio je 0,136 l/dan za metastatski karcinom dojke, 0,112 l/dan za rani karcinom dojke i 0,176 l/dan za uznapredovali karcinom želuca. Vrijednosti parametara nelinearne eliminacije bile su 8,81 mg/dan za maksimalnu brzinu eliminacije (V_{max}) i 8,92 $\mu\text{g/ml}$ za Michaelis-Mentenovu konstantu (K_m) kod pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke, ranim karcinomom dojke i uznapredovalim karcinomom želuca.

Volumen srednjeg odeljka iznosio je 2,62 l kod pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke i ranim karcinomom dojke i 3,63 l kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom želuca. U konačnom populacijskom farmakokinetičkom modijelu, kao statistički značajne kovarijante koje utiču na izloženost trastuzumaba su, uz primarnu vrstu tumora, identifikovane i tjelesna težina i nivo aspartat aminotransferaze i albumina u serumu. Međutim, efikasnost tih kovarijanti na izloženost trastuzumabu ukazuje na to da nije vjerovatno da bi te kovarijante značajno klinički uticale na koncentracije trastuzumaba.

Vrijednosti farmakokinetičke izloženosti predviđene za populaciju (medijana i 5. do 95. percentil) i vrijednosti farmakokinetičkih parametara pri klinički značajnim koncentracijama (C_{max} i C_{min}) za pacijente sa metastatskim karcinomom dojke, ranim karcinomom dojke i uznapredovalim karcinomom želuca koji se leče odobrenim režimima doziranja jednom sedmično i jednom na svake tri sedmice prikazane su u nastavku, u Tabeli 14 (1.ciklus), Tabeli 15 (stanje dinamičke ravnoteže) i Tabeli 16 (farmakokinetički parametri).

Tabela 14. Vrijednosti farmakokinetičke izloženosti predviđene za populaciju u 1. ciklusu, (medijana i 5. do 95. percentil) uz režime doziranja intravenske formulacije trastuzumaba kod pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke, ranim karcinomom dojke i uznapredovalim karcinomom želuca

Režim	Vrsta primarnog tumora	N	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	ASC 0-21 dan ($\mu\text{g}\cdot\text{dan}$ /ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg jednom svake 3 sedmice	metastatski karcinom dojke	805	28,7 (2,9-46,3)	182 (134-280)	1376 (728-1998)
	rani karcinom dojke	390	30,9 (18,7-45,5)	176 (127-227)	1390 (1039-1895)
	uznapredovali karcinom želuca	274	23,1 (6,1-50,3)	132 (84,1-225)	1109 (588-1938)
4 mg/kg+ 2 mg/kg jednom sedmično	metastatski karcinom dojke	805	37,4 (8,7-58,9)	76,5 (49,4-114)	1073 (597-1584)
	rani karcinom dojke	390	38,9 (25,3-58,8)	76,0 (54,7-104)	1074 (783-1502)

Tabela 15. Vrijednosti farmakokinetičke izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže predviđene za populaciju (medijana i 5. do 95. percentil) uz režime doziranja intravenske formulacije trastuzumaba kod pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke, ranim karcinomom dojke i uznapredovalim karcinomom želuca

Režim	Vrsta primarnog tumora	N	C_{min} , ss* ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} , ss* ($\mu\text{g/ml}$)	ASC ss0-21 dan ($\mu\text{g}\cdot\text{dan}$ /ml)	Vreme do stanja dinamičke ravnoteže*** (sedmični)
8 mg/kg + 6 mg/kg	metastatski karcinom dojke	805	44,2 (1,8-85,4)	179 (123-266)	1736 (618-2756)	12

jednom						
svake 3 sedmice	rani karcinom dojke	390	53,8 (28,7-85,8)	184 (134-247)	1927 (1332-2771)	15
	uznapredovali karcinom želuca	274	32,9 (6,1-88,9)	131 (72,5-251)	1338 (557-2875)	9
4 mg/kg+ 2 mg/kg jednom sedmično	metastatski karcinom dojke	805	63,1 (11,7-107)	107 (54,2-164)	1710 (581-2715)	12
	rani karcinom dojke	390	72,6 (46-109)	115 (82,6-160)	1893 (1309-2734)	14

