

UPUTSTVO ZA LEK

Herzuma[®], 150 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

trastuzumab

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, pogledajte informacije na kraju odeljka

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo obratite se Vašem lekaru ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Herzuma i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Herzuma
3. Kako se primenjuje lek Herzuma
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Herzuma
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Herzuma i čemu je namenjen

Šta je lek Herzuma

Lek Herzuma sadrži aktivnu supstancu trastuzumab koji je monoklonsko antitelo. Monoklonska antitela se vezuju za specifične proteine ili antigene. Trastuzumab je dizajniran za selektivno vezivanje za antigen koji se zove receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2). HER2 se u velikim količinama nalazi na površinama nekih ćelija karcinoma i stimuliše njihov rast. Kada se Herzuma veže na HER2 zaustavlja rast tih ćelija i uzrokuje njihov odumiranje.

Za šta se koristi lek Herzuma

Vaš lekar može propisati lek Herzuma za lečenje raka dojke ili želuca:

- Ukoliko bolujete od raka dojke u ranom stadijumu bolesti, sa visokim nivoima proteina koji se zove HER2.
- Ukolikom bolujete od metastatskog raka dojke (rak dojke koji se proširio van prvobitnog tumora), sa visokim nivoima HER2. Herzuma može biti propisan u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim lekovima, paklitakselom ili docetakselom kao prva linija lečenja za metastatski rak dojke ili sam (kao monoterapija), ako su se drugi tretmani pokazali nesupešni. Takođe se koristi u kombinaciji sa lekovima koji se nazivaju inhibitori aromataze, kod pacijenata sa visokim nivoima HER2 i hormon-zavisnim metastatskim rakom dojke (rak dojke koji je osetljiv na ženske polne hormone).
- Ukoliko imate metastatski rak želuca sa visokim nivoima HER2, kada se daje u kombinaciji sa kapecitabinom ili 5-fluorouracilom i cisplatinom.

2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Herzuma

Lek Herzuma ne smete koristiti ako:

- ste alergični na trastuzumab, mišije proteine ili bilo koji drugi sastojak leka (naveden u delu 6).
- imate teške probleme sa disanjem u mirovanju koji su posledica toga što bolujete od raka ili ako Vam je potrebna terapija kiseonikom.

Upozorenja i mere opreza

Vaš lekar će veoma pažljivo nadzirati Vaše lečenje lekom Herzuma.

Kontrole srca

Lečenje samo lekom Herzuma ili u kombinaciji sa taksanom može uticati na srce, posebno ako ste nekada već uzimali antracikline (taksani i antraciklini su druge dve vrste lekova koji se koriste za lečenje raka). Efekti mogu biti umereni do teški i mogu dovesti do smrti. Stoga će se srčana funkcija kontrolisati pre, tokom (svaka tri meseca) i nakon (najviše dve do pet godina) lečenja lekom Herzuma. Ako se pojave bilo koji znakovi srčane slabosti (srce nedovoljno pumpa krv), možda ćete srčanu funkciju kontrolisati češće (svakih 6-8 nedelja), a možda ćete da primete terapiju za slabost srca ili ćete morati da prekinete lečenje lekom Herzuma.

Razgovarajte sa Vašim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što primite lek Herzuma ukoliko:

- ste imali srčanu insuficijenciju (srčanu slabost), koronarnu bolest (oboljenje srčanih krvnih sudova), oboljenje srčanih zalistaka (šum na srcu), povišen krvni pritisak, ako ste uzimali ili trenutno uzimate lekove za lečenje visokog krvnog pritiska.
- ste ikada primali ili trenutno primete lek koji se zove doksorubicin ili epirubicin (lekovi koji se koriste za lečenje raka). Ovi lekovi (ili neki drugi antraciklini) mogu oštetiti srčani mišić i povećati rizik od srčanih problema pri primeni trastuzumaba.
- imate otežano disanje, posebno ukoliko trenutno primete taksan. Trastuzumab može izazvati disajne tegobe, posebno pri prvoj primeni, što može imati teže posledice ukoliko već imate otežano disanje. Veoma retko, pacijenti koji su već imali teže probleme sa disanjem su preminuli kada su primili infuziju trastuzumaba.
- ste već primali terapiju protiv raka.

Ako primete lek Herzuma sa bilo kojim drugim lekom za lečenje raka, poput paklitaksela, docetaksela, ili inhibitora aromataze, kapecitabina, 5-fluorouracila, ili cisplatina, treba da pročitate uputstva i za ove lekove.

Deca i adolescenti

Herzuma se ne preporučuje osobama mlađima od 18 godina.

Primena drugih lekova

Obavestite svog lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru ako uzimate, ako ste do nedavno uzimali ili ćete možda uzimati neki drugi lek.

Može biti potrebno i do 7 meseci da se lek Herzuma ukloni iz organizma. Molimo da svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri saopštite da ste uzimali lek Herzuma ako počinjete sa upotrebom nekog novog leka u roku od 7 meseci po okončanju terapije lekom Herzuma.

Primena leka Herzuma u periodu trudnoće, dojenja i plodnosti

Trudnoća

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate da imati dete, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri za savet pre nego što primite ovaj lek.
- Trebalo bi da koristite efikasna sredstva kontracepcije za vreme lečenja lekom Herzuma i još najmanje 7 meseci nakon što je lečenje završeno.
- Lekar će Vam objasniti rizike i koristi od primene leka Herzuma tokom trudnoće. U retkim slučajevima, smanjenje količine (amnionske) tečnosti koja okružuje fetus u razvoju unutar amnionske kese prijavljeno je kod trudnica koje su dobijale lek Herzuma. Ovo stanje može biti štetno za Vašu bebu dok je ona u materici i praćeno je poremećajem u razvoju pluća koji može dovesti do smrti ploda.

Dojenje

Ne smete dobiti svoje dete dok ste na terapiji lekom Herzuma i još sedam meseci pošto primite poslednju dozu leka Herzuma, jer Herzuma preko Vašeg mleka može doći do Vašeg deteta.

Pre nego što počnete da uzimate neki lek, posavetujte se sa svojim lekarom ili farmaceutom.

Uticao leka Herzuma na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama

Nije poznato da li Herzuma ima dejstva na Vašu sposobnost za upravljanje vozilima i mašinama, ali ako tokom lečenja imate simptome kao što je drhtavica i groznica, ne bi trebalo da upravljate vozilima i mašinama dok se ti simptomi ne povuku.

3. Kako se primenjuje lek Herzuma

Pre započinjanja terapije lekar će odrediti zastupljenost HER2 u Vašem tumoru. Lekom Herzuma će biti lečeni samo pacijenti sa velikom zastupljenošću HER2. Lek Herzuma bi trebalo da primenjuje samo lekar ili medicinska sestra. Lekar će Vam propisati dozu i način primene koji je odgovarajući za *Vas*. Potrebna doza leka Herzuma zavisi od Vaše telesne mase.

