

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Herceptin 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje trastuzumabum 150 mg, humanizované IgG1 monoklonální protilátky, která je produkována buněčnou suspenzí kulturou savčích buněk (z ovarií čínského křeččíka) a purifikována pomocí afinitní a iontově výměnné chromatografie, včetně specifického procesu inaktivace a odstranění virů.

Rekonstituovaný roztok přípravku Herceptin obsahuje trastuzumabum 21 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Bílý až světle žlutý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prsu

Metastazující karcinom prsu

Přípravek Herceptin je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu:

- v monoterapii k léčbě pacientů, kteří byli pro své metastazující nádorové onemocnění již léčeni nejméně 2 chemoterapeutickými režimy. Předchozí chemoterapie přitom musí zahrnovat antracyklin a taxan, s výjimkou pacientů, pro které jsou tyto látky nevhodné. K léčbě pacientů s pozitivním testem na hormonální receptory, u kterých nebyla předchozí hormonální léčba úspěšná, s výjimkou pacientů, pro které je hormonální léčba nevhodná.
- v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastazujícího nádorového onemocnění a pro něž léčba antracyklinem není vhodná.
- v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastazujícího nádorového onemocnění.
- v kombinaci s inhibítorem aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastazujícím karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem.

Časný karcinom prsu

Přípravek Herceptin je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu:

- po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní) (viz bod 5.1).

- po adjuvantní chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem.
- v kombinaci s adjuvantní chemoterapií obsahující docetaxel a karboplatinu.
- v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií s následným podáním přípravku Herceptin v adjuvantní léčbě při lokálně pokročilém onemocnění (včetně inflamatorního) nebo nádoru > 2 cm v průměru (viz body 4.4 a 5.1).

Přípravek Herceptin má být podáván pouze pacientům s metastazujícím nebo časným karcinomem prsu, jejichž nádory mají buď zvýšenou expresi HER2 nebo jejichž nádory vykazují amplifikaci genu HER2 pokud byla stanovena přesnou a ověřenou metodou (viz body 4.4 a bod 5.1).

Metastazující adenokarcinom žaludku

Přípravek Herceptin v kombinaci s kapecitabinem nebo fluoruracilem a cisplatinou je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastroesofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění.

Přípravek Herceptin má být podáván pouze pacientům s metastazujícím zhoubným onemocněním žaludku, jejichž nádory mají zvýšenou expresi HER2 definovanou jako IHC 2+ a potvrzenou pozitivním výsledkem SISH nebo FISH nebo IHC 3+ výsledkem. Je třeba použít přesné a ověřené analyzační metody (viz body 4.4 a bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Před zahájením léčby je nezbytné provést testování HER2 (viz body 4.4 a bod 5.1). Léčba přípravkem Herceptin má být zahájena pouze lékařem, který má dostatečné zkušenosti s podáváním cytotoxické chemoterapie (viz bod 4.4), přípravek má podávat pouze zdravotnický pracovník.

Je důležité zkontrolovat označení přípravku a ujistit se, že je podáván správný přípravek (pro intravenózní nebo subkutánní podání se stanovenou dávkou), který byl pacientovi předepsán. Přípravek Herceptin pro intravenózní podání není určený k subkutánnímu podání a má být podán pouze intravenózní infuzí.

Studie MO22982 hodnotila přechod z podávání přípravku Herceptin intravenózně na podávání přípravku Herceptin pro subkutánní podání a naopak, v třítydenním režimu (viz bod 4.8).

Aby nedošlo k záměně, je důležité zkontrolovat štítek injekční lahvičky a ujistit se, že připravovaný a podávaný lék je přípravek Herceptin (trastuzumab) a nikoliv jiný přípravek obsahující trastuzumab (např. trastuzumab emtansin nebo trastuzumab deruxtecan).

Dávkování

Metastazující karcinom prsu

Třítydenní režim

Doporučená úvodní nasycovací dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání počáteční nasycovací dávky.

Týdenní režim

Doporučená úvodní nasycovací dávka je 4 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 2 mg/kg tělesné hmotnosti 1x za týden, zahajuje se jeden týden po podání počáteční nasycovací dávky.

Podávání v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem

V klíčových studiích (H0648g, M77001) byl paklitaxel nebo docetaxel podáván jeden den po první dávce přípravku Herceptin (informace o dávkování - viz Souhrn údajů o přípravku (SPC) pro paklitaxel nebo docetaxel) a okamžitě po každé udržovací dávce přípravku Herceptin, pokud byla předchozí dávka přípravku Herceptin dobře tolerována.

Podávání v kombinaci s inhibítorem aromatázy

V klíčové studii (BO16216) byly Herceptin a anastrozol podávány od prvního dne. Nebyla stanovena žádná omezení týkající se relativní doby podání Herceptinu a anastrozolu (dávkování viz SPC pro anastrozol nebo další inhibitory aromatázy).

Časný karcinom prsu

Třítýdenní a týdenní režim

V třítýdenním režimu je doporučena úvodní nasycovací dávka přípravku Herceptin 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka přípravku Herceptin je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání počáteční nasycovací dávky.

V týdenním režimu (úvodní nasycovací dávka 4 mg/kg následovaná dávkou 2 mg/kg každý týden) souběžně s paklitaxelem po chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem.

Dávkování kombinovaných režimů chemoterapie viz bod 5.1.

Metastazující adenokarcinom žaludku

Třítýdenní režim

Doporučená úvodní nasycovací dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání počáteční nasycovací dávky.

Karcinom prsu a adenokarcinom žaludku

Trvání léčby

Pacienti s metastazujícím karcinomem prsu nebo s metastazujícím adenokarcinomem žaludku mají být léčeni přípravkem Herceptin do progrese onemocnění. Pacienti s časným karcinomem prsu mají být léčeni přípravkem Herceptin po dobu 1 roku nebo do rekurence onemocnění, pokud k rekurenci dojde dříve; u časného karcinomu prsu není doporučeno prodloužení léčby po dobu delší než 1 rok (viz bod 5.1).

Snížení dávky

V průběhu klinických studií nebylo prováděno žádné snižování dávky přípravku Herceptin. Léčba může pokračovat v průběhu období reverzibilní, chemoterapií navozené myelosuprese, avšak v takovém případě je nutné pacienty pečlivě sledovat, zda se u nich nerozvíjejí komplikace neutropenie. Informace týkající se snižování dávek nebo dočasného přerušení podávání paklitaxelu, docetaxelu nebo inhibitoru aromatázy jsou uvedeny v SPC příslušného přípravku.

Pokud procento ejekční frakce levé komory (LVEF) poklesne o ≥ 10 procentních bodů od vstupního vyšetření A pod hodnotu 50 %, léčba má být pozastavena a vyšetření LVEF opakováno v průběhu přibližně 3 týdnů. Pokud nedojde ke zlepšení LVEF nebo pokud hodnoty dále klesají nebo pokud se objeví příznaky městnavého srdečního selhávání, má být důrazně zvažováno ukončení léčby přípravkem Herceptin, pokud u jednotlivého pacienta prospěch nepřevyšuje rizika. Všichni takoví pacienti mají být odesláni ke kardiologovi a dále sledováni.

Vynechání dávky

Jestliže pacient vynechal dávku přípravku Herceptin a od vynechané dávky ještě uplyne jeden týden nebo méně než jeden týden, má být co nejdříve podána obvyklá udržovací dávka (2 mg/kg v týdenním režimu, 6 mg/kg v třítýdenním režimu). Nevyčkávejte do dalšího plánovaného cyklu. Následné udržovací dávky mají být podávány v odstupu 7 dní v týdenním režimu nebo 21 dní v třítýdenním režimu.

Pokud pacient vynechal dávku přípravku Herceptin a od vynechané dávky uplyne více než jeden týden, má být podána co nejdříve znovu nasycovací dávka (4 mg/kg v týdenním režimu, 8 mg/kg v třítýdenním režimu) přibližně po dobu 90 minut. Následující udržovací dávky (2 mg/kg v týdenním režimu, 6 mg/kg v třítýdenním režimu) mají být podávány v odstupu 7 dní v týdenním režimu nebo 21 dní v třítýdenním režimu.

Zvláštní populace

Studie zaměřené speciálně na posouzení farmakokinetiky u starších pacientů nebo u pacientů s poškozením ledvin nebo jater nebyly prováděny. Farmakokinetické analýzy provedené u skupin pacientů podle věku a renálního postižení neprokázaly vliv těchto faktorů na distribuci a vylučování trastuzumabu.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Herceptin u pediatrické populace.

Způsob podání

Nasycovací dávka přípravku Herceptin se má podávat formou intravenózní infuze trvající 90 minut. Nepodávejte jako intravenózní injekci nebo bolus. Intravenózní infuze přípravku Herceptin má být podávána zdravotníky, kteří mají prostředky k řešení anafylaxe a má být dostupné záchranné vybavení. Pacienti musí být sledováni alespoň šest hodin po zahájení první infuze a dvě hodiny po zahájení následných infuzí s ohledem na možnost vzniku horečky, třesavky nebo dalších příznaků spojených s podáváním infuze (viz body 4.4 a bod 4.8). Přerušeni nebo zpomalení infuze může napomoci při zvládnutí takových příznaků. Po ústupu příznaků může být infuze znovu zahájena.

Pokud je úvodní nasycovací dávka dobře tolerována, následující dávky mohou být podávány infuzí trvající 30 minut.

Návod k rekonstituci přípravku Herceptin pro intravenózní podání před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na trastuzumab, myší proteiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká klidová dušnost v důsledku komplikací pokročilého maligního onemocnění nebo dušnost vyžadující léčbu kyslíkem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zpětná zjistitelnost

Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků mají být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány.

Stanovení HER2 musí být provedeno ve specializované laboratoři při zajištění dostatečné validace testovacích postupů (viz bod 5.1).

V současné době nejsou k dispozici žádná data z klinických studií o opětovné léčbě, pokud byl pacientům přípravek Herceptin podáván již v rámci adjuvantní léčby.

Kardiální dysfunkce

Obecné faktory

Pacienti léčení přípravkem Herceptin mají vyšší riziko vzniku městnavého srdečního selhávání (CHF) (II. – IV. stupně dle klasifikace New York Heart Association [NYHA]) nebo asymptomatické kardiální dysfunkce. Tyto příhody byly pozorovány u pacientů, kteří dostávali přípravek Herceptin samotný nebo v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem, především v návaznosti na chemoterapii antracykliny (doxorubicin nebo epirubicin). Může se jednat o srdeční selhávání středního až těžkého stupně, které v některých případech vedlo až k úmrtí pacienta (viz bod 4.8). Zvýšená opatrnost je nutná též u pacientů se zvýšeným kardiálním rizikem, např. hypertenze, dokumentované onemocnění věnčitých tepen, městnavé srdeční selhávání, ejekční frakce levé komory (LVEF) < 55 %, vyšší věk.

U pacientů, u kterých je léčba přípravkem Herceptin plánována, především u těch, kteří již byli léčení antracykliny a cyklofosfamidem (AC), má být provedeno základní kardiologické vyšetření zahrnující anamnézu a fyzikální vyšetření, elektrokardiogram (EKG), echokardiogram a/nebo MUGA záznam (multigated acquisition) nebo magnetickou rezonanci. Monitorování může napomoci identifikovat pacienty, u kterých dojde ke vzniku kardiální dysfunkce. Kardiologické vyšetření stejné jako před zahájením léčby má být opakováno každé 3 měsíce v průběhu léčby a každých 6 měsíců po ukončení léčby po dobu 24 měsíců od posledního podání přípravku Herceptin. Před zahájením léčby přípravkem Herceptin je třeba pečlivě zhodnotit poměr rizika ku prospěchu léčby.

Podle analýzy všech dostupných dat populační farmakokinetiky může trastuzumab přetrvávat v oběhu až 7 měsíců po ukončení léčby přípravkem Herceptin (viz bod 5.2). U pacientů, kteří dostávají antracykliny po ukončení léčby přípravkem Herceptin, může být zvýšené riziko kardiální dysfunkce. Je-li to možné, má se lékař vyvarovat podání režimu s antracyklinem až po dobu 7 měsíců po ukončení léčby přípravkem Herceptin. Pokud jsou antracykliny podány, mají být pečlivě sledovány kardiální funkce pacienta.

U pacientů, u kterých jsou po vstupním skriningovém vyšetření zjištěny kardiovaskulární problémy, má být zváženo podrobné kardiologické vyšetření. U všech pacientů mají být během léčby monitorovány kardiální funkce (např. každých 12 týdnů). Monitorování může napomoci identifikovat pacienty, u kterých dojde ke vzniku kardiální dysfunkce. Pacienti, u kterých dojde ke vzniku asymptomatické kardiální dysfunkce, mohou mít užitek z častějšího monitorování (např. každých 6 - 8 týdnů). Pokud má pacient trvalý pokles funkce levé komory, avšak je stále bez příznaků, má lékař zvážit ukončení léčby, pokud není pozorován léčebný prospěch přípravku Herceptin.

Bezpečnost pokračujícího nebo obnoveného podávání přípravku Herceptin u pacientů se vzniklou kardiální dysfunkcí nebyla prospektivně hodnocena. Pokud procento ejekční frakce levé komory (LVEF) poklesne o ≥ 10 procentních bodů od vstupního vyšetření A pod hodnotu 50 %, léčba má být pozastavena a vyšetření LVEF opakováno v průběhu přibližně 3 týdnů. Pokud nedojde ke zlepšení LVEF, pokud hodnoty dále klesají nebo dojde ke vzniku městnavého srdečního selhávání, má být důrazně zvažováno ukončení léčby přípravkem Herceptin, pokud u jednotlivého pacienta prospěch nepřevyšuje rizika. Všichni takoví pacienti mají být odesláni ke kardiologovi a dále sledováni.

Pokud během léčby přípravkem Herceptin dojde k symptomatickému kardiálnímu selhávání, má být léčeno standardní léčbou městnavého srdečního selhání.

U většiny pacientů v klíčových klinických studiích, u kterých došlo k městnavému srdečnímu selhání nebo asymptomatické kardiální dysfunkci, došlo ke zlepšení při standardní léčbě městnavého srdečního selhávání inhibitorem angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátorem receptoru angiotensinu (ARB) a beta-blokátorem. Většina pacientů s kardiálními příznaky a známkami klinického prospěchu při léčbě přípravkem Herceptin pokračovala v léčbě bez dalších klinických kardiálních příhod.

Metastazující karcinom prsu

Při léčbě metastazujícího karcinomu prsu nemají být současně podávány přípravek Herceptin a antracykliny.

Pacienti s metastazujícím karcinomem prsu, kteří byli dříve léčeni antracykliny, mají při léčbě přípravkem Herceptin rovněž riziko kardiální dysfunkce, toto riziko je však nižší než při současném podávání přípravku Herceptin a antracyklinů.

Časný karcinom prsu

U pacientů s časným karcinomem prsu má být kardiologické vyšetření, jako před zahájením léčby, opakováno během léčby každé 3 měsíce a po jejím ukončení každých 6 měsíců po dobu 24 měsíců od posledního podání přípravku Herceptin. U pacientů léčených režimem chemoterapie s antracykliny je doporučeno další monitorování, a to ročně až po dobu 5 let od posledního podání přípravku Herceptin nebo déle, pokud je pozorován trvalý pokles ejekční frakce levé komory.

Pacienti s anamnézou infarktu myokardu, s anginou pectoris vyžadující léčbu, dřívějším nebo stávajícím městnavým srdečním selháváním (stupně II-IV dle klasifikace NYHA), LVEF < 55 %, jinou kardiomyopatií, srdeční arytmií vyžadující léčbu, klinicky významným onemocněním srdečních chlopní, špatně kontrolovanou hypertenzí (při hypertenzi kontrolované standardní léčbou je léčba možná) nebo s perikardiálním výpotkem ovlivňujícím hemodynamiku, byli vyloučeni z klíčových studií s přípravkem Herceptin v adjuvantním nebo neoadjuvantním podání pacientům s časným karcinomem prsu. Léčba přípravkem Herceptin proto nemůže být u takových pacientů doporučena.

Adjuvantní léčba

Při adjuvantní léčbě nemají být současně podávány přípravek Herceptin a antracykliny.

U pacientů s časným karcinomem prsu byla pozorována vyšší incidence symptomatických a asymptomatických kardiálních příhod, pokud byl přípravek Herceptin podáván po chemoterapeutickém režimu s antracyklinem ve srovnání s režimem bez antracyklinu s docetaxelem a karboplatinou, a byla výraznější, pokud byl přípravek Herceptin podáván souběžně s taxany než při sekvenčním podání po taxanech. Většina symptomatických kardiálních příhod se projevila během prvních 18 měsíců, a to bez ohledu na použitý režim. V jedné ze tří provedených klíčových studií, v níž byla k dispozici data při střední době sledování 5,5 roku (BCIRG006), byl pozorován kontinuální vzestup kumulativní četnosti symptomatických kardiálních příhod nebo poklesu ejekční frakce levé komory až na 2,37 % u pacientů, kterým byl přípravek Herceptin podáván souběžně s taxany po předchozí léčbě antracykliny, ve srovnání s přibližně 1 % ve dvou srovnávacích ramenech (antracyklin + cyklofosamid následované taxanem a taxan, karboplatina a přípravek Herceptin).

Rizikové faktory kardiálních příhod identifikované ve čtyřech velkých adjuvantních studiích zahrnovaly vyšší věk (> 50 let), nízkou vstupní hodnotu LVEF (< 55 %), před zahájením nebo po zahájení léčby paklitaxelem, klesající hodnotu LVEF o 10-15 bodů, a předchozí nebo současné podávání antihypertenziv. U pacientů léčených přípravkem Herceptin po dokončení adjuvantní chemoterapie bylo riziko kardiální dysfunkce spojeno s vyšší kumulativní dávkou antracyklinů podaných před zahájením léčby přípravkem Herceptin a s indexem tělesné hmotnosti (BMI) >25 kg/m².

Neoadjuvantní a adjuvantní léčba

U pacientů s časným karcinomem prsu vhodným pro neoadjuvantní a adjuvantní léčbu má být přípravek Herceptin podáván souběžně s antracykliny jen u pacientů bez předchozí léčby chemoterapií a jen s režimy s nízkou dávkou antracyklinu, např. maximální kumulativní dávky doxorubicinu 180 mg/m² nebo epirubicinu 360 mg/m².

Pokud byli pacienti léčeni současně úplným režimem s nízkou dávkou antracyklinu a přípravkem Herceptin v neoadjuvantním podání, nemá být po operaci již podávána žádná další cytotoxická chemoterapie. V ostatních situacích je rozhodnutí o nutnosti další cytotoxické chemoterapie založeno na individuálních faktorech.

Zkušenost s podáváním trastuzumabu souběžně s režimy s nízkou dávkou antracyklinů je v současné době omezena na dvě studie (MO16432 a BO2227).

V klíčové klinické studii MO16432 byl přípravek Herceptin podáván souběžně s neoadjuvantní chemoterapií, která sestávala ze tří cyklů doxorubicinu (kumulativní dávka 180 mg/m²).

Incidence symptomatické kardiální dysfunkce v rameni s přípravkem Herceptin byla 1,7 %.

Klíčová studie BO2227 byla provedena za účelem prokázání non-inferiority léčby přípravkem Herceptin pro subkutánní podání ve srovnání s přípravkem Herceptin pro intravenózní podání na základě hodnocení dvou společných primárních cílových parametrů – farmakokinetiky a účinnosti (koncentrace trastuzumabu C_{through} před podáním dávky v 8. cyklu, četnost úplné patologické odpovědi při konečném chirurgickém zákroku) (viz bod 5.1 SmPC přípravku Herceptin pro subkutánní podání). V klíčové studii BO2227 byl přípravek Herceptin podán souběžně s neoadjuvantní chemoterapií, která sestávala ze čtyř cyklů epirubicinu (kumulativní dávka 300 mg/m²); při mediánu doby sledování delším než 70 měsíců byla v rameni a přípravkem Herceptin pro intravenózní podání incidence srdečního selhávání/městnavého srdečního selhávání 0,3 %.

U pacientů ve věku nad 65 let jsou klinické zkušenosti omezené.

Reakce spojené s infuzí a hypersenzitivní reakce

Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, spojené s infuzí přípravku Herceptin, které zahrnovaly dušnost, hypotenzi, sípavé dýchání, hypertenzi, bronchospasmus, supraventrikulární tachyarytmie, sníženou saturaci kyslíkem, anafylaxi, dechovou tíseň, kopřivku a angioedém (viz bod 4.8). Ke snížení rizika vzniku těchto příhod může být použita premedikace. Většina těchto příhod se projeví během 2,5 hodiny od zahájení první infuze. Objeví-li se reakce spojené s infuzí, je třeba infuzi přerušit nebo zpomalit a monitorovat pacienta, dokud příznaky neodezní (viz bod 4.2). Tyto příznaky mohou být léčeny analgetiky/antipyretiky jako jsou meperidin nebo paracetamol nebo antihistaminiky, např. difenhydraminem. U většiny pacientů došlo k vymizení těchto příznaků, a proto tito pacienti následně obdrželi další infuze přípravku Herceptin. Závažné reakce byly úspěšně potlačeny podpurnou léčbou zahrnující kyslík, beta-agonisty a kortikosteroidy. Ve vzácných případech byly tyto reakce spojeny s klinickým průběhem končícím úmrtím pacienta. U pacientů trpících klidovou dušností v důsledku komplikací pokročilého nádorového onemocnění a doprovodných onemocnění může být zvýšené riziko úmrtí v souvislosti s reakcemi spojenými s infuzí. Z tohoto důvodu nesmějí být tito pacienti přípravkem Herceptin léčeni (viz bod 4.3).

Byly hlášeny rovněž případy iniciálního zlepšení následovaného klinickou deteriorací a opožděné reakce s rychlou klinickou deteriorací. Případy úmrtí byly pozorovány během několika hodin až jednoho týdne po infuzi. Jen velmi vzácně došlo u pacientů k projevům příznaků reakce na infuzi a plicních příznaků po více než šesti hodinách od zahájení infuze přípravku Herceptin. Pacienti mají být upozorněni na možnost takových pozdních reakcí a instruováni, aby při vzniku příznaků kontaktovali svého lékaře.