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

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

*** vreme do postizanja 90% stanja dinamičke ravnoteže

Tabela 16 Vrijednosti farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže predviđene za populaciju uz režime doziranja intravenske formulacije trastuzumaba kod pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke, ranim karcinomom dojke i uznapredovalim karcinomom želuca

Režim	Vrsta primarnog tumora	N	Raspon ukupnog klirensa od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (l/dan)	Raspon $t_{1/2}$ do $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (dani)
8 mg/kg + 6 mg/kg jednom svake 3 sedmice	metastatski karcinom dojke	805	0,183-0,302	15,1-23,3
	rani karcinom dojke	390	0,158-0,253	17,5-26,6
	uznapredovali karcinom želuca	274	0,189-0,337	12,6-20,6
4 mg/kg+ 2 mg/kg jednom sedmično	metastatski karcinom dojke	805	0,213-0,259	17,2-20,4
	rani karcinom dojke	390	0,184-0,221	19,7-23,2

Period potpune eliminacije trastuzumaba

Period potpune eliminacije trastuzumaba ocijenjen je nakon intravenske primjene lijeka jednom sedmično ili jednom svake tri sedmice uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modela. Rezultati tih simulacija ukazuju da će najmanje 95% pacijenata postići koncentracije $< 1\mu\text{g/ml}$ (približno 3% vrijednosti $C_{min,ss}$ predviđene za populaciju ili potpunu eliminaciju od približno 97%) do 7. mjeseca.

Odcjepljeni HER2-ECD u cirkulaciji

Eksploracijske analize kovarijanti na osnovu podataka prikupljenih samo u jednoj podgrupi pacijenata pokazale su da su pacijenti sa višim nivoom odcjepljivanja HER2-ECD-a imali brži nelinearni klirens (niži K_m) ($p<0,001$). Postojala je korelacija između odcjepljenog antigena i nivoa SGOT-a/AST-a; dio uticaja odcjepljenog antigena na klirens možda bi se mogao objasniti nivoima SGOT-a/AST-a.

Opaženi nivoi odcjepljenog HER2-ECD-a na početku liječenja pacijenata sa metastatskim karcinomom želuca bile su uporedive sa onim pacijentima sa metastatskim karcinomom dojke i ranim karcinomom dojke, a vidljivi uticaj na klirens trastuzumaba nije opažen.

5.3. Preklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Nema dokaza o akutnoj toksičnosti ili dozno-zavisnoj toksičnosti nakon primjene ponovljenih doza u ispitivanjima u trajanju do 6 mjeseci, ili reproduktivnoj toksičnosti u teratologiji, fertilnosti žena ili poznoj gestacijskoj toksičnosti, odnosno ispitivanja o prolazu kroz placentu. Lijek Herzuma nije genotoksičan. Ispitivanja trehaloze, glavnog ekscipijensa u formulaciji nije otkrilo nikakvu toksičnost.

Nisu obavljena nikakva dugoročna ispitivanja na životinjama da se utvrdi karcinogeni potencijal lijeka Herzuma ili da se odredi njegovo dejstvo na fertilitet mužjaka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

L-histidin, hidrohlorid
L-histidin
 α,α -trehaloza, dihidrat
polisorbat 20

6.2. Inkompatibilnost

Lijek se ne smije miješati ili razblaživati sa drugim lijekovima, osim onima pomenutim u djelu 6.6.

Ne smije se razblaživati sa rastvorima glukoze jer može da izazove taloženje proteina.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica
2 godine

Rok upotrebe nakon rekonstitucije

Nakon rekonstitucije sterilnom vodom za injekcije, pripremljeni rastvor je fizički i hemijski stabilan 48 sati na temperaturi 2°C -8°C. Neiskorištenu količinu rekonstituisanog rastvora treba uništiti na propisani način.