Herzuma u intravenskoj formulaciji se primenjuje u vidu intravenske infuzije (kap po kap) direktno u venu, koju Vam daje zdravstveni radnik. Prva doza infuzije se primenjuje u trajanju od 90 minuta. Ako se početne doze dobro podnose, naredne doze infuzije mogu se davati u trajanju od 30 minuta. Tokom primene leka Herzuma zdravstveno osoblje će vas nadzirati tokom i neko vreme po završetku svake infuzije u slučaju da se javi neželjena dejstva (videti deo 2. „Upozorenja i mere opreza”). Broj infuzija koje ćete primiti zavisice od načina na koji reagujete na lečenje, o čemu ćete razgovarati sa svojim lekarom.

Radi sprečavanja medicinskih grešaka, važno je proveriti nalepnicu na bočici leka kako bi se osiguralo da je lek koji se priprema i primenjuje Herzuma (trastuzumab), a ne trastuzumab emtanzin.

Herzuma se primenjuje jednom u tri nedelje za rak dojke u ranom stadijumu, metastatski rak dojke i metastatski rak želuca. Može se primenjivati i jednom nedeljno za metastatski rak dojke.

Ako naglo prestanete da primete lek Herzuma

Nemojte prestati sa primenom ovog leka ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim lekarom. Svaku dozu treba primeniti u odgovarajuće vreme svake nedelje ili svake tri nedelje (u zavisnosti od Vašeg rasporeda doziranja). Na taj način se omogućava najbolje delovanje leka.

Može biti potrebno i do 7 meseci da se lek Herzuma ukloni iz Vašeg tela. Stoga će Vaš lekar možda odlučiti da nastavi sa kontrolisanjem Vaše srčane funkcije čak i nakon završetka lečenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi sa primenom ovog leka, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi drugi lekovi, i lek Herzuma može da izazove neželjena dejstva. Neka od ovih neželjenih dejstava mogu biti ozbiljna i zahtevati hospitalizaciju.

Tokom primene infuzije leka Herzuma, mogu se razviti neželjene reakcije kao što su drhtavica, povišena temperatura i drugi simptomi slični gripu. Oni se javljaju vrlo često (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba). U druge reakcije na infuziju spadaju: osećaj mučnine, povraćanje, bol, povećana mišićna tenzija, podrhtavanje mišića, glavobolja, vrtoglavica, disajne tegobe (uključujući i zviždanje u grudima), povišen ili snižen krvni pritisak, poremećaji srčanog ritma (lupanje srca, nepravilan ili ubrzan rad srca), oticanje lica i usana, ospa i

umor. Neki od ovih simptoma mogu biti ozbiljni i neki pacijenti su preminuli (videti deo 2. "Upozorenja i mere opreza").

Ovi događaji se uglavnom dešavaju tokom prve intravenske infuzije ("kapljanje" u venu) i tokom prvih nekoliko sati nakon početka infuzije. Najčešće su privremenog karaktera. Bićete praćeni od strane zdravstvanog radnika tokom trajanja infuzije i najmanje šest sati nakon početka prve infuzije ili 2 sata nakon početka drugih infuzija. Ako budete razvili reakciju, zdravstveni radnici će usporiti ili prekinuti infuziju i možda će Vam dati terapiju za zaustavljanje neželjenih efekata. Infuzija može da se nastavi nakon što se simptomi povuku.

Povremeno, simptomi nastaju nakon više od šest sati posle početka prve infuzije. Ukoliko se ovo Vama dogodi, odmah kontaktirajte Vašeg lekara. Ponekad, simptomi se mogu poboljšati, a kasnije se ponovo pogoršati.

Druga neželjena dejstva mogu se javiti bilo kada tokom lećenja lekom Herzuma, a ne samo u vezi sa infuzijom. Tokom lećenja, a ponekad i nakon završetka lećenja može doći do nekada i ozbiljnih srćanih tegoba. One obuhvataju slabljenje srćanog mišića koje može dovesti do srćane slabosti (insuficijencije), zapaljenje (otok, crvenilo, toplota i bol) srćane ovojnice i poremećaje srćanog ritma. To može dovesti do:

- otežanog disanja (uključujući i otežano disanje tokom noći),
- kašlja,
- zadržavanja tečnosti (pojava otoka) u nogama i rukama,
- lupanja srca (ubrzan ili nepravilan srćani rad).

Lekar će redovno kontrolisati stanje Vašeg srca tokom lećenja, ali treba ga odmah obavestiti ukoliko primetite neki od gore pomenutih simptoma.

Ukoliko primetite neki od gore pomenutih simptoma kada je lećenje lekom Herzuma završeno, treba da posetite svog lekara i da ga/ je obavestite da ste bili lećeni lekom Herzuma.

Veoma česta neželjena dejstva, koja se mogu javiti kod više od 1 na 10 pacijenata koji primaju lek su:

- infekcije
- proliv
- zatvor
- gorušica (dispepsija)
- slabost
- osipi na koži
- bol u grudima
- bolu u trbuhu
- bol u zglobovima
- nizak broj crvenih krvnih ćelija i belih krvnih ćelija (koje pomažu u borbi protiv infekcije), ponekad praćen povišenom temperaturom
- bol u mišićima
- konjuktivitis
- suzenje očiju
- krvarenje iz nosa
- curenje iz nosa
- gubitak kose
- tremor
- navale vrućine

- vrtoglavica
- promene na noktima
- gubitak telesne mase
- gubitak apetita
- nesanica (insomnija)
- izmenjen osećaj ukusa
- smanjenje broja trombocita
- stvaranje modrica
- utrnutost ili žmarci u prstima ruku i nogu
- crvenilo, oticanje i upale u Vašim ustima i/ili grlu
- bol, oticanje, crvenilo ili peckanje šaka ili stopala
- nedostatak vazduha
- glavobolja
- kašalj
- povraćanje
- mučnina

Česta neželjena dejstva, koja se mogu javiti kod najviše 1 na 10 pacijenata koji primaju lek su:

- | | |
|--|----------------------------|
| • alergijske reakcije | • suva usta i koža |
| • infekcija grla | • suvoća oka |
| • infekcije mokraćne bešike i kože | • znojenje |
| • Herpes zoster | • osećaj slabosti i nemoći |
| • upala dojke | • anksioznost |
| • upala pankreasa ili jetre | • depresija |
| • poremećaji bubrega | • poremećaj mišljenja |
| • prekomerni mišićni tonus ili tenzija (hipertonija) | • astma |
| • bol u rukama i/ili nogama | • plućna infekcija |
| • osip praćen svrabom | • poremećaji pluća |
| • pospanost (somnolencija) | • bol u leđima |
| • hemoroidi | • bol u vratu |
| • svrab | • bol u kostima |
| | • akne |
| | • grčevi u nogama |

Povremena neželjena dejstva, koja se mogu javiti kod najviše 1 na 100 pacijenata koji primaju lek su:

- gluvoća
- zrnast osip
- infekcija krvi

Retka neželjena dejstva, koja se mogu javiti kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek su:

- slabost
- žutica
- zapaljenje/fibroza pluća

Ostala neželjena dejstva koja su uočena pri primeni leka Herzuma (učestalost ne može biti procenjena na osnovu raspoloživih podataka):