Plicní příhody

V období po uvedení přípravku Herceptin na trh byly hlášeny závažné plicní příhody (viz bod 4.8). Tyto příhody měly občas za následek úmrtí pacienta. Dále byly zaznamenány případy výskytu intersticiální plicní nemoci, včetně plicních infiltrátů, akutního syndromu dechové tísně, pneumonie, pneumonitidy, pleurálního výpotku, respirační tísně, akutního plicního edému a dechové nedostatečnosti. K rizikovým faktorům souvisejícím s intersticiální plicní nemocí patří předchozí nebo souběžná léčba s jinou protinádorovou terapií, o které je známo, že je spojena s výskytem intersticiální

plicní nemoci, jako jsou taxany, gemcitabin, vinorelbin a radioterapie. Tyto příhody mohou být součástí reakcí spojených s podáním infuze nebo k jejich výskytu může dojít později po podání přípravku. Zvýšené riziko plicních příhod bylo popsáno u pacientů s klidovou dušností, která vznikla jako následek pokročilé malignity a doprovázejících onemocnění. Z tohoto důvodu nesmějí být tito pacienti přípravkem Herceptin léčeni (viz bod 4.3). Je nutno věnovat pozornost výskytu pneumonitidy, zejména u pacientů souběžně léčených taxany.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. V klinických studiích nebyly pozorovány klinicky významné interakce mezi přípravkem Herceptin a souběžně podávanými léky.

Vliv trastuzumabu na farmakokinetiku jiných cytostatik

Farmakokinetické údaje ze studií BO15935 a M77004 u žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu naznačily, že expozice paklitaxelu a doxorubicinu (a jejich hlavních metabolitů 6- α hydroxyl-paklitaxelu a doxorubicinolu) nebyly ovlivněny přítomností trastuzumabu (8 mg/kg nebo 4 mg/kg intravenózně v úvodní dávce, následně 6 mg/kg každé 3 týdny nebo 2 mg/kg týdně intravenózně).

Trastuzumab nicméně může zvyšovat celkovou expozici jednoho z metabolitů doxorubicinu (7-deoxy-13-dihydro-doxorubicinon). Biologická aktivita 7-deoxy-13-dihydro-doxorubicinonu a klinický význam tohoto zvýšení byly nejasné.

Údaje z jednoramenné studie JP16003 s přípravkem Herceptin (úvodní dávka 4 mg/kg intravenózně a dále 2 mg/kg týdně intravenózně) a docetaxelem (60 mg/m² intravenózně) u japonských žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu naznačily, že souběžné podávání přípravku Herceptin nemělo žádný vliv na farmakokinetiku docetaxelu při jednorázovém podání. Podstudie JP19959 studie BO18255 (ToGA) byla provedena u japonských mužů a žen s pokročilým adenokarcinomem žaludku za účelem zhodnocení farmakokinetiky kapecitabinu a cisplatinu při použití s přípravkem Herceptin nebo bez přípravku Herceptin. Výsledky této podstudie naznačily, že expozice biologicky aktivních metabolitů kapecitabinu (např. 5-FU) nebyla ovlivněna souběžně podávanou cisplatinou nebo souběžně podávanou cisplatinou plus přípravek Herceptin. Kapecitabin samotný však při kombinaci s přípravkem Herceptin vykazoval vyšší koncentrace a delší poločas. Údaje rovněž naznačily, že farmakokinetika cisplatinu nebyla ovlivněna souběžně podávaným kapecitabinem nebo souběžně podávaným kapecitabinem plus přípravek Herceptin.

Farmakokinetické údaje ze studie H4613g/GO01305 u pacientů s metastazujícím nebo lokálně pokročilým neoperovatelným HER2-pozitivním karcinomem naznačily, že trastuzumab neměl žádný vliv na farmakokinetiku karboplatiny.

Vliv cytostatik na farmakokinetiku trastuzumabu

Porovnáním simulovaných koncentrací trastuzumabu v séru při léčbě samotným přípravkem Herceptin (úvodní dávka 4 mg/kg a dále 2 mg/kg týdně intravenózně) a pozorovaných koncentrací v séru japonských žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu (studie JP16003) nebyly nalezeny důkazy o farmakokinetickém vlivu souběžného podání docetaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu.

Porovnání farmakokinetických výsledků ze dvou studií fáze II (BO15935 a M77004) a jedné studie fáze III (HO648g), ve kterých byly pacientky léčeny souběžně přípravkem Herceptin a paklitaxelem, a ze dvou studií fáze II, v nichž byl přípravek Herceptin podáván samostatně (WO16229 a MO16982) provedených u žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu, ukazuje, že individuální a průměrné koncentrace trastuzumabu v ustáleném stavu se lišily v rámci jednotlivých studií a mezi studiemi, avšak nebyl pozorován jasný vliv souběžně podávaného paklitaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu. Porovnání farmakokinetických údajů trastuzumabu ze studie M77004, ve které byly ženy s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu léčeny souběžně přípravkem Herceptin,

paklitaxelem a doxorubicinem, s farmakokinetickými údaji trastuzumabu ze studií, ve kterých byl přípravek Herceptin podáván samostatně (H0649g) nebo v kombinaci s antracyklinem plus cyklofosfamidem nebo paklitaxelem (studie H0648g), naznačily, že doxorubicin a paklitaxel nemají žádný vliv na farmakokinetiku trastuzumabu.

Farmakokinetické údaje ze studie H4613g/GO01305 naznačily, že karboplatina neměla žádný vliv na farmakokinetiku trastuzumabu.

Nezdá se, že by souběžné podávání anastrozolu ovlivňovalo farmakokinetiku trastuzumabu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby během léčby přípravkem Herceptin a 7 měsíců po jejím ukončení používaly účinnou antikoncepci (viz bod 5.2).

Těhotenství

Reprodukční studie byly prováděny u samic makaka jávského, kterým byly podávány dávky až 25x vyšší než týdenní udržovací dávka přípravku Herceptin pro intravenózní podání 2 mg/kg u lidí, a tyto studie neprokázaly žádné ovlivnění fertility nebo poškození plodu. Byl pozorován placentární přestup trastuzumabu v průběhu časného (20. – 50. den gestace) a pozdního (120. – 150. den gestace) období fetálního vývoje. Není známo, zda může Herceptin ovlivnit reprodukční kapacitu. Vzhledem k tomu, že z reprodukčních studií na zvířatech nelze přesně předvídat odpověď u lidí, měl by být Herceptin podáván v době těhotenství, pouze pokud potenciální prospěšnost léčby pro matku převáží potenciální riziko pro plod.

Po uvedení přípravku na trh byly u těhotných žen používajících Herceptin zaznamenány případy výskytu poruchy fetálního růstu a/nebo funkcí ledvin ve spojení s oligohydramniem, v některých případech provázené s životem neslučitelnou hypoplasíí plic plodu. Ženy, které otěhotní, mají být informovány o možném poškození plodu. Pokud je přípravkem Herceptin léčena těhotná žena nebo pokud pacientka otěhotní v průběhu léčby přípravkem Herceptin nebo v následujících 7 měsících po poslední dávce přípravku Herceptin, měla by být pečlivě sledována multidisciplinárním týmem.

Kojení

Studie prováděné u samic makaka jávského, kterým byly podávány dávky až 25x vyšší než týdenní udržovací dávka přípravku Herceptin pro intravenózní podání 2 mg/kg u lidí od 120. do 150. dne těhotenství, prokázaly, že trastuzumab je po porodu vylučován do mléka. Expozice trastuzumabu *in utero* a přítomnost trastuzumabu v séru opičích mláďat nebyly spojeny s žádnými nežádoucími účinky na jejich růst nebo vývoj od narození do 1 měsíce věku. Není známo, zda se trastuzumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že lidský IgG je vylučován do mateřského mléka a potenciál pro poškození kojence není znám, ženy v průběhu léčby a ještě 7 měsíců po poslední dávce nemají kojit.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Herceptin má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8). Během léčby přípravkem Herceptin se může vyskytnout závrať a spavost (viz bod 4.8). Pacientům s příznaky spojenými s podáváním infuzí (viz bod 4.4) má být doporučeno, aby neřídili motorová vozidla a neobsluhovali stroje, dokud příznaky nevyjmizí.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

K nejzávažnějším a/nebo nejčastějším dosud hlášeným nežádoucím účinkům při podání přípravku Herceptin (intravenózní a subkutánní podání) patří kardiální dysfunkce, reakce související s infuzí, hematologická toxicita (zejména neutropenie), infekce a plicní nežádoucí účinky.

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

V tomto bodě byly použity následující kategorie frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$), velmi vzácné ($<1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny jsou nežádoucí účinky seřazeny dle klesající závažnosti.

V níže uvedené tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly hlášeny při použití přípravku Herceptin pro intravenózní podání samotného nebo v kombinaci s chemoterapií v klíčových klinických studiích a v rámci postmarketingového sledování.

Všechny uvedené termíny jsou zařazeny dle nejvyššího výskytu v klíčových klinických studiích. Termíny hlášené po uvedení přípravku na trh jsou také zahrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené při léčbě přípravkem Herceptin pro intravenózní podání v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií v klíčových klinických studiích (n = 8368) a v rámci postmarketingového sledování

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce	Velmi časté
	Nazofaryngitida	Velmi časté
	Neutropenická seps	Časté
	Cystitida	Časté
	Chřipka	Časté
	Sinusitida	Časté
	Kožní infekce	Časté
	Rýma	Časté
	Infekce horních dýchacích cest	Časté
	Infekce močových cest	Časté
	Faryngitida	Časté
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Progrese maligní neoplazie	Není známo
	Progrese neoplazie	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie	Velmi časté
	Anémie	Velmi časté
	Neutropenie	Velmi časté
	Pokles počtu bílých krvinek/leukopenie	Velmi časté
	Trombocytopenie	Velmi časté
	Hypoprotrombinémie	Není známo
	Imunitní trombocytopenie	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Časté
	+Anafylaktická reakce	Vzácné
	+Anafylaktický šok	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení/úbytek tělesné hmotnosti	Velmi časté
	Anorexie	Velmi časté
	Syndrom nádorového rozpadu	Není známo
	Hyperkalémie	Není známo

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Velmi časté
	Úzkost	Časté
	Deprese	Časté
Poruchy nervového systému	¹ Třes	Velmi časté
	Závrať	Velmi časté
	Bolest hlavy	Velmi časté
	Parestézie	Velmi časté
	Poruchy vnímání chuti	Velmi časté
	Periferní neuropatie	Časté
	Hypertonie	Časté
	Spavost	Časté
Poruchy oka	Konjunktivitida	Velmi časté
	Zvýšené slzení	Velmi časté
	Suchost oka	Časté
	Otok papily	Není známo
	Krvácení do sítnice	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Hluchota	Méně časté
Srdeční poruchy	¹ Pokles krevního tlaku	Velmi časté
	¹ Vzestup krevního tlaku	Velmi časté
	¹ Nepřavidelný srdeční rytmus	Velmi časté
	¹ Srdeční mihání	Velmi časté
	Pokles ejekční frakce*	Velmi časté
	⁺ Srdeční selhání (městnavé)	Časté
	⁺¹ Supraventrikulární tachyarytmie	Časté
	Kardiomyopatie	Časté
	¹ Palpitace	Časté
	Výpotek v osrdečníku	Méně časté
	Kardiogenní šok	Není známo
	Galop (cválavý rytmus)	Není známo
	Cévní poruchy	Návaly horka
⁺¹ Hypotenze		Časté
Vazodilatace		Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	⁺ Dušnost	Velmi časté
	Kašel	Velmi časté
	Epistaxe	Velmi časté
	Rinorea	Velmi časté
	⁺ Pneumonie	Časté
	Astma	Časté
	Poruchy plic	Časté
	⁺ Pleurální výpotek	Časté
	⁺¹ Sípání	Méně časté
	Pneumonitida	Méně časté
	⁺ Plicní fibróza	Není známo
	⁺ Dechová tíseň	Není známo
	⁺ Dechové selhávání	Není známo
	⁺ Infiltrace plic	Není známo
	⁺ Akutní otok plic	Není známo
	⁺ Syndrom akutní dechové tísně	Není známo
	⁺ Bronchospasmus	Není známo
	⁺ Hypoxie	Není známo
	⁺ Pokles saturace kyslíku	Není známo
	Otok hrtanu	Není známo

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
	Ortopnoe	Není známo
	Otok plic	Není známo
	Intersticiální plicní nemoc	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté
	Zvracení	Velmi časté
	Nauzea	Velmi časté
	¹ Zduření rtů	Velmi časté
	Bolest břicha	Velmi časté
	Dyspepsie	Velmi časté
	Zácpa	Velmi časté
	Stomatitida	Velmi časté
	Hemeroidy	Časté
	Sucho v ústech	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatocelulární poškození	Časté
	Zánět jater	Časté
	Citlivost jater	Časté
	Žloutenka	Vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Zarudnutí	Velmi časté
	Vyrážka	Velmi časté
	¹ Otok obličeje	Velmi časté
	Alopecie	Velmi časté
	Poruchy nehtů	Velmi časté
	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie	Velmi časté
	Akné	Časté
	Suchá kůže	Časté
	Ekchymóza	Časté
	Hyperhydróza	Časté
	Makulopapulózní vyrážka	Časté
	Svědění	Časté
	Lámání nehtů	Časté
	Dermatitida	Časté
	Kopřivka	Méně časté
	Angioedém	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest kloubů	Velmi časté
	¹ Ztuhlost svalů	Velmi časté
	Bolest svalů	Velmi časté
	Artritida	Časté
	Bolest zad	Časté
	Bolest kostí	Časté
	Svalové křeče	Časté
	Bolest krku	Časté
	Bolest v končetině	Časté
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha ledvin	Časté
	Membranózní glomerulonefritida	Není známo
	Glomerulonefropatie	Není známo
	Selhávání ledvin	Není známo
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím	Oligohydramnion	Není známo
	Hypoplazie ledviny	Není známo
	Hypoplazie plic	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Zánět prsu/mastitida	Časté
Celkové poruchy a reakce	Astenie	Velmi časté

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
v místě aplikace	Bolest na hrudi	Velmi časté
	Třesavka	Velmi časté
	Únava	Velmi časté
	Príznaky podobné chřipce	Velmi časté
	Reakce související s infuzí	Velmi časté
	Bolest	Velmi časté
	Horečka	Velmi časté
	Zánět sliznic	Velmi časté
	Periferní otoky	Velmi časté
	Malátnost	Časté
	Otok	Časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pohmožděnina	Časté

+Označení nežádoucích účinků, které byly hlášeny v souvislosti s případy končícími úmrtím.

1 Označení nežádoucích účinků, které jsou hlášeny zpravidla v souvislosti s reakcí na infuzi. Specifická incidence vyjádřená v procentech těchto příhod není známa.

*Pozorováno při kombinované léčbě následně po antracyklinech a kombinaci s taxany.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kardiální dysfunkce

Městnavé srdeční selhávání (stupně II – IV dle klasifikace NYHA) je častým nežádoucím účinkem při léčbě přípravkem Herceptin a v některých případech končila úmrtím pacienta (viz bod 4.4). U pacientů léčených přípravkem Herceptin byly pozorovány známky a příznaky kardiální dysfunkce, jako jsou dušnost, ortopnoe, zvýšené kašláni, plicní otok, S3 gallop nebo snížení ejekční frakce levé komory (viz bod 4.4).

Ve třech klíčových klinických studiích s adjuvantní léčbou přípravkem Herceptin podávaným v kombinaci s chemoterapií byla incidence kardiální dysfunkce stupně 3/4 (konkrétně symptomatického městnavého srdečního selhávání) podobná u pacientů, kterým byla podána samotná chemoterapie (tedy bez přípravku Herceptin) a u pacientů, kterým byl přípravek Herceptin podán sekvenčně po taxanech (0,3-0,4 %). Četnost byla nejvyšší u pacientů, kterým byl přípravek Herceptin podán souběžně s taxanem (2,0 %). Zkušenosti se souběžným podáváním Herceptinu a režimu s nízkou dávkou antracyklinu v neoadjuvantní léčbě jsou omezené (viz bod 4.4).

Pokud byl přípravek Herceptin podán po dokončení adjuvantní chemoterapie, bylo městnavé srdeční selhávání stupně III-IV dle klasifikace NYHA pozorováno u 0,6 % pacientů v rameni s léčbou trvající 1 rok při střední době sledování 12 měsíců. Ve studii BO16348, po střední době sledování 8 let, byla incidence závažného městnavého srdečního selhávání (stupně III-IV dle klasifikace NYHA) v rameni s jedním rokem léčby přípravkem Herceptin 0,8 % a četnost mírné symptomatické a asymptomatické dysfunkce levé komory 4,6 %.

Reverzibilita závažného městnavého srdečního selhávání (definovaná jako hodnota ejekční frakce levé komory ≥ 50 % při nejméně dvou po sobě jdoucích vyšetřeních po příhodě) byla zřetelná u 71,4 % pacientů léčených přípravkem Herceptin. Reverzibilita mírné symptomatické a asymptomatické dysfunkce levé komory byla prokázána u 79,5 % pacientů. Přibližně 17 % příhod spojených s kardiální dysfunkcí se projevilo po dokončení léčby přípravkem Herceptin.

V klíčových studiích s přípravkem Herceptin pro intravenózní podání u metastazujícího onemocnění se incidence kardiální dysfunkce pohybovala mezi 9 % a 12 % při kombinaci s paklitaxelem ve srovnání s 1 % až 4 % při léčbě samotným paklitaxelem. Při monoterapii byla četnost výskytu 6 % až 9 %. Nejvyšší četnost kardiálních dysfunkcí byla pozorována při souběžné léčbě přípravkem Herceptin podávaným souběžně s antracyklinem/cyklofosfamidem (27 %) a byla významně vyšší než při léčbě samotným antracyklinem/cyklofosfamidem (7 % až 10 %). V následné studii s prospektivním sledováním srdečních funkcí byla incidence symptomatického městnavého srdečního selhávání 2,2 %

u pacientů léčených přípravkem Herceptin a docetaxelem v porovnání s 0 % u pacientů léčených samotným docetaxelem. U většiny pacientů (79 %), u nichž v těchto studiích vznikla kardiální dysfunkce, došlo ke zlepšení po standardní léčbě městnavého srdečního selhávání.

Reakce na infuzi, reakce podobné alergii a hypersenzitivita

Odhaduje se, že asi 40 % pacientů léčených přípravkem Herceptin bude mít nějakou formu reakce na infuzi. Tyto reakce však mají většinou mírnou až střední intenzitu (dle systému hodnocení NCI-CTC) a objevují se zpravidla v časnější fázi léčby, tedy při první, druhé a třetí infuzi a jejich frekvence při následujících infuzích klesá. Reakce zahrnují třesavku, horečku, dušnost, hypotenzi, sípání, bronchospasmus, tachykardie, sníženou saturaci kyslíku, dechovou nedostatečnost, kožní vyrážku, nauzeu, zvracení a bolesti hlavy (viz bod 4.4). Četnost těchto reakcí byla ve všech stupních mezi studii různá v závislosti na indikaci, způsobu sběru dat a na tom, zda byl trastuzumab podáván souběžně s chemoterapií nebo samostatně.

Těžké anafylaktické reakce vyžadující okamžitou intervenci se mohou obvykle objevit v průběhu první nebo druhé infuze přípravku Herceptin (viz bod 4.4) a někdy končily úmrtím.

V ojedinělých případech byly pozorovány anafylaktoidní reakce.

Hematologická toxicita

Febrilní neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie a neutropenie se vyskytly velmi často. Frekvence výskytu hypoprotrombinémie není známa. Riziko neutropenie může být lehce zvýšeno, pokud je trastuzumab podáván souběžně s docetaxelem po předchozí léčbě antracykliny.

Plicní příhody

Těžké plicní nežádoucí reakce se vyskytují v souvislosti s použitím přípravku Herceptin a byly spojeny s případy úmrtí pacienta. Patří k nim, mimo jiné, plicní infiltrát, syndrom akutní dechové tísně, pneumonie, pneumonitida, pohrudniční výpotek, dechová tíseň, akutní otok plic a dechová nedostatečnost (viz bod 4.4).

Podrobnosti o opatřeních k minimalizaci rizik, která odpovídají EU Plánu řízení rizik, jsou uvedeny ve Zvláštních upozorněních a opatřeních pro použití (viz bod 4.4).

Imunogenita

V neoadjuvantní a adjuvantní studii (BO22227) při mediánu doby sledování delším než 70 měsíců vznikly protilátky proti trastuzumabu u 10,1 % (30/296) pacientů léčených přípravkem Herceptin pro intravenózní podání. Po zahájení léčby přípravkem Herceptin pro intravenózní podání byly neutralizující protilátky proti trastuzumabu zjištěny ve vzorcích u 2 ze 30 pacientů v rameni s přípravkem Herceptin pro intravenózní podání.

Klinický význam těchto protilátek není znám. Přítomnost protilátek proti trastuzumabu neměla žádný vliv na farmakokinetiku, účinnost (hodnoceno dle úplné patologické odpovědi [pCR] a dobu přežití bez události [EFS]) a bezpečnost stanovenou výskytem nežádoucích účinků spojených s podáním přípravků Herceptin pro intravenózní podání.

Data o imunogenitě přípravku Herceptin u adenokarcinomu žaludku nejsou k dispozici.

Přechod z podávání přípravku Herceptin intravenózně na podávání přípravku Herceptin pro subkutánní podání a naopak

Studie MO22982 hodnotila přechod z podávání přípravku Herceptin intravenózně na podávání přípravku Herceptin pro subkutánní podání, primárním cílem bylo zhodnocení, zda pacienti dávají přednost buď intravenózní nebo subkutánní formě podávání trastuzumabu. V této studii byly hodnoceny dvě kohorty (jedna používala roztok pro subkutánní podání v injekční lahvičce a jedna roztok pro subkutánní podání v aplikačním systému) se dvěma rameny a překřížením, v nichž bylo 488 pacientů randomizováno ku léčbě jednou ze dvou různých sekvencí léčby přípravkem Herceptin

v třítydenním režimu (i.v. [cyklus 1 až 4] → s.c. [cyklus 5 až 8] nebo režimu s.c. [cyklus 1 až 4] → i.v.[cyklus 5 až 8]). Pacienti buď dosud nebyli léčeni i.v. přípravkem Herceptin (20,3 %) nebo již i.v. přípravkem Herceptin léčeni byli (79,7 %). Při sekvenci i.v. → s.c. (kohorty s s.c. injekční lahvičkou a s s.c. aplikačním systémem sloučeny) byly popsány četnosti nežádoucích účinků (všech stupňů) před změnou (cyklus 1 až 4) 53,8 % versus 56,4 % po změně (cyklus 5 až 8); při sekvenci s.c. → i.v. (kohorty s s.c. injekční lahvičkou a s s.c. aplikačním systémem sloučeny) byly popsány četnosti nežádoucích účinků (všech stupňů) před změnou 65,4 % versus 48,7 % po změně. Četnost závažných nežádoucích účinků, nežádoucích účinků stupně 3 a nežádoucích účinků vedoucích k ukončení léčby před změnou (cyklus 1-4) byla nízká (<5 %) a byla podobná jako četnost po změně (cyklus 5-8). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně 4 nebo 5.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V*](#)**.