Rok upotrebe nakon razblaživanja

Rastvor lijeka Herzuma za intravensku infuziju u polivinilhlorid, polietilen ili polipropilen kesi koja sadrži 9 mg/ mL (0.9%) natrijum-hlorida za injekciju fizički i hemijski je stabilan 24 sata na temperaturama do 30°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisani i razblaženi rastvor lijeka Herzuma treba upotrijebiti odmah. Čuvanje lijeka nakon rekonstitucije i razblaživanja nije predviđeno, osim ukoliko se rekonstitucija i razblaživanje obavljaju u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima. Ako se lijek ne primjeni odmah, vrijeme i uslovi čuvanja prije upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (temperature od 2^o-8^oC).
Ne zamrzavati
Čuvati u originalnom pakovanju zaštićeno od svjetlosti.

Za uslove čuvanja lijeka nakon rekonstitucije i razblaživanja vidjeti dio 6.3. i 6.6.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja

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

Odobreno
ALMBIH
16.12.2025.

Unutrašnje pakovanje lijeka je bezbojna staklena (tip I) bočica od 20 mL sa butinim gumenim čepom obloženim *fluoro-Tecom* koja sadrži 150 mg trastuzumaba.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

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

Jedna bočica od 50 ml od bezbojnog stakla tipa I s butilnim gumenim čepom sadrži 420 mg trastuzumaba.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene lijeka i druge upute za rukovanje lijekom.

Lijekom Herzuma tokom rekonstitucije treba pažljivo rukovati.

Stvaranje prevelike pjene tokom rekonstitucije, prejako protresanje rekonstituiranog rastvora može uzrokovati poteškoće s izvlačenjem odgovarajuće količine lijeka iz bočice.

Rekonstituirani rastvor se ne smije zamrzavati.

Za postupke rekonstitucije i razrjeđivanja treba koristiti odgovarajuće aseptičke uvjete rada.

Aseptički postupci se moraju poduzeti kako bi se osigurala sterilnost pripremljenih rastvora. Budući da lijek ne sadrži niti jedan antimikrobni konzervans te nema bakteriostatička sredstva.

Aseptična priprema, rukovanje i skladištenje:

Pri pripremi infuzije moraju se osigurati aseptični uvjeti rada. Priprema treba biti:

- izvodi ih pod aseptičnim uvjetima obučeno osoblje u skladu s pravilima dobre prakse posebno s obzirom na aseptičnu pripremu parenteralnih proizvoda.

- pripremljeni u poklopcu za laminarni protok ili biološkom sigurnosnom kabinetu, koristeći standardne mjere opreza za sigurno rukovanje intravenskim agensima.

- nakon čega slijedi odgovarajuće skladištenje pripremljenog rastvora za intravensku infuziju kako bi se osiguralo održavanje aseptičnih uvjeta

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

Sadržaj jedne bočice lijeka Herzuma se rekonstituiše sa 7.2 mL sterilne vode za injekcije (ne nalazi se u pakovanju). Treba izbjegavati upotrebu drugih rastvarača za rekonstituciju.

Rekonstitucijom se dobije 7.4 mL rastvora za jednokratnu upotrebu, koji sadrži približno 21 mg/mL trastuzumaba, sa pH vrednošću oko 6,0. Višak zapremine od 4 % obezbjeđuje da se naznačena doza od 150 mg može izvući iz svake bočice.

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

Sadržaj jedne bočice lijeka Herzuma se rekonstituiše sa 20 mL sterilne vode za injekcije (ne nalazi se u pakovanju). Treba izbjegavati upotrebu drugih rastvarača za rekonstituciju.

Rekonstitucijom se dobije 21 mL rastvora za jednokratnu upotrebu, koji sadrži približno 21 mg/mL trastuzumaba, sa pH vrijednošću oko 6,0. Višak zapremine od 4 % obezbjeđuje da se naznačena doza od 420 mg može izvući iz svake bočice.