- abnormalno ili poremećeno zgrušavanje krvi
- anafilaktičke reakcije
- visok nivo novo kalijuma
- oticanje mozga
- otok ili krvarenje u zadnjem delu oka
- šok
- oticanje srčane maramice
- usporen rad srca
- abnormalni srčani ritam
- respiratorni distres
- respiratorna slabost
- akutno nakupljanje tečnosti u plućima
- akutno sužavanje disajnih puteva
- abnormalno nizak nivo kiseonika u krvi
- teškoće sa disanjem u ležećem položaju
- oštećenje jetre/slabost
- otok lica, usana i grla
- otkazivanje bubrega
- abnormalno nizak nivo plodove vode koja okružuje plod u materici
- nemogućnost razvoja pluća u materici
- abnormalan razvoj bubrega u materici

Neki od ovih neželjenih dejstava koje osetite mogu biti izazvani Vašim karcinomom. Ako primete Herzuma u kombinaciji sa hemioterapijom, neka od ovih dejstava mogu biti izazvana i hemioterapijom. Ako primetite bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Herzuma

Držati lek Herzuma van vidokruga i domašaja dece!

Čuvanje

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

Rastvor za infuziju treba upotrebiti odmah nakon razblaživanja. Nemojte koristiti lek Herzuma ukoliko pre primene primetite bilo kakve čestice ili promenu boje.

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. Neiskorišćenu količinu rekonstituisanog rastvora treba odbaciti.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Rastvor leka Herzuma za intravensku infuziju u polivinilhlorid, polietilen ili polipropilen kesi koja sadrži 9mg/mL (0,9%) natrijum-hlorida za injekciju, fizički i hemijski je stabilan 24 sata na temperaturi do 30°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisani i razblaženi rastvor leka Herzuma treba upotrebiti odmah. Čuvanje leka nakon rekonstitucije i razblaživanja nije predviđeno, osim ukoliko se rekonstitucija i razblaživanje obavljaju u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima. Ako se lek ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekova od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Herzuma

- Aktivna supstanca je trastuzumab. Svaka bočica sadrži 150 mg trastuzumaba koji treba rastvoriti u 7,2 mL vode za injekcije. Tako pripremljen rastvor sadrži oko 21 mg/mL trastuzumaba.
- Pomoćne supstance su: L-histidin, hidrohlorid; L-histidin; α,α -trehaloza, dihidrat; polisorbit 20.

Kako izgleda lek Herzuma i sadržaj pakovanja

Lek Herzuma je prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, koji je dostupan u staklenoj bočici sa gumenim čepom koja sadrži 150 mg trastuzumaba. Prašak je u obliku liofiliziranog kolača bele do bleđožute boje.

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

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu staklenu bočicu i uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet

OKTAL PHARMA D.O.O. BEOGRAD, Milorada Jovanovića 11, Beograd

Proizvođač

BIOTEC SERVICES INTERNATIONAL
LIMITED, Velika Britanija, Bridgend,

Biotec House, Central Park, Western
Avenue, Bridgend Industrial Estate

BIOTEC SERVICES INTERNATIONAL
LIMITED, Velika Britanija, Bridgend,
Units 2100, 2110, 2010, 2120 and 2130,
Phase 18, Central Park, Bridgend
Industrial Estate

Napomena: Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka, tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno:

Avgust, 2019.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-03691-18-001 od 12.08.2019.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Karcinom dojke

Metastatski karcinom dojke

Lek Herzuma je indikovano u lečenju odraslih pacijenatkinja sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke:

kao monoterapija za lečenje onih pacijenatkinja koje su primile bar dva hemioterapijska režima zbog metastatske bolesti. Prethodna hemioterapija je morala uključiti najmanje jedan antraciklin i taksan, osim ako pacijentkinja nije pogodan kandidat za te terapije. Kod pacijenatkinja koje su hormon receptor pozitivne indikovano je u slučaju progresije na sprovedenu hormonsku terapiju, osim ako su nepodobni kandidati za hormonsku terapiju.

- u kombinaciji sa paklitakselom za lečenje onih pacijenatkinja koji nisu primale hemioterapiju za metastatsku bolest i za koje antraciklin nije odgovarajući lek.
- u kombinaciji sa docetakselom za lečenje onih pacijenatkinja koji nisu primale hemioterapiju za metastatsku bolest.
- u kombinaciji sa inhibitorom aromataze za lečenje postmenopauzalnih žena sa hormon receptor pozitivnim MKD, koje ranije nisu bile lečene lekom trastuzumab.

Karcinom dojke u ranom stadijumu bolesti

Lek Herzuma je indikovano za terapiju odraslih pacientkinja sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke u ranom stadijumu bolesti:

- Nakon hirurške intervencije, hemioterapije (neoadjuvantne ili adjuvantne) i radioterapije (ukoliko je primenjena) (videti odeljak 5.1 *Sažetka karakteristika leka*).
- Nakon adjuvantne hemioterapije sa doksorubicinom i ciklofosfamidom, u kombinaciji sa paklitakselom ili docetakselom.
- U kombinaciji sa adjuvantnom hemioterapijom koja se sastoji od docetaksela i karboplatina.
- U kombinaciji sa neoadjuvantnom hemioterapijom, nakon čega sledi primena adjuvantne terapije lekom Herzuma, za lokalno uznapredovalu (uključujući i inflamatornu) bolest ili tumore sa prečnikom većim od 2cm (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i 5.1. *Sažetka karakteristika leka*).

Lek Herzuma treba koristiti samo kod pacijenatkinja sa metastatskim karcinomom dojke ili karcinomom dojke u ranom stadijumu bolesti, čiji tumori imaju prekomernu ekspresiju HER2 ili amplifikaciju HER2 gena što je utvrđeno tačnim i proverenim testom (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i 5.1 *Sažetka karakteristika leka*).

Metastatski karcinom želuca

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

Lek Herzuma treba koristiti samo kod pacijenata sa metastatskim karcinomom želuca čiji tumori pokazuju prekomernu ekspresiju HER2 definisanu sa IHC2+ i potvrđenu SISH ili FISH rezultatom, ili IHC3+ rezultatom. Treba koristiti precizne i validne metode ispitivanja (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i 5.1 *Sažetka karakteristika leka*).

Doziranje i način primene

Testiranje na HER2 je obavezno pre započinjanja terapije lekom Herzuma (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i 5.1 *Sažetka karakteristika leka*). Terapiju lekom Herzuma trebalo bi da započinje samo lekar koji je iskusan u primeni citotoksične hemioterapije (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*) i trebalo bi da je primenjuje isključivo zdravstveni radnik.

Radi sprečavanja medicinskih grešaka, važno je proveriti nalepnicu na bočici leka kako bi se osiguralo da je lek koji se priprema i primenjuje Herzuma (trastuzumab), a ne Kadcyła (trastuzumab emtanzin).