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyly získány žádné zkušenosti s předávkováním. V klinických studiích s podáváním Herceptinu v monoterapii nebyla podávána vyšší jednotlivá dávka než 10 mg/kg; udržovací dávka 10 mg/kg každé tři týdny následně po úvodní nasycovací dávce 8 mg/kg byla studována v klinickém hodnocení u pacientů s metastazujícím adenokarcinomem žaludku. Dávky až do této úrovně byly dobře tolerovány.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01XC03

Trastuzumab je rekombinantní humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka proti receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2). Zvýšená exprese HER2 je pozorována u 20 – 30 % primárních karcinomů prsu. Studie hodnotící četnost HER2-pozitivity u adenokarcinomu žaludku za použití imunohistochemie (IHC) a fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) nebo chromogenní *in situ* hybridizace (CISH) ukázaly na širokou variabilitu HER2-pozitivity s rozpětím 6,8 % až 34,0 % pro IHC a 7,1 % až 42,6 % pro FISH. Studie naznačují, že pacienti s nádory prsu se zvýšenou expresí HER2 mají kratší dobu přežívání bez známek choroby ve srovnání s pacienty, jejichž nádory nemají zvýšenou expresi HER2. Extracelulární doména receptoru (ECD, p105) může být uvolněna do krevního oběhu a měřena ve vzorcích séra.

Mechanismus účinku

Trastuzumab se s vysokou afinitou a specificky váže na subdoménu IV, což je juxtamembránová oblast extracelulární domény HER2. Vazba trastuzumabu na HER2 vede k inhibici na ligandu nezávislé signalizace HER2 a brání proteolytickému odštěpení extracelulární domény HER2, což je aktivační mechanismus HER2. Důsledkem je, jak bylo prokázáno ve zkouškách *in vitro* i ve studiích na zvířatech, že trastuzumab inhibuje proliferaci lidských nádorových buněk, které ve zvýšené míře exprimují HER2. Navíc je trastuzumab silný mediátor na protilátce závislé buňkami zprostředkované cytotoxicity (ADCC). *In vitro* byla trastuzumabem zprostředkovaná ADCC pozorována především na nádorových buňkách se zvýšenou expresí HER2 ve srovnání s nádorovými buňkami bez zvýšené exprese HER2.

Detekce zvýšené exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2

Detekce zvýšené exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 u karcinomu prsu

Herceptin má být používán pouze u pacientů, jejichž tumory mají prokázanou zvýšenou expresi HER2 nebo amplifikaci genu HER2, pokud byly stanoveny přesnou a ověřenou metodou. Zvýšená exprese HER2 má být určena imunohistochemickým vyšetřením (IHC) fixovaných nádorových bloků (viz bod 4.4). Amplifikace genu HER2 může být zjištěna za pomoci fluorescenční hybridizace *in situ* (FISH) nebo luminiscenční hybridizací *in situ* (CISH) při použití fixovaných bločků nádorové tkáně. Léčba je vhodná u pacientů, u kterých se prokáže silně zvýšená exprese HER2 vyjádřená imunohistochemicky jako skóre 3+ nebo pozitivními výsledky metod FISH nebo CISH.

Aby byla zajištěna přesnost a reprodukovatelnost výsledků, musí být testování prováděno ve specializované laboratoři při zajištění validace testovacích postupů.

Doporučený systém skórování k posouzení imunohistochemické charakteristiky barvení je uveden v tabulce 2:

Tabulka 2: Doporučený systém skórování pro hodnocení imunohistochemického (IHC) barvení u karcinomu prsu

Skóre	Charakteristika barvení	Posouzení zvýšené exprese HER2
0	Žádné barvení nebo membránové barvení u < 10 % nádorových buněk	Negativní
1+	Slabé/stěží rozeznatelné membránové barvení u > 10 % nádorových buněk. Buňky jsou obarvené jen na části své membrány.	Negativní
2+	Slabé až středně silné barvení na celé membráně u > 10 % nádorových buněk.	Nejednoznačný nález
3+	Silné barvení na celé membráně u > 10 % nádorových buněk	Pozitivní

Stanovení metodou FISH je většinou považováno za pozitivní, pokud poměr počtu kopií genu HER2 v jedné nádorové buňce k počtu kopií chromozomu 17 je větší nebo roven 2 nebo pokud jsou nalezeny více než 4 kopie genu HER2 v jedné transformované buňce v případě, že chromozom 17 není použit jako kontrola stanovení.

Stanovení metodou CISH je většinou považováno za pozitivní, pokud je zjištěno více než 5 kopií genu HER2 v buněčném jádře u více než 50 % nádorových buněk.

Kompletní informace o provádění metod stanovení HER2 positivity a interpretaci jejich výsledků najdete v příbalových informacích validovaných FISH a CISH metod. Uplatnit se mohou rovněž oficiální doporučení k testování HER2.

Pokud bude pro stanovení genové exprese nebo proteinu HER2 použita jakákoliv jiná metoda, je třeba, aby analýza byla provedena pouze laboratoří, která poskytuje dostatečné záruky kvality vyšetření. Tyto metody musí být dostatečně správné a přesné jak pro samotné stanovení nadměrné exprese HER2, tak pro zřetelné rozlišení střední (ve shodě s 2+) a silné (ve shodě s 3+) nadměrné exprese HER2.

Detekce zvýšené exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 u adenokarcinomu žaludku

K detekci nadměrné exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 by měla být použita pouze přesná a validovaná metoda. Jako primární modalita se doporučuje IHC a v případech, kdy je požadován rovněž stav amplifikace genu HER2, je nutné použít metodu *in situ* hybridizace s impregnačním stříbrem (SISH) nebo FISH. K paralelnímu hodnocení histologie tumoru a jeho morfologie je však doporučena metoda SISH. Aby byla zajištěna validace testovacích procedur a generování přesných a reprodukovatelných výsledků, musí být testování HER2 prováděno v laboratoři, která má vyškolený personál. Mají být použity úplné instrukce pro provádění testu a interpretaci výsledků poskytované s

použitým testem.

Ve studii ToGA (BO18255) byla HER2-pozitivita definována jako IHC3+ nebo FISH-pozitivita nádoru. Tito pacienti byli zařazeni do studie. Dle výsledků studie byl benefit většinou omezen na pacienty s nejvyšší úrovní nadměrné exprese bílkoviny HER2, která je definována jako skóre 3+ při vyšetření metodou IHC nebo jako skóre 2+ při vyšetření metodou IHC při pozitivním výsledku FISH vyšetření.

V systematické srovnávací studii (studie D008548) byl pozorován u metod SISH a FISH, užívaných k detekci amplifikace genu HER2 u pacientů s karcinomem žaludku, vysoký stupeň konkordance (>95%).

Nadměrná exprese HER2 má být stanovena vyšetřením fixovaného vzorku nádorové tkáně metodou na bázi imunohistochemie (IHC) (viz bod 4.4). Amplifikace genu má být zjištěna *in situ* hybridizací za použití SISH nebo FISH ve fixovaných vzorcích nádorové tkáně.

Systém skórování doporučený pro hodnocení výsledků IHC barvení je uveden v tabulce 3:

Tabulka 3: Doporučený systém skórování pro hodnocení imunohistochemického (IHC) barvení u karcinomu žaludku

Skóre	Chirurgický vzorek - vzor barvení	Bioptický vzorek - vzor barvení	Posouzení zvýšené exprese HER2
0	Žádná reakce nebo reakce na membráně u < 10 % nádorových buněk	Žádná reakce nebo reakce na membráně u jakékoli nádorové buňky	Negativní
1+	Slabá/sotva znatelná reakce na membráně u \geq 10 % nádorových buněk; buňky reagují jen na části své buněčné membrány	Shluk nádorových buněk se slabou/sotva znatelnou reakcí na membráně bez ohledu na procento nádorových buněk, které byly zbarveny	Negativní
2+	Slabá až středně výrazná úplná, basolaterální nebo laterální reakce na membráně \geq 10 % nádorových buněk	Shluk nádorových buněk se slabou až středně výraznou úplnou, basolaterální nebo laterální reakcí na membráně bez ohledu na procento zbarvených buněk	Nejednoznačný nálezn
3+	Silná úplná, basolaterální nebo laterální reakce na membráně \geq 10 % nádorových buněk	Shluk nádorových buněk se silnou úplnou, basolaterální nebo laterální reakcí na membráně bez ohledu na procento zbarvených buněk	Pozitivní

SISH nebo FISH jsou obecně považovány za pozitivní, pokud je poměr počtu kopií genu HER2 na nádorovou buňku k počtu kopií chromozomu 17 větší nebo roven 2.

Klinická účinnost a bezpečnost

Metastazující karcinom prsu

V klinických studiích byl použit přípravek Herceptin v monoterapii u pacientek s metastazujícím karcinomem prsu, které měly nádor s nadměrnou expresí HER2 a u kterých selhal jeden nebo více režimů chemoterapie při léčbě metastazujícího onemocnění (přípravek Herceptin samotný).

Přípravek Herceptin byl použit rovněž v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem k léčbě pacientek, které dosud nebyly léčeny chemoterapií pro metastazující onemocnění. Pacientky, které byly dříve léčeny režimem chemoterapie s antracyklinem v adjuvantním podání byly léčeny paklitaxelem (175 mg/m² ve tříhodinové infuzi) s přípravkem Herceptin nebo bez přípravku Herceptin. V klíčové studii s docetaxelem (100 mg/m² v hodinové infuzi) s přípravkem Herceptin nebo bez

přípravku Herceptin 60 % pacientek dříve podstoupilo adjuvantní chemoterapii s antracyklinem. Pacientky byly léčeny přípravkem Herceptin do progresu onemocnění.

Účinnost přípravku Herceptin v kombinaci s paklitaxelem u pacientek, které dříve nepodstoupily adjuvantní chemoterapii s antracyklinem, nebyla hodnocena. Kombinace přípravku Herceptin s docetaxelem však byla účinná bez ohledu na to, zda byly předtím jako adjuvantní léčba podány antracykliny, či nikoli.

Kritériem pro zařazení pacientek do klíčových studií s přípravkem Herceptin v monoterapii nebo s Herceptinem plus paklitaxelem byla zvýšená exprese HER2, která byla zjištěna pomocí imunohistochemického barvení k detekci HER2 ve fixovaném materiálu z karcinomové tkáně prsu za použití myších monoklonálních protilátek CB11 a 4D5. Tkáň byla fixována formalinem nebo Boinovým fixativem. Tyto testy pro klinickou studii byly provedeny v centrální laboratoři a k jejich hodnocení byla použita stupnice 0 až 3+. Pacientky s barvením klasifikovaným jako 2+ nebo 3+ byly zařazeny do studie, při barvení 0 nebo 1+ byly vyřazeny. Více než 70 % zařazených pacientek vykazovalo nadměrnou expresi 3+. Data naznačují, že léčebný benefit byl větší u pacientek s vyšší úrovní nadměrné exprese HER2 (3+).

Hlavní metodou stanovení HER2-pozitivity v klíčové studii s docetaxelem a s přípravkem Herceptin nebo bez přípravku Herceptin byla imunohistochemie. U menšiny pacientek byl proveden test za použití fluorescenční *in-situ* hybridizace (FISH). V této studii mělo 87 % zařazených pacientek onemocnění IHC3+ a 95 % pacientek zařazených do studie mělo onemocnění IHC3+a/nebo FISH-pozitivní.

Týdenní dávkování při metastazujícím karcinomu prsu

Výsledky účinnosti léčby při monoterapii a při kombinované terapii jsou shrnuty v tabulce 4:

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve studiích s monoterapií a kombinovanou léčbou

Parametr	Monoterapie	Kombinovaná léčba			
	Herceptin ¹ n=172	Herceptin plus paklitaxel ² n=68	Paklitaxel ² n=77	Herceptin plus docetaxel ³ n=92	Docetaxel ³ n=94
Četnost odpovědi (95% interval spolehlivosti)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Medián doby trvání odpovědi (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	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)
Medián doby do progresu (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	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)
Medián přežití (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

"ne" označuje, že tento časový údaj nemohl být vyhodnocen nebo dosud nebyl dosažen.

1. Studie H0649g: podskupina pacientů s IHC3+
2. Studie H0648g: podskupina pacientů s IHC3+
3. Studie M77001: Celková analýza (skupina "intent-to-treat" = všichni léčeni pacienti), výsledky po 24 měsících

Léčba kombinací přípravku Herceptin plus anastrozol

Přípravek Herceptin v kombinaci s anastrozolem byly studovány pro použití v první linii léčby postmenopauzálních pacientek s metastazujícím karcinomem prsu s nadměrnou expresí HER2 a pozitivitou hormonálních receptorů (t. j. estrogenního receptoru [ER] a/nebo progesteronového receptoru [PR]). Doba přežití bez progresce byla v rameni s Herceptinem plus anastrozolem zdvojnásobena ve srovnání s anastrozolem (4,8 měsíce versus 2,4 měsíce). Z ostatních parametrů bylo zlepšení v rameni kombinované léčby dosaženo u četnosti odpovědi (16,5 % versus 6,7 %), četnosti klinické prospěšnosti (42,7 % versus 27,9 %), doby do progresce (4,8 měsíce versus 2,4 měsíce). Nebyl zaznamenán rozdíl mezi oběma rameny pro dobu do dosažení odpovědi a dobu trvání odpovědi. Střední doba celkového přežití byla u pacientek v rameni kombinované léčby o 4,6 měsíce delší. Tento rozdíl nebyl statisticky významný, v rameni se samotným anastrozolem však více než polovina pacientek po progresi onemocnění přešla na léčbu režimem obsahujícím přípravek Herceptin.

Trítýdenní dávkování při metastazujícím karcinomu prsu

V tabulce 5 jsou shrnuté výsledky získané z nekomparativních studií s monoterapií a kombinovanou léčbou:

Tabulka 5: Výsledky účinnosti v nesrovnávacích studiích s monoterapií a kombinovanou léčbou

Parametr	Monoterapie		Kombinovaná léčba	
	Herceptin ¹ n=105	Herceptin ² n72	Herceptin a paklitaxel ³ n=32	Herceptin a docetaxel ⁴ n=110
Četnost odpovědi (95 % interval spolehlivost)	24 % (15 – 35)	27 % (14 – 43)	59 % (41 – 76)	73 % (63 – 81)
Medián doby trvání odpovědi (měsíce) (rozpětí)	10,1 (2,8 – 35,6)	7,9 (2,1 – 18,8)	10,5 (1,8 – 21)	13,4 (2,1 – 55,1)
Medián doby do progrese (měsíce) (95 % interval spolehlivost)	3,4 (2,8 – 4,1)	7,7 (4,2 – 8,3)	12,2 (6,2 – ne)	13,6 (11 – 16)
Medián přežití (měsíce) (95 % interval spolehlivosti)	ne	ne	ne	47,3 (32 – ne)

"ne" označuje, že tento časový údaj nemohl být vyhodnocen nebo dosud nebyl dosažen.

1. Studie WO16229: úvodní dávka 8 mg/kg tělesné hmotnosti, následovaná dávkou 6 mg/kg tělesné hmotnosti v 3týdenních intervalech
2. Studie MO16982: úvodní dávka 6 mg/kg tělesné hmotnosti týdně x 3, následovaná dávkou 6 mg/kg tělesné hmotnosti v 3týdenních intervalech
3. Studie BO15935
4. Studie MO16419

Místa progresce onemocnění

U pacientek léčených kombinací přípravku Herceptin plus paklitaxel byla významně snížena frekvence progresí v játrech ve srovnání se samotným paklitaxelem (21,8 % versus 45,7 %; p=0,004). Více pacientek léčených přípravkem Herceptin a paklitaxelem mělo progresi v centrálním nervovém systému než při léčbě samotným paklitaxelem. (12,6 % versus 6,5 %; p=0,377).

Časný karcinom prsu (adjuvantní léčba)

Časný karcinom prsu je definován jako nemetastazující primární invazivní karcinom prsu. Adjuvantní léčba přípravkem Herceptin byla hodnocena ve 4 velkých multicentrických randomizovaných klinických studiích:

- Cílem studie BO16348 bylo porovnání ročního a dvouletého podávání přípravku Herceptin v třítydenních cyklech oproti observaci u pacientů s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu po chirurgickém zákroku, obvyklé chemoterapii a radioterapii (pokud byla relevantní). Bylo rovněž provedeno srovnání jednoleté léčby přípravkem Herceptin a dvouleté léčby přípravkem Herceptin. Pacienti zařazení do skupiny léčené přípravkem Herceptin dostávali úvodní nasycovací dávku 8 mg/kg a následně 6 mg/kg jedenkrát za tři týdny po dobu jednoho roku nebo dvou let.
- Cílem studií NSABP B-31 a NCCTG N9831, které byly vyhodnoceny ve společné analýze, bylo zhodnocení klinického významu kombinace přípravku Herceptin a paklitaxelu po chemoterapii režimem obsahujícím doxorubicin a cyklofosfamid (AC). Ve studii NCCTG N9831 bylo kromě toho hodnoceno sekvenční podání přípravku Herceptin po chemoterapii režimem obsahujícím doxorubicin a cyklofosfamid, následně paklitaxel (AC→P) u pacientů s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu po chirurgickém zákroku.
- Cílem studie BCIRG 006 bylo zhodnocení přípravku Herceptin buď v kombinaci s docetaxelem po předchozí chemoterapii AC nebo v kombinaci s docetaxelem a karboplatinou u pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu po chirurgickém zákroku.

Ve studii BO16348 byl časný karcinom prsu definován jako operabilní primární invazivní adenokarcinom prsu s pozitivními axilárními uzlinami nebo s negativními uzlinami při velikosti nádoru nejméně 1 cm v průměru.

Ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 byl časný karcinom prsu definován jako operabilní karcinom prsu s vysokým rizikem, to je HER2 pozitivní s pozitivními axilárními uzlinami nebo HER2 pozitivní s negativními axilárními uzlinami a známkami vysokého rizika (velikost nádoru > 1 cm a ER negativní nebo velikost nádoru > 2 cm při jakémkoli stavu hormonálních receptorů).

Ve studii BCIRG 006 byl časný HER2 pozitivní karcinom prsu definován buď pozitivitou uzlin, nebo vysokým rizikem při negativních uzlinách bez postižení uzlin (pN0) a nejméně jedním z následujících faktorů: nádor větší než 2 cm, negativní estrogenní a progesteronový receptor, histologický a/nebo jaderný stupeň 2-3, nebo věk < 35 let.

Výsledky účinnosti ze studie BO16348 při střední době sledování 12 měsíců* a 8 let** jsou uvedeny v tabulce 6:

Tabulka 6: Výsledky účinnosti ve studii BO16348

Parametr	Střední doba sledování 12 měsíců*		Střední doba sledování 8 let**	
	Sledování n=1693	Herceptin 1 rok n = 1693	Sledování n= 1697***	Herceptin 1 rok n = 1702***
Přežití bez nemoci				
- Počet pacientů s příhodou	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Počet pacientů bez příhody	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
p-hodnota versus sledování	< 0,0001		< 0,0001	
Poměr rizik versus sledování	0,54		0,76	
Přežití bez rekurence				
- Počet pacientů s příhodou	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Počet pacientů bez příhody	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
p-hodnota versus sledování	< 0,0001		< 0,0001	
Poměr rizik versus sledování	0,51		0,73	
Přežití bez vzdálené nemoci				
- Počet pacientů s příhodou	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Počet pacientů bez příhody	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
p-hodnota versus sledování	< 0,0001		< 0,0001	
Poměr rizik versus sledování	0,50		0,76	
Celkové přežití (úmrtí)				
- Počet pacientů s příhodou	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Počet pacientů bez příhody	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
p-hodnota versus sledování	0,24		0,0005	
Poměr rizik versus sledování	0,75		0,76	

*Společný primární cíl přežití bez nemoci při léčbě 1 rok versus při sledování dosáhl předem specifikované hranice statistické významnosti

**Konečná analýza (zahrnující „crossover“ na Herceptin u 52 % pacientů v rameni sledování)

***Neshoda v celkovém počtu zařazených pacientů vzhledem k malému počtu pacientů zařazených až po datu hodnocení při střední době sledování 12 měsíců

Při průběžné analýze porovnávající 1 rok léčby přípravkem Herceptin oproti sledování překročily parametry účinnosti předem stanovenou hranici statistické významnosti. Po střední době sledování 12 měsíců byl poměr rizik pro přežití bez nemoci 0,54 (95% interval spolehlivosti 0,44-0,67), což vyjadřuje absolutní prospěšnost léčby ve smyslu dvouletého přežití bez příznaků choroby, přičemž zjištěný rozdíl 7,6 procentuálních bodů (85,8 % versus 78,2 %) svědčí ve prospěch skupiny léčené přípravkem Herceptin.

Konečná analýza byla provedena při střední době sledování 8 let a ukázala, že jeden rok léčby přípravkem Herceptin vede k 24% redukci rizika ve srovnání se samotným sledováním (poměr rizik 0,76, 95% interval spolehlivosti 0,67-0,86). To se promítá do absolutního zvýšení četnosti osmiletého přežití bez nemoci o 6,4 procentních bodů ve prospěch roční léčby přípravkem Herceptin.

Tato konečná analýza neprokázala, že by prodloužení léčby přípravkem Herceptin na dva roky dále zlepšilo výsledky ve srovnání s roční léčbou [poměr rizik pro přežití bez nemoci při hodnocení všech zařazených pacientů (ITT) při léčbě 2 roky versus 1 rok = 0,99 (95% interval spolehlivosti 0,87-1,13), p-hodnota = 0,90 a poměr rizik pro celkové přežití = 0,98 (0,83-1,15), p-hodnota = 0,78]. Četnost asymptomatické kardiální dysfunkce se zvýšila při léčbě trvající 2 roky (8,1 % versus 4,6 % v rameni s roční léčbou). V rameni s dvouletou léčbou byla u vyššího počtu pacientů zaznamenána alespoň jedna nežádoucí příhoda stupně 3 nebo 4 (20,4 %) než při jednoleté léčbě (16,3 %).