Uputstvo za rekonstituisanje i razblaživanje:

1) Sterilnim špricom, polako ubrizgati potrebni volumen vode za injekcije u bočicu koja sadrži liofilizovani lijek Herzuma, usmjeravajući mlaz na liofilizovani kolač.

2) Bočicu nježno zaokrećite kako bi se pospješila rekonstitucija. NE TRESITE BOČICU

Nakon rekonstitucije lijek može blago zapjeniti. Ostavite bočicu da odstoji bez pomjeranja oko 5 minuta. Rekonstituirani lijek Herzuma je bezbojni do blijedožuti bistri rastvor bez vidljivih čestica.

Upute za aseptičko razrjeđivanje rekonstituiranog rastvora

Određivanje potrebnog volumena rastvora:

- Za udarnu dozu trastuzumaba od 4 mg/kg tjelesne težine ili sedmične doze održavanja od 2 mg/kg tjelesne težine, zapreminu odrediti na slijedeći način:

$$\text{Volumen (mL)} = \frac{\text{Tjelesna težina (kg)} \times \text{doza (4 mg/kg udrana doza ili 2 mg/za terapiju održavanja)}}{21 \text{ (mg/mL, koncentracija rekonstruiranog rastvora)}}$$

- Za udarnu dozu trastuzumaba od 8 mg/kg tjelesne težine, ili dalje trosedmične doze održavanja od 6 mg/kg tjelesne težine, zapreminu odrediti na slijedeći način

$$\text{Volumen (mL)} = \frac{\text{Tjelesna težina (kg)} \times \text{doza (8 mg/kg udarna dozaili 6 mg/kg za dozu održavanja)}}{21 \text{ (mg/mL, koncentracija rekonstruiranog rastvora)}}$$

Odgovarajuću količinu rekonstituiranog rastvora potrebno je izvući iz bočice i dodati u infuzijsku vrećicu koja sadrži 250 mL 0.9% rastvora natrijum-hlorida. Ne smiju se koristiti rastvori koji sadrže glukozu (vidjeti dio 6.2). Vrećicu treba pažljivo okretati kako bi se rastvor izmiješao bez stvaranja pjene. Pripremljeni rastvor za infuziju treba upotrijebiti odmah. Ako je rastvor za infuziju pripremljen u aseptičnim uslovima može se čuvati 24 sata(ne čuvati na temperaturi iznad 30°C).

Rastvore za parenteralne lijekove treba pregledati zbog mogućih zaostalih čestica ili promjeni boje .

Lijek Herzuma je namijenjen samo za jednokratnu primjenu jer ne sadrži konzervanse. Svu neiskorištenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove primjene treba ukloniti u skladu s važećim propisima.

Nisu uočene inkompatibilnosti između lijeka Herzuma i polivinilhloridnih, polietilenskih ili polipropilenskih kesa.

6.7 Režim izdavanja lijeka

ZU - Lijek se izdaje na recept i primjenjuje se samo u zdravstvenoj ustanovi prilikom pružanja zdravstvenih usluga od strane zdravstvenog radnika, a na osnovu informacija u rezimeu karakteristika lijeka kao sastavnog dijela dozvole za stavljanje lijeka u promet.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Celltrion Inc, 23 Academy-ro, Yeonsu-gu, 22014 Incheon, Republika Koreja

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13, 89231 Neu Ulm, Njemačka

Odobreno
ALMBIH
16.12.2025.

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles, 06410, Biot, Francuska

Kymos S.L.
Ronda Can Fatjó 7B
(Parque Tecnológico del Vallès)
Cerdanyola del Vallès,
08290 Barcelona,
Španjolska

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Njemačka

NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Oktal-Pharma, d.o.o, Sarajevo
Pijačna14A, Sarajevo
Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA

Herzuma 150 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju (1 bočica): 04-07.3-2-4215/25 od 16.12.2025.
Herzuma 420 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju (1 bočica): 04-07.3-2-4214/25 od 16.12.2025.

DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE :
16.12.2025.

**Odobreno
ALMBIH
16.12.2025.**