Doziranje

Metastatski karcinom dojke

Tronedeljni režim doziranja

Preporučena je inicijalna udarna doza od 8 mg/kg telesne mase, a nakon tri nedelje od udarne doze preporučuje se doza održavanja od 6mg/kg telesne mase koja se primenjuje u tronedeljnim intervalima.

Nedeljni režim doziranja

Preporučena inicijalna udarna doza leka Herzuma je 4 mg/kg telesne mase. Preporučena nedeljna doza održavanja leka Herzuma je 2 mg/kg telesne mase, a počinje se nedelju dana posle prve udarne doze.

Primena u kombinaciji sa paklitakselom ili docetakselom

U pivotalnim ispitivanjima (H0648g, M77001), paklitaksel ili docetaksel su primenjivani dan nakon prve doze trastuzumaba (za doze vidi Sažetak karakteristika leka za paklitaksel i docetaksel) i odmah po narednoj dozi trastuzumaba, ako je pacijent prethodnu dozu trastuzumaba podneo dobro.

Primena u kombinaciji sa inhibitorom aromataze

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

Karcinom dojke u ranom stadijum bolesti

Tronedeljni i nedeljni režim doziranja

U tronedeljnom režimu preporučena inicijalna udarna doza leka Herzuma je 8 mg/kg telesne mase, a nakon tri nedelje od udarne doze preporučuje se doza održavanja od 6 mg/kg telesne mase koja se primenjuje u tronedeljnim intervalima.

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

Za hemioterapijsko kombinovano doziranje videti deo 5.1. *Sažetka karakteristika leka*

Metastatski karcinom želuca

Tronedeljni režim doziranja

Lek Herzuma se primenjuje u inicijalnoj udarnoj dozi od 8 mg/kg telesne mase, a nakon tri nedelje od udarne doze preporučuje se doza održavanja od 6mg/kg telesne mase koja se primenjuje u tronedeljnim intervalima.

Karcinom dojke i karcinom želuca

Trajanje lečenja

Pacijente sa metastatskim karcinomom dojke ili metastatskim karcinomom želuca bi trebalo lečiti lekom Herzuma do progresije bolesti. Pacijente sa ranim karcinomom dojke trebalo bi lečiti 1 godinu ili do povratka bolesti, šta god se prvo dogodi; ne preporučuje se produžavanje lečenja ranog karcinoma dojke duže od jedne godine (videti odeljak 5.1 *Sažetka karakteristika leka*).

Smanjenje doze

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

Ukoliko e젝ciona frakcija leve komore (engl. left ventricular ejection fraction, LVEF) padne za ≥ 10 istisnih jedinica (engl. ejection fraction, EF) ispod početne vrednosti i na manje od 50%, potrebno je prekinuti lečenje i ponoviti procenu LVEF-a za otprilike 3 nedelje. Ako se LVEF ne poboljša ili se još više smanji, ili ako se razvije simptomatska kongestivna srčana insuficijencija (eng. congestive heart failure CHF), potrebno je ozbiljno razmotriti mogućnost prekida terapije lekom Herzuma, osim u slučaju kada korist od lečenja za pojedinog pacijenta prevazilazi rizike. Sve takve pacijente bi trebalo uputiti na kardiološki pregled i pratiti.

Propuštene doze

Ukoliko pacijent propusti dozu za nedelju dana ili manje, uobičajenu dozu održavanja (2 mg/kg za nedeljno doziranje; 6 mg/kg za tronedeljno doziranje) treba dati što pre (ne čekati do sledećeg planiranog ciklusa). Sledeću dozu održavanja treba primeniti 7 dana nakon toga ako pacijent prima nedeljni režim doziranja, odnosno 21 dan nakon toga ako prima tronedeljni režim doziranja.

Ukoliko pacijent propusti dozu leka Herzuma za više od nedelju dana ponovo se primenjuje udarna doza u trajanju od oko 90 minuta (4 mg/kg za nedeljno doziranje; 8 mg/kg za tronedeljno doziranje). Naredne doze održavanja leka Herzuma (2mg/kg za nedeljno doziranje; 6mg/kg za tronedeljno doziranje) bi trebalo primenjivati 7 dana nakon toga ako pacijent prima nedeljni režim doziranja, odnosno 21 dan nakon toga ako prima tronedeljni 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 primena leka Herzuma kod pedijatrijske populacije.

Način primene

Inicijalna doza leka Herzuma se daje kao intravenska infuzija u trajanju od 90 minuta. Ne sme se koristiti kao brza intravenska ili bolus injekcija. Infuziju leka Herzuma bi trebalo da primenjuje stručnjak obučen za tretman anafilakse i sva oprema za hitno reagovanje mora biti na raspolaganju. Pacijente treba posmatrati još najmanje šest časova po započinjanju prve infuzije i dva sata po započinjanju narednih infuzija da se uoče simptomi kao što je groznica i jeza, ili drugi simptomi povezani sa infuzijom (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Neželjena dejstva*). 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 primeniti kao infuzija u trajanju od 30 minuta.

Za uputstva o rekonstituciji intravenske formulacije leka Herzuma pre primene videti odeljak *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka* (i druga uputstva za rukovanje lekom).

Kontraindikacije

- Preosetljivost na trastuzumab, mišje proteine ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka* (i druga uputstva za rukovanje lekom)
- Pacijenti sa teškom dispnejom pri mirovanju zbog komplikacija uznapredovale maligne bolesti ili ako je potrebna dodatna terapija kiseonikom.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšalo praćenje bioloških lekova, zaštićeni naziv i broj serije primenjenog leka potrebno je jasno evidentirati.

Testiranje na HER2 mora se obaviti u specijalizovanoj laboratoriji koja može da obezbedi adekvatnu validaciju postupka testiranja (videti odeljak 5.1 *Sažetka karakteristika leka*).

Trenutno nema dostupnih podataka dobijenih kliničkim ispitivanjima o ponovnom lečenju pacijenata koji su već bili lečeni lekom Herzuma u sklopu adjuvantnog lečenja.

Disfunkcija srca

Opšta zapažanja

Kod pacijenata lečenih lekom 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 primećeni kod pacijenata koji su primali trastuzumab kao monoterapiju ili u kombinaciji sa paklitakselom ili docetakselom, posebno nakon hemioterapije koja sadrži antracikline (doksorubicin ili epirubicin). Navedeni događaji mogu biti umereni do teški i u nekim slučajevima povezani sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8). Osim toga, neophodan je oprez pri lečenju pacijenata sa povećanim srčanim rizikom, npr. hipertenzija, zabeležena bolest koronarnih arterija, kongestivna srčana insuficijencija, ejekciona frakcija leve komore (LVEF) < 55%, starija životna dob.

Svi kandidati za terapiju lekom Herzuma ali posebno oni koji su prethodno izlagani antraciklinu i ciklofosfamidom (AC protokol) treba da se podvrgnu početnoj kardiološkoj proveru 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 procene, poput one koja se obavlja u sklopu početne procene, trebalo bi ponavljati svaka 3 meseca tokom lečenja i na svakih 6 meseci nakon završetka lečenja do 24 meseca od poslednje primene leka Herzuma. Pre donošenja odluke o lečenju lekom Herzuma treba napraviti pažljivu procenu koristi i rizika.