Ve studiích NSABP B-31 a NCCTG N9831 byl přípravek Herceptin podáván v kombinaci s paklitaxelem následně po chemoterapii režimu AC.

Doxorubicin a cyklofosfamid byly podávány souběžně následovně:

- doxorubicin 60 mg/m² intravenózně podávaný každé 3 týdny ve 4 cyklech.
- cyklofosfamid 600 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut podávaný každé 3 týdny ve 4 cyklech.

Paklitaxel v kombinaci s přípravkem Herceptin byl podáván následovně:

- intravenózní paklitaxel – 80 mg/m² v intravenózní infuzi podávaný každý týden po 12 týdnů.

nebo

- intravenózní paklitaxel – 175 mg/m² v intravenózní infuzi podávaný každé 3 týdny ve 4 cyklech (v den 1 každého cyklu).

Výsledky účinnosti ze společné analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 v době konečné analýzy přežití bez nemoci* shrnuje tabulka 7. Střední doba sledování byla 1,8 roku u pacientů v rameni AC→P a 2,0 roky u pacientů v rameni AC→PH.

Tabulka 7: Shrnutí výsledků účinnosti ze společné analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG 9831 v době konečné analýzy přežití bez nemoci*

Parametr	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Poměr rizik vs. rameno AC→P (95% interval spolehlivosti) Hodnota p
Přežití bez nemoci Počet pacientů s příhodou (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001
Vzdálená rekurence Počet pacientů s příhodou	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p<0,0001
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití) Počet pacientů s příhodou	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p=0,014**

A: doxorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab

* Střední doba sledování byla 1,8 roku u pacientů v rameni AC→P a 2,0 roku u pacientů v rameni AC→PH

** p-hodnota u celkového přežití nepřesáhla předem stanovenou statistickou hranici pro srovnání AC→PH versus AC→P

Při hodnocení primárního ukazatele – přežití bez nemoci – vedlo přidání přípravku Herceptin k paklitaxelu k 52% poklesu rizika rekurence nemoci. Tento poměr rizik se promítá do absolutního benefitu tříletého přežití bez nemoci o 11,8 procentního bodu (87,2 % versus 75,4 %) ve prospěch ramene AC→PH (Herceptin).

Analýza přežití bez nemoci provedená v době aktualizovaného hodnocení bezpečnosti při střední době sledování 3,5-3,8 roku potvrdila velikost benefitu prokazaného při konečné analýze přežití bez nemoci. Navzdory tomu, že v kontrolním rameni byl podáván přípravek Herceptin („cross-over“), vedlo přidání přípravku Herceptin k paklitaxelu k 52 % snížení rizika rekurence nemoci. Přidání přípravku Herceptin k paklitaxelu vedlo rovněž k 37 % snížení rizika úmrtí.

Předem plánovaná konečná analýza celkového přežití ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 byla provedena po výskytu 707 úmrtí (střední doba sledování 8,3 roku ve skupině AC→PH). Léčba s AC→PH měla statisticky významné zlepšení výsledků celkového přežití v porovnání s AC→P (stratifikovaný poměr rizik = 0,64; 95% interval spolehlivosti [0,55; 0,74]; log-rank p-hodnoty < 0,0001). Po 8 letech byla četnost přežití stanovena 86,9 % v rameni AC→PH a 79,4 % v rameni AC→P, celkový prospěch 7,4 % (95% interval spolehlivosti 4,9 %; 10,0 %). Konečné výsledky celkového přežití ze společné analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 jsou shrnuty níže v tabulce 8:

Tabulka 8: Konečná analýza celkového přežití ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831

Parametr	AC→P (n=2032)	AC→PH (n=2031)	p-hodnota versus AC→P	Poměr rizik versus AC→P (95% interval spolehlivosti)
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití): Počet pacientů s příhodou (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doxorubicin; C:cyklofosamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab

Při konečné analýze celkového přežití ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 byla provedena také analýza přežití bez nemoci. Aktualizované výsledky analýzy přežití bez nemoci (stratifikovaný poměr rizik = 0,61; 95% interval spolehlivosti [0,54; 0,69]) uvádějí podobný benefit přežití bez nemoci jako v konečné primární analýze přežití bez nemoci, přestože 24,8 % pacientů v rameni AC→P přešlo na léčbu s podáním přípravku Herceptin. Po 8 letech byla četnost přežití bez nemoci stanovena na 77,2 % (95% interval spolehlivosti: 75,4 %; 79,1 %) v rameni AC→PH, celkový prospěch 11,8 % v porovnání s ramenem AC→P.

Ve studii BCIRG 006 byl přípravek Herceptin podáván buď v kombinaci s docetaxelem následně po chemoterapii režimu AC (AC→DH) nebo v kombinaci s docetaxelem a karboplatinou (DKarbH).

Docetaxel byl podáván následovně:

- intravenózní docetaxel – 100 mg/m² v jednodinové intravenózní infuzi podávaný každé 3 týdny ve 4 cyklech (v den 2 prvního cyklu docetaxelu a v den 1 následných cyklů)
- nebo
- intravenózní docetaxel – 75 mg/m² v jednodinové intravenózní infuzi podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech (v den 2 prvního cyklu docetaxelu a v den 1 následných cyklů)
- po kterém následovala:
- karboplatina AUC = 6 mg/ml/min podávaná v intravenózní infuzi trvající 30-60 minut, opakované každé 3 týdny v celkem 6 cyklech

Přípravek Herceptin byl podáván týdně souběžně s chemoterapií a následně každé 3 týdny, celkem 52 týdnů.

Výsledky účinnosti ve studii BCIRG 006 shrnují tabulky 9 a 10. Střední doba sledování byla 2,9 roku v rameni AC→D a 3,0 roky v každém z ramen AC→DH a DKarbH.

Tabulka 9: Přehled dat účinnosti ve studii BCIRG 006, rameno AC→D versus AC→DH

Parametr	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Poměr rizik vs. rameno AC→D (95% interval spolehlivosti) Hodnota p
Přežití bez nemoci Počet pacientů s příhodou	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001
Vzdálená rekurence Počet pacientů s příhodou	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p<0,0001
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití) Počet pacientů s příhodou	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p=0,0024

AC→D = doxorubicin plus cyklofosfamid, následně docetaxel; AC→DH = doxorubicin plus cyklofosfamid, následně docetaxel plus trastuzumab

Tabulka 10: Přehled dat účinnosti ve studii BCIRG 006, rameno AC→D versus DKarbH

Parametr	AC→D (n=1073)	DKarbH (n=1074)	Poměr rizik vs. rameno AC→D (95% interval spolehlivosti) Hodnota p
Přežití bez nemoci Počet pacientů s příhodou	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Vzdálená rekurence Počet pacientů s příhodou	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p=0,0008
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití) Počet pacientů s příhodou	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p=0,0182

AC→D = doxorubicin plus cyklofosfamid, následně docetaxel; DKarbH = docetaxel, karboplatina a trastuzumab

Ve studii BCIRG 006 se při hodnocení primárního cíle – přežití bez nemoci – poměr rizik promítá do absolutního benefitu tříletého přežití bez nemoci o 5,8 procentního bodu (86,7 % versus 80,9 %) ve prospěch ramene AC→DH (Herceptin) a o 4,6 procentního bodu (85,5 % versus 80,9 %) ve prospěch ramene DKarbH (Herceptin) v porovnání s ramenem AC→D.

Ve studii BCIRG 006 mělo 213/1075 pacientů v rameni DKarbH (TCH), 221/1074 pacientů v rameni AC→DH (AC→TH) a 217/1073 pacientů v rameni AC→D (AC→T) stav tělesné výkonnosti dle Karnofského ≤90 (buď 80, nebo 90). U této podskupiny pacientů nebyl zaznamenán benefit přežití bez nemoci (poměr rizik = 1,16, 95% interval spolehlivosti [0,73, 1,83] pro DKarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); poměr rizik 0,97, 95% interval spolehlivosti [0,60, 1,55] pro AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

Dále byla provedena post-hoc explorativní analýza dat ze společné analýzy klinických studií NSABP B-31/NCCTG N9831* a studie BCIRG006, která kombinovala příhody pro stanovení doby přežití bez nemoci a symptomatické kardiální příhody a sumarizovala je v tabulce 11:

Tabulka 11: Výsledky post-hoc explorativních analýz dat ze společné analýzy klinických studií NSABP B-31/NCCTG N9831* a studie BCIRG006, která kombinovala příhody pro stanovení doby přežití bez nemoci a symptomatické kardiální příhody

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 a NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DKarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primární analýza účinnosti Poměry rizik pro přežití bez nemoci (95% interval spolehlivosti) Hodnota p	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
Analýza účinnosti po dlouhodobém sledování** Poměry rizik pro přežití bez nemoci (95% interval spolehlivosti) Hodnota p	0,61 (0,54; 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p=0,0011
Post-hoc explorativní analýza s dobou přežití bez nemoci a symptomatickými kardiálními příhodami Dlouhodobé sledování** Poměry rizik (95% interval spolehlivosti)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doxorubicin; C: cyklofosamid; P: paklitaxel; D: docetaxel; Karb: karboplatina; H: trastuzumab

* V době konečné analýzy přežití bez nemoci. Střední doba sledování byla 1,8 roku u pacientů v rameni AC→P a 2,0 roku u pacientů v rameni AC→PH

**Medián trvání dlouhodobého sledování pro společnou analýzu klinických studií byl 8,3 roku (rozmezí: 0,1 až 12,1) v rameni AC→PH a 7,9 roku (rozmezí: 0,0 až 12,2) v rameni AC→P; Medián trvání dlouhodobého sledování pro BCIRG 006 studii byl 10,3 roku jak v rameni AC→D (rozmezí: 0,0 až 12,6) tak v rameni DKarbH (rozmezí: 0,0 až 13,1) a 10,4 roku (rozmezí: 0,0 až 12,7) v rameni AC→DH.

Časný karcinom prsu (neoadjuvantní a adjuvantní léčba)

Dosud nejsou k dispozici žádné výsledky porovnávající účinnost přípravku Herceptin podávaného s chemoterapií v adjuvantní léčbě s výsledky získanými při neoadjuvantním/adjuvantním podání.

Cílem multicentrické randomizované studie MO16432 s neoadjuvantní a adjuvantní léčbou bylo zhodnocení klinické účinnosti souběžného podávání přípravku Herceptin a neoadjuvantní chemoterapie zahrnující jak antracyklin, tak taxan a následného adjuvantního podávání přípravku Herceptin až do celkové doby léčby 1 rok. Do studie byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovaným lokálně pokročilým (stádium III) nebo inflamatorním časným karcinomem prsu. Pacienti s HER2+ nádorem byli randomizováni buď k léčbě neoadjuvantní chemoterapií souběžně s neoadjuvantním a adjuvantním podáním přípravku Herceptin, nebo k neoadjuvantní chemoterapii samotné.

Ve studii MO16432 byl přípravek Herceptin (úvodní nasycovací dávka 8 mg/kg následovaná udržovacími dávkami 6 mg/kg každé 3 týdny) podáván souběžně s 10 cykly neoadjuvantní chemoterapie,

a to následovně:

- Doxorubicin 60 mg/m² a paklitaxel 150 mg/m², každé 3 týdny, 3 cykly,

následně

- Paklitaxel 175 mg/m², každé 3 týdny, 4 cykly,

následně

- CMF v den 1 a 8, každé 4 týdny, 3 cykly

a po operaci následovaly

- další cykly přípravku Herceptin v adjuvanci (do dokončení 1 roku léčby)

Výsledky účinnosti ve studii MO16432 shrnuje tabulka 12. Střední doba sledování v rameni s přípravkem Herceptin byla 3,8 roku.

Tabulka 12: Výsledky účinnosti ve studii MO16432

Parametr	Chemoterapie + Herceptin (n=115)	Chemoterapie samotná (n=116)	
Přežití bez příhody			Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)
Počet pacientů s příhodou	46	59	0,65 (0,44 - 0,96) p=0,0275
Celková patologická úplná odpověď* (95% interval spolehlivosti)	40 % (31,0 - 49,6)	20,7 % (13,7 - 29,2)	p=0,0014
Celkové přežití			Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)
Počet pacientů s příhodou	22	33	0,59 (0,35 - 1,02) p=0,0555

*definovaná jako úplná absence jakéhokoli invazivního karcinomu jak v prsu, tak v axilárních uzlinách

Při hodnocení četnosti přežití 3 roky bez příhody se odhaduje absolutní prospěch 13 procentních bodů ve prospěch ramene s přípravkem Herceptin (65 % versus 52 %).

Metastazující adenokarcinom žaludku

Přípravek Herceptin byl hodnocen v randomizované, otevřené studii fáze III ToGA (BO18255) v kombinaci s chemoterapií oproti chemoterapii samotné.

Chemoterapie byla podávána následovně:

- kapecitabin - 1000 mg/m² perorálně dvakrát denně po dobu 14 dní každé 3 týdny, 6 cyklů (od večera den 1 do rána dne 15 každého cyklu)

nebo

- nitrožilně fluoruracil - 800 mg/m²/den jako kontinuální intravenózní infuze po dobu 5 dní podaná každé 3 týdny, 6 cyklů (dny 1 až 5 každého cyklu)

Každý z nich byl podáván společně s:

- cisplatinou - 80 mg/m² každé 3 týdny, 6 cyklů, den 1 každého cyklu

Výsledky účinnosti ve studii BO18225 jsou shrnuty v tabulce 13:

Tabulka 13: Výsledky účinnosti ve studii BO18225

Parametr	FP n = 290	FP+H n = 294	Relativní riziko (95% interval spolehlivosti)	Hodnota p
Celkové přežití, medián měsíců	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Přežití bez progresse, medián měsíců	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Doba do progresse nemoci, medián měsíců	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Celková četnost odpovědí, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Trvání odpovědi, medián měsíců	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropyrimidin/cisplatina + Herceptin

FP: Fluoropyrimidin/cisplatina

a poměr šancí

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří dosud nebyli léčeni pro HER2-pozitivní inoperabilní lokálně pokročilý nebo rekurentní a/nebo metastazující adenokarcinom žaludku nebo gastroesofageálního spojení, u kterých nebyla indikována kurativní léčba. Primárním cílem bylo stanovení doby celkového přežití, která byla definována jako doba od randomizace do úmrtí z jakékoli příčiny. V době analýzy zemřelo celkem 349 randomizovaných pacientů: 182 (62,8 %) pacientů v kontrolním rameni a 167 (56,8 %) pacientů v léčebném rameni. Většina úmrtí byla důsledkem příhody související s nádorovým onemocněním.

Post-hoc analýza podskupin ukazuje, že pozitivní účinky léčby jsou většinou omezeny na nádory s vyšší hladinou proteinu HER2 (IHC2+/FISH+ a IHC3+). Medián celkového přežití ve skupině s vysokou expresí HER2 byl 11,8 versus 16 měsíců, relativní riziko (HR) bylo 0,65 (95% interval spolehlivosti 0,51-0,83) a medián přežití bez progresse 5,5 versus 7,6 měsíce, poměr rizik 0,64 (95% interval spolehlivosti 0,51-0,79) v rameni FP, respektive v rameni FP+H. Poměr rizik (HR) pro celkové přežití bylo ve skupině s IHC 2+/FISH+ 0,75 (95% interval spolehlivosti 0,51-1,11) a ve skupině s IHC 3+/FISH+ byl poměr rizik 0,58 (95% interval spolehlivosti 0,41-0,81).

V explorativní analýze podskupin provedené ve studii ToGA (BO18255) nemělo přidání Herceptinu žádný zjevný přínos s ohledem na dobu celkového přežití u pacientů, jejichž stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) při vstupu do studie byl hodnocen stupněm 2 [poměr rizik 0,96 (95% interval spolehlivosti 0,51-1,79)], a kteří měli neměřitelné [poměr rizik 1,78 (95% interval spolehlivosti 0,87-3,66)] a lokálně pokročilé onemocnění [poměr rizik 1,20 (95% interval spolehlivosti 0,29-4,97)].

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Herceptin u všech podskupin pediatrické populace, pokud jde o rakovinu prsu a žaludku (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika trastuzumabu byla hodnocena analýzou populačního farmakokinetického modelu, ve kterém byla použita souhrnná data 1582 subjektů, včetně pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím nebo časným karcinomem prsu, pokročilým karcinomem žaludku nebo jiným typem nádoru a zdravých dobrovolníků, kteří dostávali intravenózní Herceptin v 18 studiích fáze I, II a III. Profil koncentrace trastuzumabu v čase byl popsán modelem se dvěma kompartmenty s paralelní lineární a nelineární eliminací z centrálního kompartmentu. V důsledku nelineární eliminace se celková clearance zvyšovala s klesající koncentrací. Proto nelze konstantní hodnotu poločasu rozpadu trastuzumabu odvodit. $T_{1/2}$ klesá s klesající koncentrací v průběhu dávkovacího intervalu (viz tabulka 16). Pacientky s metastazujícím a časným karcinomem prsu měly podobné farmakokinetické

parametry (např. clearance (CL), distribuční objem centrálního kompartmentu V_c) a populačně predikovanou expozici v ustáleném stavu (C_{min} , C_{max} a AUC). Lineární clearance byla 0,136 l/den u pacientek s metastazujícím karcinomem prsu, 0,112 l/den u pacientek s časným karcinomem prsu a 0,176 u pacientů s pokročilým karcinomem žaludku. Hodnoty parametrů nelineární eliminace u pacientů s metastazujícím nebo časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku byly 8,81 mg/den pro maximální eliminační poměr (V_{max}) a 8,92 $\mu\text{g/ml}$ pro Michaelis-Mentenovu konstantu (K_m). Objem centrálního kompartmentu byl 2,62 l u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a 3,63 l u pacientů s pokročilým karcinomem žaludku. V konečném farmakokinetickém modelu byly jako statisticky významné proměnné ovlivňující expozici trastuzumabu identifikovány, kromě typu primárního nádoru, též tělesná hmotnost, aspartátaminotransferáza a albumin v séru. Výše vlivu těchto proměnných na expozici trastuzumabu však pravděpodobně nemá klinicky významný vliv na koncentraci trastuzumabu.

Populační predikované farmakokinetické hodnoty expozice (medián a 5. až 95. percentil) a hodnoty farmakokinetických parametrů při klinicky relevantních koncentracích (C_{max} a C_{min}) u pacientů s metastazujícím nebo časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku léčených registrovaným týdenními nebo třítýdenními režimy jsou uvedeny níže v tabulce 14 (cyklus 1), v tabulce 15 (ustálený stav) a v tabulce 16 (farmakokinetické parametry).

Tabulka 14 Populační predikované farmakokinetické hodnoty expozice v cyklu 1 (medián a 5. až 95. percentil) pro režimy s intravenózním Herceptinem u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku

Režim	Typ primárního nádoru	n	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{0-21 dní} ($\mu\text{g}\cdot\text{den/ml}$)
8 mg/kg + 6 mg/kg každé 3 týdny	Metastazující karcinom prsu	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	Časný karcinom prsu	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	Pokročilý karcinom žaludku	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1109 (588 – 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	Metastazující karcinom prsu	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 – 1584)
	Časný karcinom prsu	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Tabulka 15 Populační predikované farmakokinetické hodnoty expozice v ustáleném stavu (medián a 5. až 95. percentil) pro režimy s intravenózním Herceptinem u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku

Režim	Typ primárního nádoru	n	$C_{min,ss}$ * ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{max,ss}$ ** ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{ss, 0-21}$ dní ($\mu\text{g}\cdot\text{den/ml}$)	Doba do ustáleného stavu*** (týdny)
8 mg/kg + 6 mg/kg každé 3 týdny	Metastazující karcinom prsu	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	Časný karcinom prsu	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 -2771)	15
	Pokročilý karcinom žaludku	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 -251)	1338 (557 - 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	Metastazující karcinom prsu	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	Časný karcinom prsu	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 -2734)	14

* $C_{min, ss} - C_{min}$ v rovnovážném stavu

** $C_{max,ss} = C_{max}$ v rovnovážném stavu

*** doba na dosažení 90% rovnovážného stavu

Tabulka 16 Populační predikované hodnoty farmakokinetických parametrů v ustáleném stavu u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku

Režim	Typ primárního nádoru	n	Rozpětí celkové CL od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (l/den)	Rozpětí $t_{1/2}$ od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (dny)
8 mg/kg + 6 mg/kg každé 3 týdny	Metastazující karcinom prsu	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	Časný karcinom prsu	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	Pokročilý karcinom žaludku	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	Metastazující karcinom prsu	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	Časný karcinom prsu	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Koncová eliminace trastuzumabu

Za použití populačního farmakokinetického modelu byla stanovena doba koncové eliminace trastuzumabu po nitrožilním podávání v týdenním nebo třítýdenním režimu. Výsledky těchto simulací ukazují, že u nejméně 95 % pacientů bude dosaženo koncentrace $<1 \mu\text{g/ml}$ (přibližně 3 % populačně predikované hodnoty $C_{min,ss}$ nebo kolem 97% eliminace) do 7 měsíců.

Cirkulující uvolněný HER2 ECD

Explorativní analýza proměnných, o kterých byla data jen od části pacientů, naznačuje, že pacienti s vyšší hladinou odštěpené mimobuněčné domény HER2 mají rychlejší nelineární clearance (nižší K_m) ($p < 0,001$). Byla zjištěna korelace mezi hladinami odštěpené mimobuněčné domény HER2 a SGOT/AST. Vliv hladiny odštěpené mimobuněčné domény HER2 na clearance by mohl být vysvětlen hladinou SGOT/AST.

Výchozí hladiny uvolněného HER2 ECD zaznamenané u pacientů s metastazujícím adenokarcinomem žaludku (MGC) byly srovnatelné s hladinami pozorovanými u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu (MBC) a časným karcinomem prsu (EBC) a žádný zřejmý vliv na clearance trastuzumabu nebyl zaznamenán.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyla pozorována akutní toxicita nebo toxicita závislá na podávání opakovaných dávek ve studiích trvajících až 6 měsíců, nebyla též pozorována reprodukční toxicita ve studiích teratologických, ve studiích samičí fertility ani ve studiích pozdní gestační toxicity/placentárního přestupu. Herceptin není genotoxický. Studie s trehalózou, hlavní pomocnou látkou, neodhalily žádnou toxicitu.