Na osnovu populacijske farmakokinetičke analize svih dostupnih podataka (videte odeljak 5.2 *Sažetka karakteristika leka*), trastuzumab može biti prisutan u cirkulaciji do 7 meseci nakon prestanka lečenja lekom Herzuma. Kod pacijenata koji nakon prestanka lečenja lekom Herzuma počnu da primaju antracikline postoji povećan rizik od disfunkcije srca. Ukoliko je moguće, treba izbeći terapiju na bazi antraciklina do 7 meseci posle prestanka primene leka Herzuma. Ukoliko se antraciklini ipak primene, potrebno je pažljivo pratiti srčanu funkciju pacijenta.

Kod svih pacijenata kod kojih se na preliminarnom pregledu prepozna eventualno postojanje kardiovaskularnih problema treba izvršiti formalnu kardiološku procenu. Kod svih pacijenata treba dalje pratiti srčanu funkciju tokom terapije (npr. svakih 12 nedelja). 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 nedelja). Ako se kod pacijenta primeti kontinuirano smanjenje funkcije leve komore, ali i dalje asimptomatsko, lekar bi trebalo da razmotri prekid terapije lekom Herzuma ukoliko se ne primećuje nikakva klinička korist od nje.

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

Ako tokom terapije lekom Herzuma dođe do razvoja simptomatske srčane insuficijencije, treba je lečiti standardnim lekovima koji se propisuju za CHF. Većini pacijenata koji su razvili kongestivnu srčanu insuficijenciju ili asimptomatsku srčanu disfunkciju u pivotalnim studijama, stanje se poboljšalo nakon primene standardne terapije kongestivne srčane insuficijencije koja podrazumeva inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitor) ili blokatora angiotenzinskih receptora i beta blokatora. Većina pacijenata sa

simptomima srčanih tegoba i dokazom kliničke koristi od lečenja trastuzumabom nastavila je terapiju bez pojave dodatnih kliničkih srčanih reakcija.

Metastatski karcinom dojke

Lek Herzuma i antracikline ne treba primenjivati istovremeno u kombinaciji kod MKD.

Pacijenti sa MKD, koji su prethodno primali antracikline, takođe su u riziku od pojave srčane disfunkcije tokom terapije lekom Herzuma, iako je rizik niži nego kod istovremene primene leka Herzuma i antarciklina.

Karcinom dojke u ranom stadijumu bolesti

Kada se radi o pacijentima sa karcinom dojke u ranom stadijumu bolesti, kardiološku procenu koja se radi na početku treba ponavljati na svaka 3 meseca tokom terapije i na svakih 6 meseci nakon prekida terapije do 24 meseca od poslednje primene leka Herzuma. Kod pacijenata koji primaju hemioterapiju koja sadrži antracikline, preporučuje se dalje praćenje, koje treba sprovoditi jednom godišnje do 5 godina nakon poslednje primene leka Herzuma, ili duže, ako se primeti kontrinuirano smanjenje LVEF-a.

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

Adjuvantna terapija

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

Kod pacijenata sa ranim karcinomom dojke, koji su primali trastuzumab nakon hemioterapije koja je sadržala antracikline, primećena je povećana incidencija simptomatickih i asimptomatickih kardioloških događaja, u poređenju sa primenom režima bez antraciklina sa docetakselom i karboplatinom. Ovi događaji su bili više izraženi kada je primena trastuzumaba započeta istovremeno sa taksanima, nego kada je primena započeta nakon taksana. Nezavisno od režima primene, najveći broj simptomatickih kardioloških događaja se javljao u prvih 18 meseci. U jednoj od 3 sprovedene pivotalne kliničke studije, sa dostupnom medijanom praćenja od 5,5 godina (BCIRG006), pacijenti kojima je primena trastuzumaba započeta u kombinaciji sa taksanima, nakon terapije antraciklinom imali su kontinuiran porast u kumulativnoj stopi javljanja simptomatickih kardioloških ili neželjenih događaja vezanih za LVEF (ejekciona frakcija leve komore), i to do 2,37%, dok su pacijenti iz dve komparativne grupe (antraciklin plus ciklofosamid i nakon toga primena 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 lečenja uključivali su stariju životnu dob (> 50 godina), nisku LVEF (< 55%) na početku lečenja, pre ili nakon započinjanja lečenja paklitakselom, smanjenje LVEF za 10-15 jedinica i prethodnu ili istovremenu primenu antihipertenziva. Kod pacijenata koji su primali trastuzumab nakon završetka adjuvantne hemioterapije, rizik od srčane disfunkcije povezan je sa većom kumulativnom dozom antraciklina primenjenom pre početka lečenja trastuzumabom i indeksom telesne mase (eng. body mass index BMI) većim od 25 kg/m².

Neoadjuvantna- adjuvantna terapija

Kod pacijenata sa RKD koji su kandidati za neoadjuvantno – adjuvantnu terapiju, lek Herzuma u kombinaciji sa antraciklinima se može primeniti samo kod pacijenata koji nisu prethodno primili hemioterapiju, i to samo u režimima sa niskim dozama antraciklina npr. maksimalna kumulativna doza: doksorubicin 180mg/m² ili epirubicin 360 mg/m².

Ako su pacijenti bili lečeni istovremeno u punom ciklusu sa niskodoznim antraciklinima i lekom Herzuma u sklopu neoadjuvantnog lečenja, posle operacije ne treba primenjivati dodatnu citotoksičnu hemioterapiju. U drugim situacijama odluka o potrebi za dodatnom citotoksičnom hemioterapijom donosi se na osnovu individualnih faktora.

Iskustvo sa istovremenom primenom trastuzumab ai režima sa niskim dozama antraciklina za sada je ograničeno na dva ispitivanja (MO16432 i BO22227).

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

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

U pivotalnoj studiji BO22227, trastuzumab se primenjivao istovremeno sa neoadjuvantnom hemioterapijom koja se sastojala od četiri ciklusa epirubicina (kumulativna doza: 300 mg/m²); nakon medijana praćenja od više od 70 meseci, incidence disfunkcije srca/kongestivne disfunkcije srca iznosila je 0,3% u grupi koja je primala trastuzumab intravenski.

Kliničko iskustvo je ograničeno kod pacijenata starijih od 65 godina.

Reakcije na infuziju i preosetljivost

Prijavljene su ozbiljne reakcije na infuziju leka Herzuma uključujući dispneju, hipotenziju, zviždanje u plućima, hipertenziju, bronhospazam, supraventrikularnu tahiaritmiju, smanjenu zasićenost kiseonikom, anafilaksu, respiratorni distres, urtikariju i angioedem (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Rizik od pojave reakcija na primenu leka može se smanjiti premedikacijom. Većina ovih događaja nastaje u prva 2,5 časa 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 (videti odeljak *Doziranje i način primene*). Ovi simptomi se mogu lečiti analgeticima/antipireticima, poput meperidina ili paracetamola, ili antihistaminicima, poput difenhidramina. Kod većine pacijenata simptomi se povlače i njima se potom ponovo primenjuje infuzija trastuzumaba. Teže reakcije uspešno su lečene potpornom terapijom uključujući kiseonik, beta-agoniste, i kortikosteroide. U retkim slučajevima, ove reakcije su praćene kliničkim tokom koji može da se završi fatalnim ishodom. Pacijenti koji u mirovanju imaju dispneju uzrokovanu komplikacijama uznapredovale maligne bolesti i prateće bolesti mogu biti izloženi povećanom riziku od reakcija vezanih za primenu sa smrtnim ishodom. Prema tome, ove pacijente ne treba lečiti lekom Herzuma (videti odeljak *Kontraindikacije*).

Zabeleženi su i slučajevi inicijalnog poboljšanja posle koga sledi kliničko pogoršanje i odložena reakcija sa brzim kliničkim pogoršanjem. Fatalni ishodi su se dešavali u roku od nekoliko sati do nedelju dana po primeni infuzije. U veoma retkim slučajevima, pacijenti su imali simptome reakcije na infuziju ili plućne simptome više od šest časova po započinjanju infuzije trastuzumaba. Pacijente treba upozoriti na mogućnost takve odložene pojave i treba im naložiti da se odmah jave svom lekaru 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 (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Ovi događaji su povremeno imali smrtni ishod. Uz to, zabeleženi 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 lekovima 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 dispneju pri mirovanju zbog komplikacija uznapredovale maligne bolesti i pratećih bolesti mogu biti izloženi povećanom riziku od plućnih događaja. Prema tome, ti pacijenti ne smeju da se leče lekom Herzuma (videti odeljak *Kontraindikacije*). Treba obratiti pažnju na slučajeve pneumonitisa, posebno kod pacijenata koji istovremeno primaju taksane.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Zvanična ispitivanja interakcija sa drugim lekovima nisu sprovedena. Nisu uočene klinički značajne interakcije leka Herzuma sa paralelno primenjivanim lekovima 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 izmenjena u prisustvu trastuzumaba (udarna doza od 8 mg/kg i.v. praćena dozom od 6 mg/kg na svake tri nedelje ili udarna doza od 4 mg/kg i.v. praćena dozom od 2 mg/kg jednom nedeljno).

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 nedeljno) i docetaksel (60 mg/m² i.v.), ukazuju na to da uporedna primena 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 primenjuju sa ili bez trastuzumaba. Rezultati ove male podstudije ukazuju na to da istovremena primena cisplatina ili istovremena primena 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 prosečno poluvreme eliminacije duže. Podaci takođe ukazuju na to da farmakokinetika cisplatina nije pod uticajem istovremene primene 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 nedeljno i.v.) i praćenih serumskih koncentracija kod japanskih žena sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke (studija JP16003) nisu pronađeni dokazi o farmakokinetičkom efektu istovremene primene 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 dve Faze II studija u kojima je trastuzumab primenjivan 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 primene paklitaksela na farmakokinetiku trastuzumaba.

Poređenjem podataka o farmakokinetici trastuzumaba iz ispitivanja M77004, u kojem su žene sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke bile istovremeno lečene trastuzumabom, paklitakselom i doksorubicinom, sa podacima o farmakokinetici trastuzumaba iz ispitivanja u kojima se trastuzumab primenjivao u monoterapiji (H0649g) ili u kombinaciji sa antraciklinom plus ciklofosamidom 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 primena anastrozola ne ukazuje na promenu farmakokinetike trastuzumaba.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom dobu

Ženama u reproduktivnom dobu trebalo bi savetovati da koriste delotvornu kontracepciju tokom terapije lekom Herzuma i najmanje 7 meseci nakon završetka lečenja (videti odeljak 5.2 *Sažetka karakteristika leka*).

Trudnoća

Reproduktivna ispitivanja su sprovedena na cinomolgus majmunima u dozama koje su bile do 25 puta veće od nedeljne doze održavanja od 2 mg/kg intravenske formulacije trastuzumaba nisu otkrile dokaze oslabljene fertiliteta, 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 uvek da predvide i odgovor kod ljudi, primenu trastuzumaba treba izbegavati 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 obavestiti o mogućem oštećenju ploda. Ako se trudnica leči lekom Herzuma, ili ako pacijentkinja zatrudni tokom lečenja lekom Herzuma ili u okviru 7 meseci nakon poslednje doze leka Herzuma, poželjan je nadzor multidisciplinarnog tima.

Dojenje

Ispitivanje sprovedeno na ženama cinomolgus 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 mleku. Prisustvo trastuzumaba u serumu odojčeta majmuna nije bilo povezano ni sa kakvim neželjenim dejstvima na rast i razvoj od rođenja do uzrasta od 1 mesec. Nije poznato da li se trastuzumab izlučuje u mleku žena. Budući da se humani IgG1 luči u mleku, a potencijalna šteta za odojče nije utvrđena, žene ne bi trebalo da doje tokom terapije lekom Herzuma i još 7 meseci po primanju poslednje doze leka Herzuma.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju na plodnost.

Uticaj leka na sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Herzuma nema uticaja ili ima zanemarljiv uticaj na psihofizičku sposobnost za upravljanje motornim vozilom i rukovanje mašinama. Međutim, pacijentima koji imaju reakcije na infuziju (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*) trebalo bi savetovati da ne voze i ne upravljaju mašinama dok se simptomi ne povuku.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog 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 odeljku, korišćene su sledeće kategorije učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $<1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$), veoma retko ($<1/10000$), nepoznato (ne može biti procenjeno na osnovu raspoloživih podataka). U okviru svake grupe, neželjene reakcije su predstavljene u smeru smanjenja stepena ozbiljnosti.

Podaci predstavljeni u Tabeli 1 su neželjene reakcije koje su prijavljene u vezi sa intravenskom primenom trastuzumaba kao monoterapije ili u kombinaciji sa hemioterapijom 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 primene intravenske formulacije trastuzumaba u monoterapiji ili u kombinaciji sa hemioterapijom u pivotalnim kliničkim ispitivanjima (N=8386) i nakon stavljanja leka u promet.