Nebyly prováděny žádné dlouhodobé studie na zvířatech ke stanovení karcinogenního potenciálu přípravku Herceptin ani k určení jeho účinku na samčí fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát histidin-hydrochloridu
Histidin
Dihydrát trehalózy
Polysorbát 20

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen ani ředěn jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Neředit s roztoky glukózy vzhledem k možnosti agregace proteinů.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky

Aseptická rekonstituce a ředění:

Po aseptické rekonstituci vodou pro injekci byla prokázána chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Po aseptickém naředění ve vacích z polyvinylchloridu, polyetylenu nebo polypropylenu s obsahem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) byla prokázána chemická a fyzikální stabilita přípravku Herceptin až po dobu 30 dnů při teplotě 2 °C – 8 °C a po dobu 24 hodin při teplotě nepřesahující 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok a Herceptin infuzní roztok použit okamžitě. Pokud není přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemají přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 °C –

8 °C, pokud rekonstituce a ředění nebyly provedeny v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Rekonstituovaný roztok nezmrazujte.

Podmínky uchovávání otevřeného balení tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v bodech 6.3 a 6.6.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Herceptin, injekční lahvička:

Jedna injekční lahvička o objemu 15 ml z čírého skla typu I se zátkou z butylové pryže potaženou ochranným filmem obsahující 150 mg trastuzumabu.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Herceptin pro intravenózní podání se dodává ve sterilních, nepyrogenních injekčních lahvičkách bez konzervačních látek, určených k jednorázovému použití.

Je třeba používat vhodnou aseptickou techniku pro rekonstituci a ředění. Musí se pečlivě zajistit sterilita připravovaných roztoků. Protože léčivý přípravek neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační nebo bakteriostatické látky, musí být proto dodržena aseptická technika.

Aseptická příprava, zacházení a uchovávání:

Při přípravě infuze musí být zajištěno aseptické zacházení. Příprava má být:

- provedena za aseptických podmínek vyškolenými pracovníky podle pravidel správné praxe, a to zejména v případě aseptické přípravy parenterálních přípravků
- provedena v laminárním boxu nebo biologicky bezpečném boxu za běžných opatřeních k bezpečnému zacházení s intravenózními přípravky
- následována odpovídajícím uchováváním připraveného roztoku pro intravenózní infuzi, aby se zajistilo udržení aseptických podmínek.

Obsah každé injekční lahvičky přípravku Herceptin se rekonstruuje se 7,2 ml vody pro injekci (není součástí balení). Jiné rekonstituční roztoky by neměly být používány.

Takto je připraveno 7,4 ml roztoku pro jednotlivou dávku obsahující přibližně 21 mg/ml trastuzumabu s pH přibližně 6,0. Přebytek objemu o 4 % zajišťuje, že z každé lahvičky může být natažena deklarovaná dávka 150 mg.

Během rekonstituce by mělo být s přípravkem Herceptin manipulováno velmi opatrně. Výrazné napětí během rekonstituce nebo třepání s rekonstituovaným roztokem může vést k obtížím se získáním odpovídajícího množství přípravku Herceptin, které lze natáhnout z injekční lahvičky.

Rekonstituovaný roztok by neměl být zmrazován.

Návod k aseptické rekonstituci:

1) Sterilní stříkačkou injikujte pomalu 7,2 ml vody pro injekci do injekční lahvičky obsahující lyofilizovaný přípravek Herceptin; proud roztoku směřujte přímo do lyofilizátu.

2) Jemným kroužením s lahvičkou napomáhejte rozředění. NETŘEPAT!

Mírné napěnění přípravku během rekonstituce není neobvyklé. Ponechte lahvičku v klidu po dobu přibližně 5 minut. Rekonstituovaný přípravek Herceptin je bezbarvý až nažloutlý transparentní roztok bez viditelných částic.

Návod k aseptickému ředění rekonstituovaného roztoku:

Stanovení objemu roztoku:

- požadovaná úvodní nasycovací dávka 4 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo udržovací týdenní dávka 2 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

Objem (ml) = $\frac{\text{těl. hmotnost (kg)} \times \text{dávka (4 mg/kg pro nasyc. dávku nebo 2 mg/kg pro udržovací dávku)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)}}$

- požadovaná úvodní nasycovací dávka 8 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo udržovací třítýdenní dávka 6 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

Objem (ml) = $\frac{\text{těl. hmotnost (kg)} \times \text{dávka (8 mg/kg pro nasyc. dávku nebo 6 mg/kg pro udržovací dávku)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)}}$

Z lahvičky se sterilní jehlou a injekční stříkačkou natáhne příslušné množství roztoku a přidá se do infuzního vaku s obsahem 250 ml 0,9% roztoku chloridu sodného. Nepoužívejte roztoky s obsahem glukózy (viz bod 6.2). Jemně obračejte vakem, abyste dostatečně promíchali roztok a nedošlo přitom k napěnění.

Léčivé přípravky pro parenterální podání mají být před aplikací vizuálně zkontrolovány na přítomnost částeček nebo změnu barvy.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Nebyly zaznamenány žádné inkompatibility mezi přípravkem Herceptin a vaky z polyvinylchloridu, polyetyleny nebo polypropyleny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/00/145/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. srpna 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 28. srpna 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Herceptin 600 mg injekční roztok v injekční lahvičce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje trastuzumabum 600 mg, humanizované IgG1 monoklonální protilátky, která je produkována buněčnou suspenzní kulturou savčích buněk (z ovarii čínského křečička) a purifikována pomocí afinitní a iontově výměnné chromatografie, včetně specifického procesu inaktivace a odstranění virů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý až opalescentní roztok, bezbarvý až nažloutlý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prsu

Metastazující karcinom prsu

Přípravek Herceptin je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu:

- v monoterapii k léčbě pacientů, kteří byli pro své metastazující nádorové onemocnění již léčeni nejméně 2 chemoterapeutickými režimy. Předchozí chemoterapie přitom musí zahrnovat antracyklin a taxan, s výjimkou pacientů, pro které jsou tyto látky nevhodné. K léčbě pacientů s pozitivním testem na hormonální receptory, u kterých nebyla předchozí hormonální léčba úspěšná, s výjimkou pacientů, pro které je hormonální léčba nevhodná.
- v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastazujícího nádorového onemocnění a pro něž léčba antracyklinem není vhodná.
- v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastazujícího nádorového onemocnění.
- v kombinaci s inhibítorem aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastazujícím karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem.

Časný karcinom prsu

Přípravek Herceptin je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu:

- po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní) (viz bod 5.1).

- po adjuvantní chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem.
- v kombinaci s adjuvantní chemoterapií obsahující docetaxel a karboplatinu.
- v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií s následným podáním přípravku Herceptin v adjuvantní léčbě při lokálně pokročilém onemocnění (včetně inflamatorního) nebo nádoru > 2 cm v průměru (viz body 4.4 a 5.1).

Přípravek Herceptin má být podáván pouze pacientům s metastazujícím nebo časným karcinomem prsu, jejichž nádory mají buď zvýšenou expresi HER2 nebo jejichž nádory vykazují amplifikaci genu HER2 pokud byla stanovena přesnou a ověřenou metodou (viz body 4.4 a bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Před zahájením léčby je nezbytné provést testování HER2 (viz body 4.4 a bod 5.1). Léčba přípravkem Herceptin má být zahájena pouze lékařem, který má dostatečné zkušenosti s podáváním cytotoxické chemoterapie (viz bod 4.4), přípravek má podávat pouze zdravotnický pracovník.

Je důležité zkontrolovat označení přípravku a ujistit se, že je podáván správný přípravek (pro intravenózní nebo subkutánní podání se stanovenou dávkou), který byl pacientovi předepsán. Přípravek Herceptin pro subkutánní podání není určený k intravenóznímu podání a má být podán pouze subkutánní injekcí.

Studie MO22982 hodnotila přechod z podávání přípravku Herceptin intravenózně na podávání přípravku Herceptin pro subkutánní podání a naopak, v třítydenním režimu (viz bod 4.8).

Aby nedošlo k záměně, je důležité zkontrolovat štítek injekční lahvičky a ujistit se, že připravovaný a podávaný lék je přípravek Herceptin (trastuzumab) a nikoliv jiný přípravek obsahující trastuzumab (např. trastuzumab emtansin nebo trastuzumab deruxtecan).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Herceptin pro subkutánní podání je 600 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost pacienta. Není nutná úvodní nasycovací dávka. Tato dávka se musí podat podkožně po dobu 2-5 minut každé 3 týdny.

V klíčové studii (BO22227) byl Herceptin pro subkutánní podání podáván jako neoadjuvantní/adjuvantní léčba u pacientů s časným karcinomem prsu. Režim předoperační chemoterapie se skládal z docetaxelu (75 mg/m²), dále FEC (5FU, epirubicin a cyklofosfamid) ve standardní dávce.

Dávkování kombinovaných režimů chemoterapie viz bod 5.1.

Trvání léčby

Pacienti s metastazujícím karcinomem prsu mají být léčeni přípravkem Herceptin do progresse onemocnění. Pacienti s časným karcinomem prsu mají být léčeni přípravkem Herceptin po dobu 1 roku nebo do rekurence onemocnění, pokud k rekurenci dojde dříve; u časného karcinomu prsu není doporučeno prodlužování léčby po dobu delší než 1 rok (viz bod 5.1).

Snížení dávky

V průběhu klinických studií nebylo prováděno žádné snižování dávky přípravku Herceptin. Léčba může pokračovat v průběhu období reverzibilní, chemoterapií navozené myelosuprese, avšak v takovém případě je nutné pacienty pečlivě sledovat, zda se u nich nerozvíjejí komplikace neutropenie. Informace týkající se snižování dávek nebo dočasného přerušení podávání paklitaxelu, docetaxelu nebo inhibitoru aromatázy jsou uvedeny v Souhrnu údajů o příslušném přípravku.

Pokud procento ejekční frakce levé komory (LVEF) poklesne o ≥ 10 procentních bodů od vstupního vyšetření A pod hodnotu 50 %, léčba má být pozastavena a vyšetření LVEF opakováno v průběhu přibližně 3 týdnů. Pokud nedojde ke zlepšení LVEF nebo pokud hodnoty dále klesají nebo pokud se objeví příznaky městnavého srdečního selhávání, má být důrazně zvažováno ukončení léčby přípravkem Herceptin, pokud u jednotlivého pacienta prospěch nepřevyšuje rizika. Všichni takoví pacienti mají být odesláni ke kardiologovi a dále sledováni.

Vynechání dávky

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Herceptin pro subkutánní podání, doporučuje se podat příští dávku 600 mg (tj. vynechanou dávku) co nejdříve. Interval do následného podání přípravku Herceptin pro subkutánní podání nemá být kratší než tři týdny.

Zvláštní populace

Studie zaměřené speciálně na posouzení farmakokinetiky u starších pacientů nebo u pacientů s poškozením ledvin nebo jater nebyly prováděny. Farmakokinetické analýzy provedené u skupin pacientů podle věku a renálního postižení neprokázaly vliv těchto faktorů na distribuci a vylučování trastuzumabu.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Herceptin u pediatrické populace.

Způsob podání

Dávka 600 mg se podává pouze podkožně injekcí po dobu 2-5 minut každé tři týdny. Místem podání by mělo být střídavě levé a pravé stehno. Nová injekce má být podána nejméně 2,5 cm od místa předchozího podání a nikdy nemá být podána do oblastí, kde je kůže zarudlá, kde je modřina, jinak poškozená nebo ztvrdlá. Pokud jsou během podávání přípravku Herceptin pro subkutánní podání podávány jiné přípravky pro subkutánní podání, injekce mají být podány pokud možno do jiné oblasti. Pacienti mají být sledováni po dobu nejméně 30 minut po první injekci a po dobu nejméně 15 minut po následných injekcích, pro případ známek a příznaků souvisejících s reakcí po podání (viz body 4.4 a 4.8).

Návod k použití a zacházení s přípravkem Herceptin pro subkutánní podání viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na trastuzumab, myší proteiny, vorhyaluronidasu alfa nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká klidová dušnost v důsledku komplikací pokročilého maligního onemocnění nebo dušnost vyžadující léčbu kyslíkem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zpětná zjistitelnost

Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků mají být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány.

Stanovení HER2 musí být provedeno ve specializované laboratoři při zajištění dostatečné validace testovacích postupů (viz bod 5.1).

V současné době nejsou k dispozici žádná data z klinických studií o opětovné léčbě, pokud byl pacientům přípravek Herceptin podáván již v rámci adjuvantní léčby.

Kardiální dysfunkce

Obecné faktory

Pacienti léčení přípravkem Herceptin mají vyšší riziko vzniku městnavého srdečního selhávání (CHF)

(II. – IV. stupně dle klasifikace New York Heart Association [NYHA]) nebo asymptomatické kardiální dysfunkce. Tyto příhody byly pozorovány u pacientů, kteří dostávali přípravek Herceptin samotný nebo v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem, především v návaznosti na chemoterapii antracykliny (doxorubicin nebo epirubicin). Může se jednat o srdeční selhávání středního až těžkého stupně, které v některých případech vedlo až k úmrtí pacienta (viz bod 4.8). Zvýšená opatrnost je nutná též u pacientů se zvýšeným kardiálním rizikem, např. hypertenze, dokumentované onemocnění věnčitých tepen, městnavé srdeční selhávání, ejekční frakce levé komory (LVEF) < 55 %, vyšší věk.

U pacientů, u kterých je léčba přípravkem Herceptin plánována, především u těch, kteří již byli léčení antracykliny a cyklofosfamidem (AC), má být provedeno základní kardiologické vyšetření zahrnující anamnézu a fyzikální vyšetření, elektrokardiogram (EKG), echokardiogram a/nebo MUGA záznam (multigated acquisition) nebo magnetickou rezonanci. Monitorování může napomoci identifikovat pacienty, u kterých dojde ke vzniku kardiální dysfunkce. Kardiologické vyšetření stejné jako před zahájením léčby má být opakováno každé 3 měsíce v průběhu léčby a každých 6 měsíců po ukončení léčby po dobu 24 měsíců od posledního podání přípravku Herceptin. Před zahájením léčby přípravkem Herceptin je třeba pečlivě zhodnotit poměr rizika ku prospěchu léčby.

Podle analýzy všech dostupných dat populační farmakokinetiky může trastuzumab přetrvávat v oběhu až 7 měsíců po ukončení léčby přípravkem Herceptin (viz bod 5.2). U pacientů, kteří dostávají antracykliny po ukončení léčby přípravkem Herceptin, může být zvýšené riziko kardiální dysfunkce. Je-li to možné, má se lékař vyvarovat podání režimu s antracyklinem až po dobu 7 měsíců od ukončení léčby přípravkem Herceptin. Pokud jsou antracykliny podány, mají být pečlivě sledovány kardiální funkce pacienta.

U pacientů, u kterých jsou po vstupním skriningovém vyšetření zjištěny kardiovaskulární problémy, má být zváženo podrobné kardiologické vyšetření. U všech pacientů mají být během léčby monitorovány kardiální funkce (např. každých 12 týdnů). Monitorování může napomoci identifikovat pacienty, u kterých dojde ke vzniku kardiální dysfunkce. Pacienti, u kterých dojde ke vzniku asymptomatické kardiální dysfunkce, mohou mít užitek z častějšího monitorování (např. každých 6-8 týdnů). Pokud má pacient trvalý pokles funkce levé komory, avšak je stále bez příznaků, má lékař zvážit ukončení léčby, pokud není pozorován léčebný prospěch přípravku Herceptin.

Bezpečnost pokračujícího nebo obnoveného podávání přípravku Herceptin u pacientů se vzniklou kardiální dysfunkcí nebyla prospektivně hodnocena. Pokud procento LVEF poklesne o ≥ 10 procentních bodů od vstupního vyšetření A pod hodnotu 50 %, léčba má být pozastavena a vyšetření LVEF opakováno v průběhu přibližně 3 týdnů. Pokud nedojde ke zlepšení LVEF, pokud hodnoty dále klesají nebo dojde ke vzniku městnavého srdečního selhávání, má být důrazně zvažováno ukončení léčby přípravkem Herceptin, pokud u jednotlivého pacienta prospěch nepřevyšuje rizika. Všichni takoví pacienti mají být odesláni ke kardiologovi a dále sledováni.

Pokud během léčby přípravkem Herceptin dojde k symptomatickému kardiálnímu selhávání, má být léčeno standardní léčbou vhodnou pro tento účel. U většiny pacientů v klíčových klinických studiích, u kterých došlo k městnavému srdečnímu selhání nebo asymptomatické kardiální dysfunkci, došlo ke zlepšení při standardní léčbě městnavého srdečního selhávání inhibítorem angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátorem receptoru angiotensinu (ARB) a beta-blokátorem. Většina pacientů s kardiálními příznaky a známkami klinického prospěchu při léčbě přípravkem Herceptin pokračovala v léčbě bez dalších klinických kardiálních příhod.

Metastazující karcinom prsu

Při léčbě metastazujícího karcinomu prsu nemají být současně podávány přípravek Herceptin a antracykliny.

Pacienti s metastazujícím karcinomem prsu, kteří byli dříve léčeni antracykliny, mají při léčbě přípravkem Herceptin rovněž riziko kardiální dysfunkce, toto riziko je však nižší než při současném podávání přípravku Herceptin a antracyklinů.

Časný karcinom prsu

U pacientů s časným karcinomem prsu má být kardiologické vyšetření, stejné jako před zahájením léčby, opakováno během léčby každé 3 měsíce a po jejím ukončení každých 6 měsíců po dobu 24 měsíců od posledního podání přípravku Herceptin. U pacientů léčených režimem chemoterapie s antracykliny je doporučeno další monitorování, a to ročně až po dobu 5 let od posledního podání přípravku Herceptin nebo déle, pokud je pozorován trvalý pokles ejekční frakce levé komory.

Pacienti s anamnézou infarktu myokardu, s anginou pectoris vyžadující léčbu, dřívějším nebo stávajícím městnavým srdečním selháváním (stupně II-IV dle klasifikace NYHA), LVEF < 55 %, jinou kardiomyopatií, srdeční arytmií vyžadující léčbu, klinicky významným onemocněním srdečních chlopní, špatně kontrolovanou hypertenzí (při hypertenzi kontrolované standardní léčbou je léčba možná) nebo s perikardiálním výpotkem ovlivňujícím hemodynamiku, byli vyloučeni z klíčových studií s přípravkem Herceptin v adjuvantním nebo neoadjuvantním podání pacientům s časným karcinomem prsu. Léčba přípravkem Herceptin proto nemůže být u takových pacientů doporučena.

Adjuvantní léčba

Při adjuvantní léčbě nemají být současně podávány přípravek Herceptin a antracykliny.

U pacientů s časným karcinomem prsu byla pozorována vyšší incidence symptomatických a asymptomatických kardiálních příhod, pokud byl přípravek Herceptin (pro intravenózní podání) podáván po chemoterapeutickém režimu s antracyklinem ve srovnání s režimem bez antracyklinu s docetaxelem a karboplatinou, a byla výraznější, pokud byl přípravek Herceptin (pro intravenózní podání) podáván souběžně s taxany než při sekvenčním podání po taxanech. Většina symptomatických kardiálních příhod se projevila během prvních 18 měsíců, a to bez ohledu na použitý režim. V jedné ze tří provedených klíčových studií, v níž byla k dispozici data při střední době sledování 5,5 roku (BCIRG006), byl pozorován kontinuální vzestup kumulativní četnosti symptomatických kardiálních příhod nebo pokles ejekční frakce levé komory (až na 2,37 %) u pacientů, kterým byl přípravek Herceptin podáván souběžně s taxany po předchozí léčbě antracykliny, ve srovnání s přibližně 1 % ve dvou srovnávacích ramenech (antracyklin + cyklofosamid následované taxanem a taxan, karboplatina a přípravek Herceptin).

Rizikové faktory kardiálních příhod identifikované ve čtyřech velkých adjuvantních studiích zahrnovaly vyšší věk (> 50 let), nízkou vstupní hodnotu LVEF (< 55 %), před zahájením nebo po zahájení léčby paklitaxelem, klesající hodnotu LVEF o 10-15 bodů, a předchozí nebo současné podávání antihypertenziv. U pacientů léčených přípravkem Herceptin po dokončení adjuvantní chemoterapie bylo riziko kardiální dysfunkce spojeno s vyšší kumulativní dávkou antracyklinů podaných před zahájením léčby přípravkem Herceptin a s indexem tělesné hmotnosti (BMI) >25 kg/m².

Neoadjuvantní a adjuvantní léčba

U pacientů s časným karcinomem prsu vhodným pro neoadjuvantní a adjuvantní léčbu má být přípravek Herceptin podáván souběžně s antracykliny a to jen u pacientů bez předchozí léčby chemoterapií a jen s režimy s nízkou dávkou antracyklinu, např. s maximální kumulativní dávkou doxorubicinu 180 mg/m² nebo epirubicinu 360 mg/m².

Pokud byli pacienti léčeni současně úplným režimem s nízkou dávkou antracyklinu a přípravkem Herceptin v neoadjuvantním podání, nemá být po operaci již podávána žádná další cytotoxická chemoterapie. V ostatních situacích je rozhodnutí o nutnosti další cytotoxické chemoterapie založeno na individuálních faktorech.

Zkušenost s podáváním trastuzumabu souběžně s režimy s nízkou dávkou antracyklinu je v současnosti omezena na dvě studie (MO16432 a BO22227).

V klíčové klinické studii MO16432 byl přípravek Herceptin podáván souběžně s neoadjuvantní chemoterapií, která sestávala ze tří cyklů doxorubicinu (kumulativní dávka 180 mg/m²). Incidence symptomatické kardiální dysfunkce v rameni s přípravkem Herceptin byla 1,7 %.

V klíčové studii BO22227 byl přípravek Herceptin podán souběžně s neoadjuvantní chemoterapií, která sestávala ze čtyř cyklů epirubicinu (kumulativní dávka 300 mg/m²); při mediánu doby sledování delším než 70 měsíců byla incidence srdečního selhávání/městnavého srdečního selhávání 0,3 % v rameni s přípravkem Herceptin pro intravenózní podání a 0,7 % v rameni s přípravkem Herceptin pro subkutánní podání.

U pacientů s nižší tělesnou hmotností (<59 kg, což je nejnižší kvartil tělesné hmotnosti) nebyla pevně stanovená dávka přípravku Herceptin použitá v subkutánním rameni spojena se zvýšeným rizikem kardiálních příhod nebo s významným poklesem LVEF.

U pacientů ve věku nad 65 let jsou klinické zkušenosti omezené.