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
Infekcije i infestacije	Infekcija	Veoma često
	Nazofaringitis	Veoma često
	Neutropenijska sepsa	Često
	Cistitis	Često
	Herpes zoster	Često
	Influenca	Često
	Sinuzitis	Često
	Infekcija kože	Često
	Rinitis	Često
	Infekcije gornjeg respiratornog trakta	Često
	Infekcije urinarnog trakta	Često
	Crveni vetar	Često
	Celulitis	Često
	Faringitis	Često
Sepsa	Povremeno	
Benigne i maligne neoplazme (uključujući ciste i polipe)	Progresija maligne neoplazme	Nepoznato
	Progresija neoplazme	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Febrilna neutropenija	Veoma često
	Anemija	Veoma često
	Neutropenija	Veoma često
	Smanjen broj belih krvnih ćelija/leukopenija	Veoma često
	Trombocitopenija	Veoma često
	Hipoprotrombinemija	Nepoznato
	Imunska trombocitopenija	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	Često
	[†] Anafilaktička reakcija	Nepoznato

	[†] Anafilaktički šok	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i ishrane	Smanjenje/gubitak telesne mase	Veoma često
	Anoreksija	Veoma često
	Hiperkalemija	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Veoma često
	Anksioznost	Često
	Depresija	Često
	Poremećaji mišljenja	Često
Poremećaji nervnog sistema	¹ Tremor	Veoma često
	Vrtoglavica	Veoma često
	Glavobolja	Veoma često
	Parestezija	Veoma često
	Disgeuzija	Veoma često
	Periferna neuropatija	Često
Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
	Hipertonija	Često
	Somnolencija	Često
	Ataksija	Često
	Pareza	Retko
	Edem mozga	Nepoznato
Poremećaji oka	Konjuktivitis	Veoma često
	Povećano izlučivanje suza	Veoma često
	Suvoća oka	Često
	Edem papile očnog živca	Nepoznato
	Retinalno krvarenje	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta za ravnotežu	Gluvoća	Povremeno
Kardiološki poremećaji	¹ Smanjenje krvnog pritiska	Veoma često
	¹ Povećanje krvnog pritiska	Veoma često
	¹ Neppravilni otkucaji srca	Veoma često
	¹ Palpitacije	Veoma često
	¹ Srčani flater	Veoma često
	Smanjena istisna frakcija*	Veoma često
	[†] Srčana insuficijencija (kongestivna)	Često
	^{†1} Supraventrikularna tahiaritmija	Često
	Kardiomiopatija	Često
	Perikardni izliv	Povremeno
	Kardiogeni šok	Nepoznato
	Perikarditis	Nepoznato
	Bradikardija	Nepoznato
	Galopni ritam	Nepoznato
Vaskularni poremećaji	Navale vrućine	Veoma često
	^{†1} Hipotenzija	Često
	Vazodilatacija	Često
Respiratorni, torakalni i	^{†1} Zviždanje	Veoma često

medijastinalni poremećaji	+Dispneja	Veoma često
	Kašalj	Veoma često
	Epistaksa	Veoma često
	Rinoreja	Veoma često
	+Pneumonija	Često
	Astma	Često
	Poremećaji pluća	Često
	+Pleuralni izliv	Često
	Pneumonitis	Retko
	+Plućna fibroza	Nepoznato
	+Respiratorni distress	Nepoznato
	+Respiratorna insuficijencija	Nepoznato
	+Plućni infiltrati	Nepoznato
	+Akutni plućni edem	Nepoznato

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
	+ Akutni respiratorni distress sindrom	Nepoznato
	+Bronhospazam	Nepoznato
	+Hipoksija	Nepoznato
	+Smanjena zasićenost kiseonikom	Nepoznato
	Edem grla	Nepoznato
	Ortopneja	Nepoznato
	Plućni edem	Nepoznato
	Intersticijalna bolest pluća	Nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Veoma često
	Povraćanje	Veoma često
	Mučnina	Veoma često
	+Oticanje usne	Veoma često
	Abdominalni bol	Veoma često
	Dispepsija	Veoma često
	Konstipacija	Veoma često
	Stomatitis	Veoma često
	Hemoroidi	Često
	Suva usta	Često
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatocelularno oštećenje	Često
	Hepatitis	Često
	Osetljivost jetre na dodir	Često
	Žutica	Retko
	Insuficijencija jetre	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Eritem	Veoma često
	Osip	Veoma često
	+Otečeno lice	Veoma često
	Alopecija	Veoma često
	Poremećaji nokta	Veoma često
	Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije	Veoma često
	Akne	Često
	Suva koža	Često

	Ekhimoza	Često
	Hiperhidroza	Često
	Makulopapularni osip	Često
	Pruritus	Često
	Onihoklaza	Cesto
	Dermatitis	Cesto
	Urtikarija	Povremeno
	Angioedem	Nepoznato
Poremećaji mišićno-- koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija	Veoma često
	¹ Napetost mišića	Veoma često
	Mijalgija	Veoma često
	Artritis	Često
	Bol u leđima	Često
	Bol u kostima	Često
Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
	Mišićni grčevi	Često
	Bol u vratu	Često
	Bol u ekstremitetima	Cesto
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Poremećaj funkcije bubrega	Često
	Membranski glomerulonefritis	Nepoznato
	Glomerulonefropatija	Nepoznato
	Bubrežna insuficijencija	Nepoznato
Trudnoća, puerperijum, i perinatalna stanja	Oligohidramnion	Nepoznato
	Bubrežna hipoplazija	Nepoznato
	Plućna hipoplazija	Nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Zapaljenje dojke/mastitis	Često
Opšti poremećaj i reakcije na mestu primene	Astenija	Veoma često
	Bol u grudima	Veoma često
	Jeza	Veoma često
	Umor	Veoma često
	Simptomi nalik influenci	Veoma često
	Reakcije povezane sa infuzijom	Veoma često
	Bol	Veoma često
	Pireksija	Veoma često
	Upala sluznice	Veoma često
	Periferni edem	Veoma često
	Malaksalost	Cesto
	Edem	Cesto
Povrede, trovanje i 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.

*Primećeno u kombinovanoj terapiji posle 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 primenom leka Herzuma i povezana je sa smtnim ishodom (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Kod pacijenata lečenih trastuzumabom primećeni su znakovi i simptomi srčane disfunkcije, poput dispneje, ortopneje, pojačanog kašlja, plućnog edema, trećeg srčanog zvuka ili smanjene ejakcione frakcije komore (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

U 3 pivotalne studije sa adjuvantnom primenom trastuzumaba u kombinaciji sa hemioterapijom, incidencija poremećaja srčane funkcije gradusa 3/4 (posebno simptomatska kongestivna srčana insuficijencija) je bila slična kod pacijenata koji su primali samo hemioterapiju (tj. nisu primali trastuzumab) kao i kod pacijenata koji su primali trastuzumab nakon taksana (0,3 – 0,4%). Stopa ovih neželjenih događaja je bila najviša kod pacijenata koji su primali trastuzumab istovremeno sa taksanom (2,0%). U sklopu neoadjuvantne terapije, iskustvo sa istovremenom primenom trastuzumaba i niskih doza antraciklina je ograničeno (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Kada se trastuzumab primenjivao nakon završetka adjuvantne hemioterapije, srčana insuficijencija NYHA klase III-IV primećena je kod 0,6% pacijenata iz grupe lečene godinu dana, nakon medijane praćenja od 12 meseci. U studiji BO16348, nakon medijane praćenja od 8 godina, 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 leve komore iznosila 4,6%.

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

U registracionim ispitivanjima intravenske formulacije trastuzumaba u lečenju metastatske bolesti, incidencija srčane disfunkcije kretala se između 9% i 12% kod primene u kombinaciji sa paklitakselom, u poređenju sa 1% - 4% kod primene samog paklitaksela. U primeni monoterapije, stopa je iznosila 6% - 9%. Najviša stopa srčane disfunkcije zabeležena je kod pacijenata koji su primali trastuzumab istovremeno sa antraciklinom/ciklofosfamidom (27%), što je značajno više nego kod primene 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 leče trastuzumabom imati neki oblik infuzijske reakcije. Međutim, većina reakcija povezanih sa infuzijom je blagog do umerenog intenziteta (NCI-CTC gradacijski sistem) i obično se javljaju na početku lečenja, npr. u toku prve, druge ili treće infuzije i ređe u narednim infuzijama. Reakcije uključuju jezu, groznicu, dispneju, hipotenziju, zviždanje u grudima, bronhospazam, tahikardiju, smanjenu zasićenost kiseonikom, respiratorni distres, osip, mučninu, povraćanje i glavobolju (vidi odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Stopa pojave reakcija povezanih sa infuzijom, uključujući sve stepene ovih reakcija, razlikovala se od ispitivanja do ispitivanja u zavisnosti od indikacije, metodologije prikupljanja podataka i od toga da li se trastuzumab primenjivao u kombinaciji sa hemioterapijom ili kao monoterapija.

Ozbiljne anafilaktičke reakcije koje zahtevaju hitnu medicinsku intervenciju uglavnom se javljaju u toku prve ili druge infuzije trastuzumaba (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*) i bile su povezane sa smrtnim ishodom.

U izolovanim slučajevima primećene 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 primenjuje sa docetakselom nakon terapije antraciklinima.

Plućni događaji

Ozbiljne plućne neželjene reakcije povezane sa primenom 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 (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Detalji mera sa minimalizaciju rizika koji su sastavni delovi EU plana za upravljane rizikom, dati su u odeljku *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* (odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Imunogenost

U sklopu neoadjuvantnog-adjuvantnog lečenja ranog carcinoma dojke (BO2227), posle medijane praćenja od više od 70 meseci, u 10,1% (30/296) pacijenata lečenih trastuzumabom za intravensku primenu, razvila su se antitela na trastuzumab. Neutralizirajuća antitela na trastuzumab pronađena su u uzorcima koji su prikupljeni nakon početka ispitivanja u 2 od 30 pacijenta lečena trastuzumabom za intravensku primenu.

Klinički značaj tih antitela nije poznat; međutim, ta antitela naizgled nisu negativno uticala na farmakokinetiku, efikasnost (određenu potpunim patološkim odgovorom [engl. pathological complete response, pCR]) i preživljavanjem bez događaja (eng. *event-free survival*, EFS) niti bezbednost (određenu na osnovu javljanja reakcija povezanih sa primenom leka trastuzumaba za intravensku primenu).

Nema dostupnih podataka o imunogenosti trastuzumaba kod karcinoma želuca.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika [Srbija](#)
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

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

Lista pomoćnih supstanci

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

Inkompatibilnost

Lek se ne sme mešati ili razblaživati sa drugim lekovima, osim onima pomenutim u odeljku

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

Ne sme se razblaživati sa rastvorima glukoze jer može da izazove agregaciju proteina.

Rok upotrebe

Neotvorena bočica
4 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. Neiskorišćenu količinu rekonstituisanog rastvora treba odbaciti.

Rok upotrebe nakon razblaživanja

Rastvor leka 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 časa na temperaturama do 30°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisani i razblaženi rastvor leka Herzuma treba upotrebiti odmah. Čuvanje leka nakon rekonstitucije i razblaživanja nije predviđeno, osim ukoliko se rekonstitucija i razblaživanje obavljaju u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima. Ako se lek ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperature od 2°-8°C).

Za uslove čuvanja leka nakon rekonstitucije i razblaživanja videti odeljak *Rok upotrebe* i *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*

Priroda i sadržaj pakovanja

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

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu staklenu bočicu i uputstvo za lek.

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

Tokom rekonstitucije, lekom Herzuma treba pažljivo rukovati. Ako dođe do stvaranja prevelike pene tokom rekonstitucije, ilia ko se rekonstituisani rastvor mučka, može doći do problema sa izvlačenjem odgovarajuće količine leka Herzuma iz bočice.

Rekonstituisani rastvor se ne sme zamrzavati.

Prilikom rekonstitucije leka treba koristiti odgovarajuću aseptičnu tehniku. Sadržaj jedne bočice leka Herzuma se rekonstituiše sa 7,2 mL sterilne vode za injekcije (ne nalazi se u pakovanju). Treba izbegavati 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 % obezbeđuje da se naznačena doza od 150 mg može izvući iz svake bočice.

Uputstvo za rekonstituisanje i razblaživanje:

- 1) Koristeći sterilni špric, polako ubrizgati 7,2 mL vode za injekcije u bočicu koja sadrži liofilizovani lek Herzuma, usmeravajući mlaz na liofilizovani kolač
- 2) Bočicu nežno zaokrećite kako bi se pospešila rekonstitucija. **NE TRESITE BOČICU!**

Nakon rekonstitucije, rekonstituisani lek može blago zapaniti. Ostavite bočicu da odstoji približno 5 minuta. Rekonstituisani lek Herzuma je bezbojni do bleožuti bistrirastvor bez vidljivih čestica.

Određivanje potrebne zapremine rastvora:

- za udarnu dozu trastuzumaba od 4 mg/kg telesne težine, ili nedeljne doze održavanja od 2 mg/kg telesne težine, zapreminu odrediti na sledeći način:

$$\text{Volumen (mL)} = \frac{\text{Telesna težina (kg)} \times \text{doza (4 mg/kg udarna doza ili 2 mg/kg terapija održavanja)}}{21 \text{ (mg/mL, koncentracija rekonstituisanog rastvora)}}$$

- za udarnu dozu trastuzumaba od 8 mg/kg telesne težine, ili dalje tronedeljne doze održavanja od 6 mg/kg telesne težine, zapreminu odrediti na sledeći način:

$$\text{Volumen (mL)} = \frac{\text{Telesna težina (kg)} \times \text{doza (8 mg/kg udarna doza ili 6 mg/kg za doze održavanja)}}{21 \text{ (mg/mL, koncentracija rekonstituisanog rastvora)}}$$

Odgovarajuću količinu rekonstituisanog rastvora je potrebno izvući iz bočice i dodati u infuzionu kesu koja sadrži 250 mL 0,9% rastvora natrijum-hlorida. Ne smeju se koristiti rastvori koji sadrže glukozu (videti odeljak 6.2). Kesu treba pažljivo okretati, kako bi se rastvor izmešao, bez stvaranja pene. Pripremljeni rastvor za infuziju

treba upotrebiti odmah.. Ako je rastvor za infuziju pripremljen u aseptičnim uslovima, može se čuvati 24 časa (ne čuvati na temperaturi iznad 30°C).

Pre primene parenteralne lekove rastvore treba pregledati zbog mogućih zaostalih čestica ili promene boje.

Lek Herzuma je namenjen samo za jednokratnu primenu jer ne sadrži konzervanse. Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Nisu uočene inkopatibilnosti između leka Herzuma i polivinilhloridnih, polietilenskih ili polipropilenskih kes.