Reakce související s podáním

Je známo, že po podání přípravku Herceptin pro subkutánní podání se mohou projevit související reakce. Ke snížení rizika reakce na podání může být použita premedikace.

Ačkoli ve studiích s přípravkem Herceptin pro subkutánní podání nebyly hlášeny závažné reakce na podání jako dušnost, hypotenze, sípání, bronchospasmus, tachykardie, snížená saturace kyslíku a dechová tíseň, je nutná opatrnost, protože tyto reakce souvisely s intravenózním podáním. Pacienti mají být sledováni pro případ reakce související s podáním 30 minut po první injekci a 15 minut u následujících injekcí. Mírné reakce mohou být léčeny analgetiky/antipyretiky jako jsou meperidin nebo paracetamol nebo antihistaminiky, např. difenhydraminem. Závažné reakce u intravenózního přípravku Herceptin byly úspěšně potlačeny podpůrnou léčbou zahrnující kyslík, beta-agonisty a kortikosteroidy. Ve vzácných případech byly tyto reakce spojeny s klinickým průběhem končícím úmrtím pacienta. U pacientů trpících klidovou dušností v důsledku komplikací pokročilého nádorového onemocnění a doprovodných onemocnění může být zvýšené riziko úmrtí v souvislosti s reakcemi souvisejícími s podáním. Z tohoto důvodu nesmějí být tito pacienti přípravkem Herceptin léčeni (viz bod 4.3).

Plicní příhody

Při podání přípravku Herceptin pro subkutánní podání je nutná opatrnost, protože v období po uvedení lékové formy pro intravenózní podání na trh byly hlášeny závažné plicní příhody (viz bod 4.8). Tyto příhody měly občas za následek úmrtí pacienta a mohou se objevit jako součást reakce související s infuzí nebo propuknou se zpožděním. Dále byly zaznamenány případy výskytu intersticiální plicní nemoci, včetně plicních infiltrátů, akutního syndromu dechové tísně, pneumonie, pneumonitidy, pleurálního výpotku, respirační tísně, akutního plicního edému a dechové nedostatečnosti. K rizikovým faktorům souvisejícím s intersticiální plicní nemocí patří předchozí nebo souběžná léčba s jinou protinádorovou terapií, o které je známo, že je spojena s výskytem intersticiální plicní nemoci, jako jsou taxany, gemcitabin, vinorelbin a radioterapie. Zvýšené riziko plicních příhod bylo popsáno u pacientů s klidovou dušností, která vznikla jako následek pokročilé malignity a doprovázejících onemocnění. Z tohoto důvodu nesmějí být tito pacienti přípravkem Herceptin léčeni (viz bod 4.3). Je nutno věnovat pozornost výskytu pneumonitidy, zejména u pacientů souběžně léčených taxany.

Sodík

Přípravek Herceptin obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. V klinických studiích nebyly pozorovány klinicky významné interakce mezi přípravkem Herceptin a souběžně podávanými léky.

Vliv trastuzumabu na farmakokinetiku jiných cytostatik

Farmakokinetické údaje ze studií BO15935 a M77004 u žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu naznačily, že expozice paklitaxelu a doxorubicinu (a jejich hlavních metabolitů 6- α -hydroxyl-paklitaxelu a doxorubicinolu) nebyly ovlivněny přítomností trastuzumabu (8 mg/kg nebo 4 mg/kg intravenózně v úvodní dávce, následně 6 mg/kg každé 3 týdny nebo 2 mg/kg týdně intravenózně).

Trastuzumab nicméně může zvyšovat celkovou expozici jednoho z metabolitů doxorubicinu (7-deoxy-13-dihydro-doxorubicinon). Biologická aktivita 7-deoxy-13-dihydro-doxorubicinonu a klinický význam tohoto zvýšení byly nejasné.

Údaje z jednoramenné studie JP16003 s přípravkem Herceptin (úvodní dávka 4 mg/kg intravenózně a dále 2 mg/kg týdně intravenózně) a docetaxelem (60 mg/m² intravenózně) u japonských žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu naznačily, že souběžné podávání přípravku Herceptin nemělo žádný vliv na farmakokinetiku docetaxelu při jednorázovém podání. Podstudie JP19959 studie BO18255 (ToGA) byla provedena u japonských mužů a žen s pokročilým adenokarcinomem žaludku za účelem zhodnocení farmakokinetiky kapecitabinu a cisplatinu při použití s přípravkem Herceptin nebo bez přípravku Herceptin. Výsledky této podstudie naznačily, že expozice biologicky aktivních metabolitů kapecitabinu (např. 5-FU) nebyla ovlivněna souběžně podávanou cisplatinou nebo souběžně podávanou cisplatinou plus přípravek Herceptin. Kapecitabin samotný však při kombinaci s přípravkem Herceptin vykazoval vyšší koncentrace a delší poločas. Údaje rovněž naznačily, že farmakokinetika cisplatinu nebyla ovlivněna souběžně podávaným kapecitabinem nebo souběžně podávaným kapecitabinem plus přípravek Herceptin.

Farmakokinetické údaje ze studie H4613g/GO01305 u pacientů s metastazujícím nebo lokálně pokročilým neoperovatelným HER2-pozitivním karcinomem naznačily, že trastuzumab neměl žádný vliv na farmakokinetiku karboplatiny.

Vliv cytostatik na farmakokinetiku trastuzumabu

Porovnáním simulovaných koncentrací trastuzumabu v séru při léčbě samotným přípravkem Herceptin (úvodní dávka 4 mg/kg a dále 2 mg/kg týdně intravenózně) a pozorovaných koncentrací v séru japonských žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu (studie JP16003) nebyly nalezeny důkazy o farmakokinetickém vlivu souběžného podání docetaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu.

Porovnání farmakokinetických výsledků ze dvou studií fáze II (BO15935 a M77004) a jedné studie fáze III (HO648g), ve kterých byly pacientky léčeny souběžně přípravkem Herceptin a paklitaxelem, a ze dvou studií fáze II, v nichž byl přípravek Herceptin podáván samostatně (WO16229 a MO16982) provedených u žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu, ukazuje, že individuální a průměrné koncentrace trastuzumabu v ustáleném stavu se lišily v rámci jednotlivých studií a mezi studiemi, avšak nebyl pozorován jasný vliv souběžně podávaného paklitaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu. Porovnání farmakokinetických údajů trastuzumabu ze studie M77004, ve které byly ženy s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu léčeny souběžně přípravkem Herceptin, paklitaxelem a doxorubicinem, s farmakokinetickými údaji trastuzumabu ze studií, ve kterých byl přípravek Herceptin podáván samostatně (H0649g) nebo v kombinaci s antracyklinem plus cyklofosfamidem nebo paklitaxelem (studie H0648g), naznačily, že doxorubicin a paklitaxel nemají žádný vliv na farmakokinetiku trastuzumabu.

Farmakokinetické údaje ze studie H4613g/GO01305 naznačily, že karboplatina neměla žádný vliv na farmakokinetiku trastuzumabu.

Nezdá se, že by souběžné podávání anastrozolu ovlivňovalo farmakokinetiku trastuzumabu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby během léčby přípravkem Herceptin a 7 měsíců po jejím ukončení používaly účinnou antikoncepci (viz bod 5.2).

Těhotenství

Reprodukční studie byly prováděny u samic makaka jávského, kterým byly podávány dávky až 25x vyšší než týdenní udržovací dávka přípravku Herceptin pro intravenózní podání 2 mg/kg u lidí, a tyto studie neprokázaly žádné ovlivnění fertility nebo poškození plodu. Byl pozorován placentární přestup trastuzumabu v průběhu časného (20. – 50. den gestace) a pozdního (120. – 150. den gestace) období fetálního vývoje. Není známo, zda může Herceptin ovlivnit reprodukční kapacitu. Vzhledem k tomu, že z reprodukčních studií na zvířatech nelze přesně předvídat odpověď u lidí, neměl by být Herceptin podáván v době těhotenství, pokud potenciální prospěšnost léčby pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod.

Po uvedení přípravku na trh byly u těhotných žen používajících Herceptin zaznamenány případy výskytu poruchy fetálního růstu a/nebo funkcí ledvin ve spojení s oligohydramnionem, v některých případech provázené s životem neslučitelnou hypoplasíí plic plodu. Ženy, které otěhotní, mají být informovány o možném poškození plodu. Pokud je přípravkem Herceptin léčena těhotná žena nebo pokud pacientka otěhotní v průběhu léčby přípravkem Herceptin nebo v následujících 7 měsících po poslední dávce přípravku Herceptin, měla by být pečlivě sledována multidisciplinárním týmem.

Kojení

Studie prováděné u samic makaka jávského, kterým byly podávány dávky až 25x vyšší než týdenní udržovací dávka přípravku Herceptin pro intravenózní podání 2 mg/kg u lidí od 120. do 150. dne těhotenství, prokázaly, že trastuzumab je po porodu vylučován do mléka. Expozice trastuzumabu in utero a přítomnost trastuzumabu v séru opičích mláďat nebyly spojeny s žádnými nežádoucími účinky na jejich růst nebo vývoj od narození do 1 měsíce věku. Není známo, zda se trastuzumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že lidský IgG je vylučován do mateřského mléka a

potenciál pro poškození kojence není znám, ženy v průběhu léčby a ještě 7 měsíců po poslední dávce nemají kojít.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Herceptin má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8). Během léčby přípravkem Herceptin se může vyskytnout závrať a spavost (viz bod 4.8). Pacientům s příznaky spojenými s podáváním přípravku (viz bod 4.4) má být doporučeno, aby neřídili motorová vozidla a neobsluhovali stroje, dokud příznaky nevyjmizí.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

K nejzávažnějším a/nebo nejčastějším dosud hlášeným nežádoucím účinkům při podání přípravku Herceptin (intravenózní a subkutánní podání) patří kardiální dysfunkce, reakce související s podáním, hematologická toxicita (zejména neutropenie), infekce a plicní nežádoucí účinky.

Profil bezpečnosti přípravku Herceptin pro subkutánní podání (hodnocený u 298 pacientek léčených přípravkem pro intravenózní podání a u 297 pacientek léčených přípravkem pro subkutánní podání) v klíčové studii u časného karcinomu prsu byl podobný jako známý profil bezpečnosti přípravku pro intravenózní podání.

Vážné nežádoucí příhody (definované dle „Společných terminologických kritérií pro nežádoucí příhody Národního institutu pro zhoubné nádory [NCI CTCAE, stupeň >3], verze 3.0) byly rovnoměrně rozvrženy do obou ramen s přípravkem Herceptin (52,3 % u přípravku pro intravenózní podání a 53,5 % u přípravku pro subkutánní).

Některé nežádoucí příhody byly u přípravku pro subkutánní podání hlášeny častěji:

- Závažné nežádoucí příhody (z nichž většina byla identifikována na základě nové nebo prodloužení stávající hospitalizace): 14,1 % u přípravku pro intravenózní podání versus 21,5 % u přípravku pro subkutánní podání. Rozdíl četnosti závažných nežádoucích příhod mezi oběma přípravky byl dán především výskytem infekce s neutropenií nebo bez neutropenie (4,4 % versus 8,1 %) a kardiálními příhodami (0,7 % versus 1,7 %).
- Pooperační infekce v ráně (závažné a/nebo vážné): 1,7 % u přípravku pro intravenózní podání versus 3,0 % u přípravku pro subkutánní podání.
- Reakce související s podáním: 37,2 % u přípravku pro intravenózní podání versus 47,8 % u přípravku pro subkutánní podání v průběhu léčebné fáze.
- Hypertenze 4,7 % u přípravku pro intravenózní podání versus 9,8 % u přípravku pro subkutánní podání.

Shrnutí nežádoucích účinků u přípravku pro intravenózní podání do tabulky

V tomto bodě byly použity následující kategorie frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$), velmi vzácné ($<1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny jsou nežádoucí účinky seřazeny dle klesající závažnosti.

V níže uvedené tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly hlášeny při použití přípravku Herceptin pro intravenózní podání samotného nebo v kombinaci s chemoterapií v klíčových klinických studiích a v rámci postmarketingového sledování.

Všechny uvedené termíny jsou zařazeny dle nejvyššího výskytu v klíčových klinických studiích. Termíny hlášené po uvedení přípravku na trh jsou také zahrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené při použití přípravku Herceptin pro intravenózní podání v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií v klíčových klinických studiích (n = 8386) a v rámci postmarketingového sledování

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce	Velmi časté
	Nazofaryngitida	Velmi časté
	Neutropenická sepse	Časté
	Cystitida	Časté
	Chřipka	Časté
	Sinusitida	Časté
	Kožní infekce	Časté
	Rýma	Časté
	Infekce horních dýchacích cest	Časté
	Infekce močových cest	Časté
	Faryngitida	Časté
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Progrese maligní neoplazie	Není známo
	Progrese neoplazie	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie	Velmi časté
	Anémie	Velmi časté
	Neutropenie	Velmi časté
	Pokles počtu bílých krvinek/leukopenie	Velmi časté
	Trombocytopenie	Velmi časté
	Hypoprotrombinémie	Není známo
	Imunitní trombocytopenie	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Časté
	+Anafylaktická reakce	Vzácné
	+Anafylaktický šok	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení/úbytek tělesné hmotnosti	Velmi časté
	Anorexie	Velmi časté
	Syndrom nádorového rozpadu	Není známo
	Hyperkalémie	Není známo
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Velmi časté
	Úzkost	Časté
	Deprese	Časté
Poruchy nervového systému	¹ Třes	Velmi časté
	Závrať	Velmi časté
	Bolest hlavy	Velmi časté
	Parestézie	Velmi časté
	Poruchy vnímání chuti	Velmi časté
	Periferní neuropatie	Časté
	Hypertonie	Časté
	Spavost	Časté
Poruchy oka	Konjunktivitida	Velmi časté
	Zvýšené slzení	Velmi časté
	Suchost oka	Časté
	Otok papily	Není známo
	Krvácení do sítnice	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Hluchota	Méně časté

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Srdeční poruchy	¹ Pokles krevního tlaku	Velmi časté
	¹ Vzestup krevního tlaku	Velmi časté
	¹ Nepravidelný srdeční rytmus	Velmi časté
	¹ Srdeční flutter	Velmi časté
	Pokles ejekční frakce*	Velmi časté
	+Srdeční selhání (městnavé)	Časté
	+ ¹ Supraventrikulární tachyarytmie	Časté
	Kardiomyopatie	Časté
	¹ Palpitace	Časté
	Perikardiální výpotek	Méně časté
	Kardiogenní šok	Není známo
	Galop (cválavý rytmus)	Není známo
Cévní poruchy	Návaly horka	Velmi časté
	+ ¹ Hypotenze	Časté
	Vazodilatace	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	+*Dušnost	Velmi časté
	Kašel	Velmi časté
	Epistaxe	Velmi časté
	Rinorea	Velmi časté
	+Pneumonie	Časté
	Astma	Časté
	Poruchy plic	Časté
	+Pleurální výpotek	Časté
	+ ¹ Sípání	Méně časté
	Pneumonitida	Méně časté
	+Plicní fibróza	Není známo
	+Dechová tíseň	Není známo
	+Dechové selhávání	Není známo
	+Infiltrace plic	Není známo
	+Akutní otok plic	Není známo
	+Syndrom akutní dechové tísně	Není známo
	+Bronchospasmus	Není známo
	+Hypoxie	Není známo
	+Pokles saturace kyslíku	Není známo
	Otok hrtanu	Není známo
	Ortopnoe	Není známo
Otok plic	Není známo	
Intersticiální plicní nemoc	Není známo	
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté
	Zvracení	Velmi časté
	Nauzea	Velmi časté
	¹ Zduření rtů	Velmi časté
	Bolest břicha	Velmi časté
	Dyspepsie	Velmi časté
	Zácpa	Velmi časté
	Stomatitida	Velmi časté
	Hemeroidy	Časté
	Sucho v ústech	Časté
	Poruchy jater a žlučových cest	Hepatocelulární poškození
Zánět jater		Časté
Citlivost jater		Časté
Žloutenka		Vzácné

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Zarudnutí	Velmi časté
	Vyrážka	Velmi časté
	¹ Otok obličeje	Velmi časté
	Alopecie	Velmi časté
	Poruchy nehtů	Velmi časté
	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie	Velmi časté
	Akné	Časté
	Suchá kůže	Časté
	Ekchymóza	Časté
	Hyperhydróza	Časté
	Makulopapulózní vyrážka	Časté
	Svědění	Časté
	Lámání nehtů	Časté
	Dermatitida	Časté
	Kopřivka	Méně časté
Angioedém	Není známo	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest kloubů	Velmi časté
	¹ Ztuhlost svalů	Velmi časté
	Bolest svalů	Velmi časté
	Artritida	Časté
	Bolest zad	Časté
	Bolest kostí	Časté
	Svalové křeče	Časté
	Bolest krku	Časté
	Bolest v končetině	Časté
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha ledvin	Časté
	Membranózní glomerulonefritida	Není známo
	Glomerulonefropatie	Není známo
	Selhávání ledvin	Není známo
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím	Oligohydramnion	Není známo
	Hypoplazie ledviny	Není známo
	Hypoplazie plic	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Zánět prsu/mastitida	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Velmi časté
	Bolest na hrudi	Velmi časté
	Třesavka	Velmi časté
	Únava	Velmi časté
	Příznaky podobné chřipce	Velmi časté
	Reakce související s infuzí	Velmi časté
	Bolest	Velmi časté
	Horečka	Velmi časté
	Zánět sliznic	Velmi časté
	Periferní otoky	Velmi časté
	Malátnost	Časté
Otok	Časté	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pohmožděnina	Časté

+ Označení nežádoucích účinků, které byly hlášeny v souvislosti s úmrtím.

1 Označení nežádoucích účinků, které jsou hlášeny zpravidla v souvislosti s reakcí na podání. Specifická incidence těchto účinků vyjádřená v procentech není známa.

* Pozorováno při kombinované léčbě následně po antracyklinech a kombinaci s taxany.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kardiální dysfunkce

Městnavé srdeční selhávání (stupně II – IV dle klasifikace NYHA) je častým nežádoucím účinkem při léčbě přípravkem Herceptin. V některých případech končilo úmrtím pacienta. U pacientů léčených přípravkem Herceptin byly pozorovány známky a příznaky kardiální dysfunkce, jako jsou dušnost, ortopnoe, zvýšené kašláni, plicní otok, S3 gallop nebo snížení ejekční frakce levé komory (viz bod 4.4).

Ve 3 klíčových klinických studiích s adjuvantní léčbou přípravkem Herceptin pro intravenózní podání u časného karcinomu prsu, podávaným v kombinaci s chemoterapií byla incidence kardiální dysfunkce stupně 3/4 (konkrétně symptomatického městnavého srdečního selhávání) podobná u pacientů, kteří dostávali samotnou chemoterapii (tedy nedostali Herceptin) a u pacientů, kterým byl Herceptin podán sekvenčně po taxanech (0,3-0,4 %). Četnost byla nejvyšší u pacientů, kterým byl Herceptin podáván souběžně s taxany (2,0 %). Zkušenosti se souběžným podáváním Herceptinu a režimu s nízkou dávkou antracyklinu v neoadjuvantní léčbě jsou omezené (viz bod 4.4).

Pokud byl přípravek Herceptin podán po dokončení adjuvantní chemoterapie, bylo městnavé srdeční selhávání stupně III-IV dle klasifikace NYHA pozorováno u 0,6 % pacientů v rameni s léčbou trvajícím 1 rok při střední době sledování 12 měsíců. Ve studii BO16348, po střední době sledování 8 let, byla incidence závažného městnavého srdečního selhávání (stupně III-IV dle klasifikace NYHA) v rameni s jedním rokem léčby přípravkem Herceptin 0,8 % a četnost mírné symptomatické a asymptomatické dysfunkce levé komory 4,6 %.

Reverzibilita závažného městnavého srdečního selhávání (definovaná jako hodnota ejekční frakce levé komory ≥ 50 % při nejméně dvou po sobě jdoucích vyšetřeních po příhodě) byla zřetelná u 71,4 % pacientů léčených přípravkem Herceptin. Reverzibilita mírné symptomatické a asymptomatické dysfunkce levé komory byla prokázána u 79,5 % pacientů. Přibližně 17 % příhod spojených s kardiální dysfunkcí se projevilo po dokončení léčby přípravkem Herceptin.

V klíčových studiích s přípravkem Herceptin pro intravenózní podání u metastazujícího onemocnění se incidence kardiální dysfunkce pohybovala mezi 9 % a 12 % při kombinaci s paklitaxelem ve srovnání s 1 % až 4 % při léčbě samotným paklitaxelem. Při monoterapii byla četnost výskytu 6 % až 9 %. Nejvyšší četnost kardiálních dysfunkcí byla pozorována při souběžné léčbě přípravkem Herceptin podávaným souběžně s antracyklinem/cyklofosfamidem (27 %) a byla významně vyšší než při léčbě samotným antracyklinem/cyklofosfamidem (7 % až 10 %). V následné studii s prospektivním sledováním srdečních funkcí byla incidence symptomatického městnavého srdečního selhávání 2,2 % u pacientů léčených přípravkem Herceptin a docetaxelem v porovnání s 0 % u pacientů léčených samotným docetaxelem. U většiny pacientů (79 %), u nichž v těchto studiích vznikla kardiální dysfunkce, došlo ke zlepšení po standardní léčbě městnavého srdečního selhávání.

Reakce související s podáním/hypersenzitivita

Ve studiích s přípravkem Herceptin byly pozorovány reakce související s podáním / hypersenzitivní reakce, jako jsou třesavka a/nebo horečka, dušnost, hypotenze, sípání, bronchospasmus, tachykardie, snížená saturace kyslíku, dechová nedostatečnost, vyrážka, nauzea, zvracení a bolest hlavy (viz bod 4.4). Četnost těchto reakcí byla ve všech stupních mezi studii různá v závislosti na indikaci, způsobu sběru dat a na tom, zda byl trastuzumab podáván souběžně s chemoterapií nebo samostatně.

V ojedinělých případech byla pozorována anafylaktoidní reakce.

Hematologická toxicita

Febrilní neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie a neutropenie se vyskytly velmi často. Frekvence výskytu hypoprotrombinémie není známa. Riziko neutropenie může být lehce zvýšeno, pokud je trastuzumab podáván souběžně s docetaxelem po předchozí léčbě antracykliny.

Plicní příhody

Těžké plicní nežádoucí reakce se vyskytují v souvislosti s použitím přípravku Herceptin a byly spojeny s případy úmrtí pacienta. Patří k nim, mimo jiné, plicní infiltrát, syndrom akutní dechové tísně, pneumonie, pneumonitida, pohrudniční výpotek, dechová tíseň, akutní otok plic a dechová nedostatečnost (viz bod 4.4).

Popis vybraných nežádoucích účinků při subkutánním podání

Reakce související s podáním

V klíčové studii byla četnost reakcí všech stupňů souvisejících s podáním 37,2 % u přípravku Herceptin pro intravenózní podání a 47,8 % u přípravku Herceptin pro subkutánní podání; vážné příhody stupně 3 byly v průběhu léčebné fáze hlášeny u 2,0 respektive u 1,7 % pacientů; nebyly pozorovány příhody stupně 4 nebo 5.

Všechny tyto závažné reakce na podání přípravku Herceptin pro subkutánní podání se projevily při souběžném podávání chemoterapie. Nejčastějším vážným nežádoucím účinkem byla precitlivělost na lék.

Systémové reakce zahrnovaly hypersenzitivitu, hypotenzi, tachykardii, kašel a dušnost. Lokální reakce zahrnovaly zarudnutí, svědění, otok, vyrážku a bolest v místě injekce.

Infekce

Četnost závažných infekcí (stupeň ≥ 3 dle NCI CTCAE) byla 5,0 % u přípravku Herceptin pro intravenózní podání versus 7,1 % u přípravku Herceptin pro subkutánní podání.

Četnost závažných infekcí (z nichž většina byla identifikována vzhledem k nové hospitalizaci nebo prodloužení stávající hospitalizace) byla 4,4 % v rameni s přípravkem Herceptin pro intravenózní podání a 8,1 % v rameni s přípravkem Herceptin pro subkutánní podání. Rozdíl mezi oběma způsoby podání byl pozorován zejména v adjuvantní fázi léčby (monoterapie) a souvisel zejména s pooperační infekcí v ráně, ale též s řadou dalších infekcí, například infekcí dýchacího traktu, akutní pyelonitidou a sepsí. Při příhodách došlo k úpravě během průměrně 13 dní u přípravku Herceptin pro intravenózní podání a průměrně 17 dní u přípravku Herceptin pro subkutánní podání.

Příhody hypersenzitivity

V klíčové studii BO2227 byla hypersenzitivita jakéhokoli stupně hlášena u více než dvojnásobného počtu pacientů u přípravku Herceptin pro subkutánní podání (4,7 % u přípravku pro intravenózní podání versus 9,8 % u přípravku pro subkutánní podání), s vyšší proporcí pacientů s vážnou příhodou (stupeň ≥ 3 dle NCICTCAE), <1 % u přípravku pro intravenózní podání versus 2,0 % u přípravku pro subkutánní podání. Všichni pacienti, u kterých byla hlášena těžká hypertenze, měli – s výjimkou jednoho pacienta – anamnézu hypertenze již před vstupem do studie. Některé vážné reakce se projevily v den podání injekce.

Imunogenita

V neoadjuvantní a adjuvantní studii (BO2227) při mediánu doby sledování delším než 70 měsíců vznikly protilátky proti trastuzumabu u 10,1 % (30/296) pacientů léčených přípravkem Herceptin pro intravenózní podání a u 15,9 % (47/295) pacientů, kterým byl podán přípravek Herceptin pro subkutánní podání v injekční lahvičce. Po zahájení léčby byly zjištěny neutralizující protilátky proti trastuzumabu ve vzorcích u 2 ze 30 pacientů v rameni s přípravkem Herceptin pro intravenózní podání a u 3 ze 47 pacientů v rameni s přípravkem Herceptin pro subkutánní podání. Protilátky proti pomocné látce vorhialuronidasu alfa (rHuPH20) vznikly u 21,0 % pacientů léčených přípravkem Herceptin pro subkutánní podání.

Klinický význam těchto protilátek není znám. Přítomnost protilátek proti trastuzumabu neměla žádný vliv na farmakokinetiku, účinnost (hodnoceno dle úplné patologické odpovědi [pCR], dobu přežití bez události [EFS]) a bezpečnost stanovenou výskytem nežádoucích účinků spojených s podáním přípravků Herceptin pro intravenózní podání a Herceptin pro subkutánní podání.

Podrobnosti o opatřeních k minimalizaci rizik, která odpovídají EU Plánu řízení rizik, jsou uvedeny v bodě 4.4.

Přechod z podávání přípravku Herceptin intravenózně na podávání přípravku Herceptin pro subkutánní podání a naopak

Studie MO22982 hodnotila přechod z podávání přípravku Herceptin intravenózně na podávání přípravku Herceptin pro subkutánní podání, primárním cílem bylo zhodnocení, zda pacienti dávají přednost buď intravenózní nebo subkutánní formě podávání trastuzumabu. V této studii byly hodnoceny dvě kohorty (jedna používala roztok pro subkutánní podání v injekční lahvičce a jedna roztok pro subkutánní podání v aplikačním systému) se dvěma rameny a překřížením, v nichž bylo 488 pacientů randomizováno ku léčbě jednou ze dvou různých sekvencí léčby přípravkem Herceptin v třítydenním režimu (i.v. [cyklus 1 až 4] → s.c. [cyklus 5 až 8] nebo režimu s.c. [cyklus 1 až 4] → i.v. [cyklus 5 až 8]). Pacienti buď dosud nebyli léčeni i.v. přípravkem Herceptin (20,3 %) nebo již i.v. přípravkem Herceptin léčeni byli (79,7 %). Při sekvenci i.v. → s.c. (kohorty s s.c. injekční lahvičkou a s s.c. aplikačním systémem sloučeny) byly popsány četnosti nežádoucích účinků (všech stupňů) před změnou (cyklus 1 až 4) 53,8 % versus 56,4 % po změně (cyklus 5 až 8); při sekvenci s.c. → i.v. (kohorty s s.c. injekční lahvičkou a s s.c. aplikačním systémem sloučeny) byly popsány četnosti nežádoucích účinků (všech stupňů) před změnou 65,4 % versus 48,7 % po změně. Četnost závažných nežádoucích účinků, nežádoucích účinků stupně 3 a nežádoucích účinků vedoucích k ukončení léčby před změnou (cyklus 1 až 4) byla nízká (<5 %) a byla podobná jako četnost po změně (cyklus 5 až 8). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně 4 nebo 5.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Byly podány jednotlivé dávky až 960 mg přípravku Herceptin pro subkutánní podání a nebyly hlášeny nežádoucí účinky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01XC03

Přípravek Herceptin pro subkutánní podání obsahuje rekombinantní lidskou hyaluronidázu (rHuPH20), což je enzym používaný k vyšší disperzi a absorpci souběžně podaného léku při subkutánním podání.

Trastuzumab je rekombinantní humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka proti receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2). Zvýšená exprese HER2 je pozorována u 20 – 30 % primárních karcinomů prsu. Studie naznačují, že pacienti s nádory prsu se zvýšenou expresí HER2 mají kratší dobu přežívání bez známek choroby ve srovnání s pacienty, jejichž nádory nemají zvýšenou expresi HER2. Extracelulární doména receptoru (ECD, p105) může být uvolněna do krevního oběhu a měřena ve vzorcích séra.

Mechanismus účinku

Trastuzumab se s vysokou afinitou a specificky váže na subdoménu IV, což je juxtamembránová oblast extracelulární domény HER2. Vazba trastuzumabu na HER2 vede k inhibici na ligandu nezávislé signalizace HER2 a brání proteolytickému odštěpení extracelulární domény HER2, což je aktivační mechanismus HER2. Důsledkem je, jak bylo prokázáno ve zkouškách *in vitro* i ve studiích na zvířatech, že trastuzumab inhibuje proliferaci lidských nádorových buněk, které ve zvýšené míře exprimují HER2. Navíc je trastuzumab silný mediátor na protilátce závislé buňkami zprostředkované cytotoxicity (ADCC). *In vitro* byla trastuzumabem zprostředkovaná ADCC pozorována především na nádorových buňkách se zvýšenou expresí HER2 ve srovnání s nádorovými buňkami bez zvýšené exprese HER2.

Detekce zvýšené exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2

Detekce zvýšené exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 u karcinomu prsu

Herceptin má být používán pouze u pacientů, jejichž tumory mají prokázanou zvýšenou expresi HER2 nebo amplifikaci genu HER2, pokud byly stanoveny přesnou a ověřenou metodou. Zvýšená exprese HER2 má být určena imunohistochemickým vyšetřením (IHC) fixovaných nádorových bloků (viz bod 4.4). Amplifikace genu HER2 může být zjištěna za pomoci fluorescenční hybridizace *in situ* (FISH) nebo luminiscenční hybridizací *in situ* (CISH) při použití fixovaných bločků nádorové tkáně. Léčba je vhodná u pacientů, u kterých se prokáže silně zvýšená exprese HER2 vyjádřená imunohistochemicky jako skóre 3+ nebo pozitivními výsledky metod FISH nebo CISH.

Aby byla zajištěna přesnost a reprodukovatelnost výsledků, musí být testování prováděno ve specializované laboratoři při zajištění validace testovacích postupů.

Doporučený systém skórování k posouzení imunohistochemické charakteristiky barvení je uveden v tabulce 2:

Tabulka 2: Doporučený systém skórování k posouzení IHC barvení

Skóre	Charakteristika barvení	Posouzení zvýšené exprese HER2
0	Žádné barvení nebo membránové barvení u < 10 % nádorových buněk	Negativní
1+	Slabé/stěží rozeznatelné membránové barvení u > 10 % nádorových buněk. Buňky jsou obarvené jen na části své membrány.	Negativní
2+	Slabé až středně silné barvení na celé membráně u > 10 % nádorových buněk.	Nejednoznačný nález
3+	Silné barvení na celé membráně u > 10 % nádorových buněk	Pozitivní

Stanovení metodou FISH je většinou považováno za pozitivní, pokud poměr počtu kopií genu HER2 v jedné nádorové buňce k počtu kopií chromozomu 17 je větší nebo roven 2 nebo pokud jsou nalezeny více než 4 kopie genu HER2 v jedné transformované buňce v případě, že chromozom 17 není použit jako kontrola stanovení.

Stanovení metodou CISH je většinou považováno za pozitivní, pokud je zjištěno více než 5 kopií genu HER2 v buněčném jádře u více než 50 % nádorových buněk.

Kompletní informace o provádění metod stanovení HER2 positivity a interpretaci jejich výsledků najdete v příbalových informacích validovaných FISH a CISH metod. Uplatnit se mohou rovněž oficiální doporučení k testování HER2.

Pokud bude pro stanovení genové exprese nebo proteinu HER2 použita jakákoliv jiná metoda, je třeba, aby analýza byla provedena pouze laboratoří, která poskytuje dostatečné záruky kvality vyšetření.

Tyto metody musí být dostatečně správné a přesné jak pro samotné stanovení nadměrné exprese HER2, tak pro zřetelné rozlišení střední (ve shodě s 2+) a silné (ve shodě s 3+) nadměrné exprese HER2.

Klinická účinnost a bezpečnost

Metastazující karcinom prsu

Přípravek pro intravenózní podání

V klinických studiích byl použit přípravek Herceptin v monoterapii u pacientek s metastazujícím karcinomem prsu, které měly nádor s nadměrnou expresí HER2 a u kterých selhal jeden nebo více režimů chemoterapie při léčbě metastazujícího onemocnění (přípravek Herceptin samotný).

Přípravek Herceptin byl použit rovněž v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem k léčbě pacientek, které dosud nebyly léčeny chemoterapií pro metastazující onemocnění. Pacientky, které byly dříve léčeny režimem chemoterapie s antracyklinem v adjuvantním podání byly léčeny paklitaxelem (175 mg/m² ve tříhodinové infuzi) s přípravkem Herceptin nebo bez přípravku Herceptin. V klíčové studii s docetaxelem (100 mg/m² v hodinové infuzi) s přípravkem Herceptin nebo bez přípravku Herceptin 60 % pacientek dříve podstoupilo adjuvantní chemoterapii s antracyklinem. Pacientky byly léčeny přípravkem Herceptin do progrese onemocnění.

Účinnost přípravku Herceptin v kombinaci s paklitaxelem u pacientek, které dříve nepodstoupily adjuvantní chemoterapii s antracyklinem, nebyla hodnocena. Kombinace přípravku Herceptin s docetaxelem však byla účinná bez ohledu na to, zda byly předtím jako adjuvantní léčba podány antracykliny, či nikoli.

Kritériem pro zařazení pacientek do klíčových studií s přípravkem Herceptin v monoterapii nebo s Herceptinem plus paklitaxelem byla zvýšená exprese HER2, která byla zjištěna pomocí imunohistochemického barvení k detekci HER2 ve fixovaném materiálu z nádoru prsu za použití myších monoklonálních protilátek CB11 a 4D5. Tkáň byla fixována formalinem nebo Boinovým fixativem. Tyto testy pro klinickou studii byly provedeny v centrální laboratoři a k jejich hodnocení byla použita stupnice 0 až 3+. Pacientky s barvením klasifikovaným jako 2+ nebo 3+ byly zařazeny do studie, při barvení 0 nebo 1+ byly vyřazeny. Více než 70 % zařazených pacientek vykazovalo nadměrnou expresi 3+. Data naznačují, že léčebný benefit byl větší u pacientek s vyšší úrovní nadměrné exprese HER2 (3+).

Hlavní metodou stanovení HER2-pozitivity v klíčové studii s docetaxelem a s přípravkem Herceptin nebo bez přípravku Herceptin byla imunohistochemie. U menšiny pacientek byl proveden test za použití fluorescenční *in-situ* hybridizace (FISH). V této studii mělo 87 % zařazených pacientek onemocnění IHC3+ a 95 % pacientek zařazených do studie mělo onemocnění IHC3+ a/nebo FISH-pozitivní.

Týdenní dávkování při metastazujícím karcinomu prsu

Výsledky účinnosti léčby při monoterapii a při kombinované terapii jsou shrnuty v tabulce 3:

Tabulka 3: Výsledky účinnosti ve studiích s monoterapii nebo kombinovanou léčbou

Parametr	Monoterapie	Kombinovaná léčba			
	Herceptin ¹ n=172	Herceptin plus paklitaxel ² n=68	Paklitaxel ² n=77	Herceptin plus docetaxel ³ n=92	Docetaxel ³ n=94
Četnost odpovědi (95% interval spolehlivosti)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Medián doby trvání odpovědi (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	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)
Medián doby do progrese (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	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)
Medián přežití (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

"ne" označuje, že tento časový údaj nemohl být vyhodnocen nebo dosud nebyl dosažen.

1. Studie H0649g: podskupina pacientů s IHC3+
2. Studie H0648g: podskupina pacientů s IHC3+
3. Studie M77001: Celková analýza (skupina "intent-to-treat" = všichni léčeni pacienti), výsledky po 24 měsících

Léčba kombinací přípravku Herceptin plus anastrozol

Přípravek Herceptin v kombinaci s anastrozolem byly studovány pro použití v první linii léčby postmenopauzálních pacientek s metastazujícím karcinomem prsu s nadměrnou expresí HER2 a pozitivitou hormonálních receptorů (t. j. estrogenního receptoru [ER] a/nebo progesteronového receptoru [PR]). Doba přežití bez progrese byla v rameni s Herceptinem plus anastrozolem zdvojnásobena ve srovnání s anastrozolem (4,8 měsíce versus 2,4 měsíce). Z ostatních parametrů bylo zlepšení v rameni kombinované léčby dosaženo u četnosti odpovědi (16,5 % versus 6,7 %), četnosti klinické prospěšnosti (42,7 % versus 27,9 %), doby do progrese (4,8 měsíce versus 2,4 měsíce). Nebyl zaznamenán rozdíl mezi oběma rameny pro dobu do dosažení odpovědi a dobu trvání odpovědi. Střední doba celkového přežití byla u pacientek v rameni kombinované léčby o 4,6 měsíce delší. Tento rozdíl nebyl statisticky významný, v rameni se samotným anastrozolem však více než polovina pacientek po progresi onemocnění přešla na léčbu režimem obsahujícím přípravek Herceptin.

Třítýdenní dávkování při metastazujícím karcinomu prsu

V tabulce 4 jsou shrnuté výsledky získané z nekomparativních studií s monoterapií a kombinovanou léčbou:

Tabulka 4: Výsledky účinnosti v nesrovnávacích studiích monoterapie a kombinované léčby

Parametr	Monoterapie		Kombinovaná léčba	
	Herceptin ¹ n=105	Herceptin ² n=72	Herceptin a paklitaxel ³ n=32	Herceptin a docetaxel ⁴ n=110
Četnost odpovědi (95% interval spolehlivosti)	24 % (15 – 35)	27 % (14 – 43)	59 % (41 – 76)	73 % (63 – 81)
Medián trvání odpovědi (měsíce) (rozpětí)	10,1 (2,8 – 35,6)	7,9 (2,1 – 18,8)	10,5 (1,8 – 21)	13,4 (2,1 – 55,1)
Medián doby do progrese (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	3,4 (2,8 – 4,1)	7,7 (4,2 – 8,3)	12,2 (6,2 – ne)	13,6 (11 – 16)
Medián přežití (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	ne	ne	ne	47,3 (32 – ne)

"ne" označuje, že tento časový údaj nemohl být vyhodnocen nebo dosud nebyl dosažen.

1. Studie WO16229: úvodní dávka 8 mg/kg tělesné hmotnosti, následovaná dávkou 6 mg/kg tělesné hmotnosti v 3týdenních intervalech
2. Studie MO16982: úvodní dávka 6 mg/kg tělesné hmotnosti týdně x 3, následovaná dávkou 6 mg/kg tělesné hmotnosti v 3týdenních intervalech
3. Studie BO15935
4. Studie MO16419

Místa progrese onemocnění

U pacientek léčených kombinací přípravku Herceptin plus paklitaxel byla významně snížena frekvence progresí v játrech ve srovnání se samotným paklitaxelem (21,8 % versus 45,7 %; $p=0,004$). Více pacientek léčených přípravkem Herceptin a paklitaxelem mělo progresi v centrálním nervovém systému než při léčbě samotným paklitaxelem (12,6 % versus 6,5 %; $p=0,377$).

Časný karcinom prsu (adjuvantní léčba)

Přípravek pro intravenózní podání

Časný karcinom prsu je definován jako nemetastazující primární invazivní karcinom prsu.

Adjuvantní léčba přípravkem Herceptin byla hodnocena ve 4 velkých multicentrických randomizovaných klinických studiích:

- Cílem studie BO16348 bylo porovnání ročního a dvouletého podávání přípravku Herceptin v třítydenních cyklech oproti observaci u pacientů s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu po chirurgickém zákroku, obvyklé chemoterapii a radioterapii (pokud byla relevantní). Bylo rovněž provedeno srovnání jednoleté léčby přípravkem Herceptin a dvouleté léčby přípravkem Herceptin. Pacienti zařazení do skupiny léčené přípravkem Herceptin dostávali úvodní nasycovací dávku 8 mg/kg a následně 6 mg/kg jedenkrát za tři týdny po dobu jednoho roku nebo dvou let.

- Cílem studií NSABP B-31 a NCCTG N9831, které byly vyhodnoceny ve společné analýze, bylo zhodnocení klinického významu kombinace přípravku Herceptin a paklitaxelu po chemoterapii režimem obsahujícím doxorubicin a cyklofosfamid (AC). Ve studii NCCTG N9831 bylo kromě toho hodnoceno sekvenční podání přípravku Herceptin po chemoterapii režimem obsahujícím doxorubicin a cyklofosfamid, následně paklitaxel (AC→P) u pacientů s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu po chirurgickém zákroku.
- Cílem studie BCIRG 006 bylo zhodnocení přípravku Herceptin buď v kombinaci s docetaxelem po předchozí chemoterapii AC nebo v kombinaci s docetaxelem a karboplatinou u pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu po chirurgickém zákroku.

Ve studii BO16348 byl časný karcinom prsu definován jako operabilní primární invazivní adenokarcinom prsu s pozitivními axilárními uzlinami nebo s negativními uzlinami při velikosti nádoru nejméně 1 cm v průměru.

Ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 byl časný karcinom prsu definován jako operabilní karcinom prsu s vysokým rizikem, to je HER2 pozitivní s pozitivními axilárními uzlinami nebo HER2 pozitivní s negativními axilárními uzlinami a známkami vysokého rizika (velikost nádoru > 1 cm a ER negativní nebo velikost nádoru > 2 cm při jakémkoli stavu hormonálních receptorů).

Ve studii BCIRG 006 byl časný HER2 pozitivní karcinom prsu definován buď pozitivitou uzlin, nebo vysokým rizikem při negativních uzlinách bez postižení uzlin (pN0) a nejméně jedním z následujících faktorů: nádor větší než 2 cm, negativní estrogení a progesteronový receptor, histologický a/nebo jaderný stupeň 2-3, nebo věk < 35 let.

Výsledky účinnosti ze studie BO16348 při střední době sledování 12 měsíců* a 8 let** jsou uvedeny v tabulce 5:

Tabulka 5: Výsledky účinnosti ve studii BO16348

Parametr	Střední doba sledování 12 měsíců*		Střední doba sledování 8 let**	
	Sledování n=1693	Herceptin 1 rok n = 1693	Sledování n= 1697***	Herceptin 1 rok n = 1702***
Přežití bez nemoci				
- Počet pacientů s příhodou	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Počet pacientů bez příhody	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
p-hodnota versus sledování	< 0,0001		< 0,0001	
Poměr rizik versus sledování	0,54		0,76	
Přežití bez rekurence				
- Počet pacientů s příhodou	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Počet pacientů bez příhody	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
p-hodnota versus sledování	< 0,0001		< 0,0001	
Poměr rizik versus sledování	0,51		0,73	
Přežití bez vzdálené nemoci				
- Počet pacientů s příhodou	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Počet pacientů bez příhody	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
p-hodnota versus sledování	< 0,0001		< 0,0001	
Poměr rizik versus sledování	0,50		0,76	
Celkové přežití (úmrtí)				
- Počet pacientů s příhodou	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Počet pacientů bez příhody	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
p-hodnota versus sledování	0,24		0,0005	
Poměr rizik versus sledování	0,75		0,76	

*Společný primární cíl přežití bez nemoci při léčbě 1 rok versus při sledování dosáhl předem specifikované hranice statistické významnosti

**Konečná analýza (zahrnující „crossover“ na Herceptin u 52 % pacientů v rameni sledování)

***Neshoda v celkovém počtu zařazených pacientů vzhledem k malému počtu pacientů zařazených až po datu hodnocení při střední době sledování 12 měsíců

Při průběžné analýze porovnávající 1 rok léčby přípravkem Herceptin oproti sledování překročily parametry účinnosti předem stanovenou hranici statistické významnosti. Po střední době sledování 12 měsíců byl poměr rizik pro přežití bez nemoci 0,54 (95% interval spolehlivosti 0,44-0,67), což vyjadřuje absolutní prospěšnost léčby ve smyslu dvouletého přežití bez příznaků choroby, přičemž zjištěný rozdíl 7,6 procentních bodů (85,8 % versus 78,2 %) svědčí ve prospěch skupiny léčené přípravkem Herceptin.

Konečná analýza byla provedena při střední době sledování 8 let a ukázala, že jeden rok léčby přípravkem Herceptin vede k 24% redukci rizika ve srovnání se samotným sledováním (poměr rizik 0,76, 95% interval spolehlivosti 0,67-0,86). To se promítá do absolutního zvýšení četnosti osmiletého přežití bez nemoci o 6,4 procentních bodů ve prospěch roční léčby přípravkem Herceptin.

Tato konečná analýza neprokázala, že by prodloužení léčby přípravkem Herceptin na dva roky dále zlepšilo výsledky ve srovnání s roční léčbou [poměr rizik pro přežití bez nemoci při hodnocení všech zařazených pacientů (ITT) při léčbě 2 roky versus 1 rok = 0,99 (95% interval spolehlivosti 0,87-1,13), p-hodnota = 0,90 a poměr rizik pro celkové přežití = 0,98 (0,83-1,15), p-hodnota = 0,78]. Četnost asymptomatické kardiální dysfunkce se zvýšila při léčbě trvající 2 roky (8,1 % versus 4,6 % v rameni s roční léčbou). V rameni s dvouletou léčbou byla u vyššího počtu pacientů zaznamenána alespoň jedna nežádoucí příhoda stupně 3 nebo 4 (20,4 %) než při jednoleté léčbě (16,3 %).

Ve studiích NSABP B-31 a NCCTG N9831 byl přípravek Herceptin podáván v kombinaci s paklitaxelem následně po chemoterapii režimem AC.

Doxorubicin a cyklofosfamid byly podávány souběžně následovně:

- doxorubicin 60 mg/m² intravenózně podávaný každé 3 týdny ve 4 cyklech.
- cyklofosfamid 600 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut podávaný každé 3 týdny ve 4 cyklech.

Paklitaxel v kombinaci s přípravkem Herceptin byl podáván následovně:

- intravenózní paklitaxel – 80 mg/m² v intravenózní infuzi podávaný každý týden po 12 týdnů.

nebo

- intravenózní paklitaxel – 175 mg/m² v intravenózní infuzi podávaný každé 3 týdny ve 4 cyklech (v den 1 každého cyklu).

Výsledky účinnosti ze společné analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 v době konečné analýzy přežití bez nemoci* shrnuje tabulka 6. Střední doba sledování byla 1,8 roku u pacientů v rameni AC→P a 2,0 roky u pacientů v rameni AC→PH.

Tabulka 6: Shrnutí výsledků účinnosti ze společné analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG 9831 v čase konečné analýzy přežití bez nemoci*.

Parametr	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Poměr rizik versus rameno AC→P (95% interval spolehlivosti) Hodnota p
Přežití bez nemoci Počet pacientů s příhodou (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001
Vzdálená rekurence Počet pacientů s příhodou	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p<0,0001
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití) Počet pacientů s příhodou	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p=0,014**

A: doxorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab

* Střední doba sledování byla 1,8 roku u pacientů v rameni AC→P a 2,0 roku u pacientů v rameni AC→PH

** p-hodnota u celkového přežití nepřesáhla předem stanovenou statistickou hranici pro srovnání AC→PH versus AC→P

Při hodnocení primárního ukazatele – přežití bez nemoci – vedlo přidání přípravku Herceptin k paklitaxelu k 52 % poklesu rizika rekurence nemoci. Tento poměr rizik se promítá do absolutního benefitu tříletého přežití bez nemoci o 11,8 procentního bodu (87,2 % versus 75,4 %) ve prospěch ramene AC→PH (Herceptin).

Analýza přežití bez nemoci provedená v době aktualizovaného hodnocení bezpečnosti při střední době sledování 3,5-3,8 roku potvrdila velikost benefitu prokázaného při konečné analýze přežití bez nemoci. Navzdory tomu, že v kontrolním rameni byl podáván přípravek Herceptin („cross-over“), vedlo přidání přípravku Herceptin k paklitaxelu k 52 % snížení rizika rekurence nemoci. Přidání přípravku Herceptin k paklitaxelu vedlo rovněž k 37 % snížení rizika úmrtí.

Předem plánovaná konečná analýza celkového přežití ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 byla provedena po výskytu 707 úmrtí (střední doba sledování 8,3 roku ve skupině AC→PH). Léčba s AC→PH měla statisticky významné zlepšení výsledků celkového přežití v porovnání s AC→P (stratifikovaný poměr rizik = 0,64; 95% interval spolehlivosti [0,55; 0,74]; log-rank p-hodnoty < 0,0001). Po 8 letech byla četnost přežití stanovena na 86,9 % v rameni AC→PH a 79,4 % v rameni AC→P, celkový prospěch 7,4 % (95% interval spolehlivosti 4,9 %; 10,0 %). Konečné výsledky celkového přežití ze společné analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 jsou shrnuty níže v tabulce 7:

Tabulka 7: Konečná analýza celkového přežití ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831

Parametr	AC→P (n=2032)	AC→PH (n=2031)	p-hodnota versus AC→P	Poměr rizik versus AC→P (95% interval spolehlivosti)
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití): Počet pacientů s příhodou (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doxorubicin; C:cyklofosamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab

Při konečné analýze celkového přežití ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 byla provedena také analýza přežití bez nemoci. Aktualizované výsledky analýzy přežití bez nemoci (stratifikovaný poměr rizik = 0,61; 95% interval spolehlivosti [0,54; 0,69]) uvádějí podobný benefit přežití bez nemoci jako v konečné primární analýze přežití bez nemoci, přestože 24,8 % pacientů v rameni AC→P přešlo na léčbu s podáním přípravku Herceptin. Po 8 letech byla četnost přežití bez nemoci stanovena na 77,2 % (95% interval spolehlivosti: 75,4 %; 79,1 %) v rameni AC→PH, celkový prospěch 11,8 % v porovnání s ramenem AC→P.

Ve studii BCIRG 006 byl přípravek Herceptin podáván buď v kombinaci s docetaxelem následně po chemoterapii režimu AC (AC→DH) nebo v kombinaci s docetaxelem a karboplatinou (DKarbH).

Docetaxel byl podáván následovně:

- intravenózní docetaxel – 100 mg/m² v jednododinové intravenózní infuzi podávaný každé 3 týdny ve 4 cyklech (v den 2 prvního cyklu docetaxelu a v den 1 následných cyklů)
- nebo
- intravenózní docetaxel – 75 mg/m² v jednododinové intravenózní infuzi podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech (v den 2 prvního cyklu docetaxelu a v den 1 následných cyklů)
- po kterém následovala:
- karboplatina AUC = 6 mg/ml/min podávaná v intravenózní infuzi trvající 30-60 minut, opakované každé 3 týdny v celkem 6 cyklech

Přípravek Herceptin byl podáván týdně souběžně s chemoterapií a následně každé 3 týdny, celkem 52 týdnů.

Výsledky účinnosti ve studii BCIRG 006 shrnují tabulky 8 a 9. Střední doba sledování byla 2,9 roku v rameni AC→D a 3,0 roky v každém z ramen AC→DH a DKarbH.

Tabulka 8: Přehled dat účinnosti ve studii BCIRG 006, rameno AC→D versus AC→DH

Parametr	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Poměr rizik versus rameno AC→D (95% interval spolehlivosti) Hodnota p
Přežití bez nemoci Počet pacientů s příhodou	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001
Vzdálená rekurence Počet pacientů s příhodou	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p<0,0001
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití) Počet pacientů s příhodou	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p=0,0024

AC→D = doxorubicin plus cyklofosfamid, následně docetaxel; AC→DH = doxorubicin plus cyklofosfamid, následně docetaxel plus trastuzumab

Tabulka 9: Přehled dat účinnosti ve studii BCIRG 006, rameno AC→D versus DKarbH

Parametr	AC→D (n=1073)	DKarbH (n=1074)	Poměr rizik versus rameno AC→D (95% interval spolehlivosti) Hodnota p
Přežití bez nemoci Počet pacientů s příhodou	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Vzdálená rekurence Počet pacientů s příhodou	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p=0,0008
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití) Počet pacientů s příhodou	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p=0,0182

AC→D = doxorubicin plus cyklofosfamid, následně docetaxel; DKarbH = docetaxel, karboplatina a trastuzumab

Ve studii BCIRG 006 se při hodnocení primárního cíle – přežití bez nemoci – poměr rizik promítá do absolutního benefitu tříletého přežití bez nemoci o 5,8 procentního bodu (86,7 % versus 80,9 %) ve prospěch ramene AC→DH (Herceptin) a o 4,6 procentního bodu (85,5 % versus 80,9 %) ve prospěch ramene DKarbH (Herceptin) v porovnání s ramenem AC→D.

Ve studii BCIRG 006 mělo 213/1075 pacientů v rameni DKarbH (TCH), 221/1074 pacientů v rameni AC→DH (AC→TH) a 217/1073 pacientů v rameni AC→D (AC→T) stav tělesné výkonnosti dle Karnofského ≤ 90 (buď 80, nebo 90). U této podskupiny pacientů nebyl zaznamenán benefit přežití bez nemoci (poměr rizik = 1,16, 95% interval spolehlivosti [0,73, 1,83] pro DKarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); poměr rizik 0,97, 95% interval spolehlivosti [0,60, 1,55] pro AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

Dále byla provedena post-hoc explorativní analýza dat ze společné analýzy klinických studií NSABP B-31/NCCTG N9831* a studie BCIRG006, která kombinovala příhody pro stanovení doby přežití bez nemoci a symptomatické kardiální příhody a sumarizovala je v tabulce 10:

Tabulka 10: Výsledky post-hoc explorativních analýz dat ze společné analýzy klinických studií NSABP B-31/NCCTG N9831* a studie BCIRG006, která kombinovala příhody pro stanovení doby přežití bez nemoci a symptomatické kardiální příhody

	AC→PH (versus AC→P) (NSABP B-31 a NCCTG N9831)*	AC→DH (versus AC→D) (BCIRG 006)	DKarbH (versus AC→D) (BCIRG 006)
Primární analýza účinnosti Poměry rizik pro přežití bez nemoci (95% interval spolehlivosti) Hodnota p	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
Analýza účinnosti po dlouhodobém sledování** Poměry rizik pro přežití bez nemoci (95% interval spolehlivosti) Hodnota p	0,61 (0,54; 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p=0,0011
Post-hoc explorativní analýza s dobou přežití bez nemoci a symptomatickými kardiálními příhodami Dlouhodobé sledování** Poměry rizik (95% interval spolehlivosti)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,71 (0,66; 0,90)

A: doxorubicin; C: cyklofosamid; P: paklitaxel; D: docetaxel; Karb: karboplatina; H: trastuzumab

* V době konečné analýzy přežití bez nemoci. Střední doba sledování byla 1,8 roku u pacientů v rameni AC→P a 2,0 roku u pacientů v rameni AC→PH

**Medián trvání dlouhodobého sledování pro společnou analýzu klinických studií byl 8,3 roku (rozmezí: 0,1 až 12,1) v rameni AC→PH a 7,9 roku (rozmezí: 0,0 až 12,2) v rameni AC→P; Medián trvání dlouhodobého sledování pro BCIRG 006 studii byl 10,3 roku jak v rameni AC→D (rozmezí: 0,0 až 12,6) tak v rameni DKarbH (rozmezí: 0,0 až 13,1) a 10,4 roku (rozmezí: 0,0 až 12,7) v rameni AC→DH.

Časný karcinom prsu (neoadjuvantní a adjuvantní léčba)

Přípravek pro intravenózní podání

Dosud nejsou k dispozici žádné výsledky porovnávací účinnost přípravku Herceptin podávaného s chemoterapií v adjuvantní léčbě s výsledky získanými při neoadjuvantním/adjuvantním podání.

Cílem multicentrické randomizované studie MO16432 s neoadjuvantní a adjuvantní léčbou bylo zhodnocení klinické účinnosti souběžného podávání přípravku Herceptin a neoadjuvantní chemoterapie zahrnující jak antracyklin, tak taxan a následného adjuvantního podávání přípravku Herceptin až do celkové doby léčby 1 rok. Do studie byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovaným lokálně pokročilým (stádium III) nebo inflamatorním časným karcinomem prsu. Pacienti s HER2+ nádorem byli randomizováni buď k léčbě neoadjuvantní chemoterapií souběžně s neoadjuvantním a adjuvantním podáním přípravku Herceptin, nebo k neoadjuvantní chemoterapii samotné.

Ve studii MO16432 byl přípravek Herceptin (úvodní nasycovací dávka 8 mg/kg následovaná udržovacími dávkami 6 mg/kg každé 3 týdny) podáván souběžně s 10 cykly neoadjuvantní chemoterapie,

a to následovně:

- Doxorubicin 60 mg/m² a paklitaxel 150 mg/m², každé 3 týdny, 3 cykly,

následně

- Paklitaxel 175 mg/m², každé 3 týdny, 4 cykly,

následně

- CMF v den 1 a 8, každé 4 týdny, 3 cykly

a po operaci následovaly

- další cykly přípravku Herceptin v adjuvanci (do dokončení 1 roku léčby)

Výsledky účinnosti ve studii MO16432 shrnuje tabulka 11. Střední doba sledování v rameni s přípravkem Herceptin byla 3,8 roku.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti ve studii MO16432

Parametr	Chemoterapie + Herceptin (n=115)	Chemoterapie samotná (n=116)	
Přežití bez příhody			Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)
Počet pacientů s příhodou	46	59	0,65 (0,44 - 0,96) p=0,0275
Celková patologická úplná odpověď* (95% interval spolehlivosti)	40 % (31,0 - 49,6)	20,7 % (13,7 - 29,2)	p=0,0014
Celkové přežití			Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)
Počet pacientů s příhodou	22	33	0,59 (0,35 - 1,02) p=0,0555

*definovaná jako úplná absence jakéhokoli invazivního karcinomu jak v prsu, tak v axilárních uzlinách

Při hodnocení četnosti přežití 3 roky bez příhody se odhaduje absolutní prospěch 13 procentních bodů ve prospěch ramene s přípravkem Herceptin (65 % versus 52 %).

Přípravek pro subkutánní podání

Studie BO22227 byla provedena za účelem prokázání non-inferiority léčby přípravkem Herceptin pro subkutánní podání ve srovnání s přípravkem Herceptin pro intravenózní podání na základě hodnocení dvou společných primárních cílových parametrů – farmakokinetiky a účinnosti (koncentrace trastuzumabu C_{through} před podáním dávky v 8. cyklu, četnost úplné patologické odpovědi při konečném chirurgickém zákroku). Celkem 595 pacientů s HER2-pozitivním operabilním nebo lokálně pokročilým karcinomem prsu, včetně inflamatorního karcinomu, bylo léčeno v osmi cyklech přípravkem Herceptin pro intravenózní podání nebo přípravkem Herceptin pro subkutánní podání v kombinaci s chemoterapií (4 cykly docetaxelu 75 mg/m² v intravenózní infuzi s následnými 4 cykly režimu FEC [5-fluoruracil 500 mg/m², epirubicin 75 mg/m², cyklofosamid 500 mg/m², vše jako intravenózní bolus nebo infuze]) s následnou operací a pokračující léčbou přípravky Herceptin pro intravenózní podání nebo Herceptin pro subkutánní podání dle původní randomizace v dalších 10 cyklech do celkové doby 1 rok.

Analýza společného primárního cílového parametru, úplné patologické odpovědi definované jako nepřítomnost invazivních nádorových buněk v prsu vykazala četnost 40,7 % (95% interval spolehlivosti: 34,7-46,9) v rameni s přípravkem Herceptin pro intravenózní podání a 45,4 % (95% interval spolehlivosti: 39,2-51,7) v rameni s přípravkem Herceptin pro subkutánní podání, s rozdílem 4,7 procentních bodů ve prospěch ramene přípravku Herceptin pro subkutánní podání. Dolní hranice jednostranného 97,5 % intervalu spolehlivosti pro rozdíl četností úplné patologické odpovědi byla -4,0, což potvrzuje non-inferioritu přípravku Herceptin pro subkutánní podání při hodnocení společných primárních cílových parametrů.

Tabulka 12: Shrnutí úplné patologické odpovědi (pCR)

	Herceptin i.v. (n = 263)	Herceptin s.c. (n=260)
pCR (nepřítomnost invazivních nádorových buněk v prsu)	107 (40,7 %)	118 (45,4 %)
Nereagující	156 (59,3 %)	142 (54,6 %)
Přesný 95% interval spolehlivosti četnosti pCR*	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Rozdíl pCR (s.c. mínus i.v. rameno)	4,70	
Dolní mez jednostranného 97,5% intervalu spolehlivosti pro rozdíl pCR**	-4,0	

* Interval spolehlivosti pro jeden vzorek, použita binomická Pearson-Clopperova metoda

** V tomto výpočtu byla použita Andersonova a Hauckova korekce kontinuity (1986)

Analýza při prodloužené střední době sledování delší než 40 měsíců podporuje non-inferioritu účinnosti přípravku Herceptin pro subkutánní podání ve srovnání s přípravkem Herceptin pro intravenózní podání se srovnatelnými výsledky přežití bez příhody (četnost přežití 3 roky bez příhody 73 % v rameni s intravenózním přípravkem Herceptin a 76 % v rameni se subkutánním přípravkem Herceptin) a celkového přežití (četnost celkového přežití 3 roky 90 % v rameni s intravenózním přípravkem Herceptin a 92 % v rameni se subkutánním přípravkem Herceptin).

Výsledky non-inferiority farmakokinetického společného primárního cílového parametru - hodnoty koncentrace trastuzumabu v ustáleném stavu C_{trough} na konci 7. léčebného cyklu, viz bod 5.2. Farmakokinetické vlastnosti. Porovnání profilů bezpečnosti viz bod 4.8.

Konečná analýza při mediánu doby sledování delším než 70 měsíců prokázala podobnou dobu přežití bez události (EFS) a celkového přežití (OS) u pacientů léčených přípravkem Herceptin pro intravenózní podání a přípravkem Herceptin pro subkutánní podání. Četnost 6leté doby přežití bez události byla v obou ramenech 65 % (ITT populace: poměr rizik=0,98 [95% CI: 0,74;1,29]) a četnost celkového přežití byla v obou ramenech 84 % (ITT populace: poměr rizik=0,94 [95% CI: 0,61;1,45]).

Studie MO28048 zkoumající bezpečnost a snášenlivost přípravku Herceptin pro subkutánní podání v adjuvantní léčbě u pacientů s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu, kteří byli zařazeni buď ve skupině s přípravkem Herceptin pro subkutánní podání v injekční lahvičce (n=1868 pacientů, včetně 20 pacientů s neoadjuvantní léčbou) nebo ve skupině s přípravkem Herceptin pro subkutánní podání v aplikačním systému (n=710 pacientů, včetně 21 pacientů s neoadjuvantní léčbou) nepřinesla žádné nové bezpečnostní signály. Výsledky byly v souladu se známým bezpečnostním profilem přípravku Herceptin pro intravenózní podání a přípravku Herceptin pro subkutánní podání. Navíc, léčba pacientů s nižší tělesnou hmotností přípravkem Herceptin pro subkutánní podání v pevné dávce při adjuvantní léčbě časného karcinomu prsu nebyla spojena se zvýšeným bezpečnostním rizikem, nežádoucími účinky a závažnými nežádoucími účinky, v porovnání s pacienty s vyšší tělesnou hmotností. Konečné výsledky studie BO2227 při mediánu doby sledování delším než 70 měsíců byly v souladu se známým profilem bezpečnosti přípravku Herceptin pro subkutánní podání a Herceptin pro intravenózní podání a nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Herceptin u všech podskupin pediatrické populace, pokud jde o rakovinu prsu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika trastuzumabu v dávce 600 mg podané podkožně každé 3 týdny byla porovnána s intravenózním podáním (nasycovací dávka 8 mg/kg, další dávky 6 mg/kg každé 3 týdny) ve studii fáze III BO22227. Výsledky hodnocení společného cílového parametru - farmakokinetického parametru koncentrace v ustáleném stavu (C_{through}) před podáním v cyklu 8 prokázaly non-inferioritu přípravku Herceptin pro subkutánní podání ve srovnání s přípravkem Herceptin pro intravenózní podání v dávce upravené dle tělesné hmotnosti.

Průměrná koncentrace v ustáleném stavu (C_{through}) v neoadjuvantní fázi studie před podáním v cyklu 8 byla vyšší v rameni s přípravkem Herceptin pro subkutánní podání (78,7 $\mu\text{g/ml}$) než v rameni s přípravkem Herceptin pro intravenózní podání (57,8 $\mu\text{g/ml}$). V průběhu adjuvantní fáze léčby byly průměrné hodnoty C_{through} v okamžiku před podáním léku v cyklu 13 90,4 $\mu\text{g/ml}$ a následně 62,1 $\mu\text{g/ml}$. Na základě pozorovaných údajů ve studii BO22227, bylo při intravenózním podávání dosaženo ustáleného stavu v cyklu 8. Při subkutánním podávání přípravku Herceptin dosáhla koncentrace ustáleného stavu přibližně po dávce v 7. cyklu (před dávkou 8. cyklu) s malým navýšením koncentrace (<15%) až do cyklu 13. Průměrná koncentrace (C_{through}) před subkutánním podáním v cyklu 18 byla 90,7 $\mu\text{g/ml}$, což je podobná koncentrace jako v cyklu 13 a naznačuje to tedy, že od cyklu 13 koncentrace dále nestoupá.

Střední hodnota T_{max} po subkutánním podání byla přibližně 3 dny s vysokou interindividuální variabilitou (rozptyl 1-14 dní). Dle očekávání byla průměrná hodnota C_{max} nižší u přípravku Herceptin pro subkutánní podání (149 $\mu\text{g/ml}$) než v rameni s intravenózním podáním (hodnota při ukončení infuze 221 $\mu\text{g/ml}$).

Hodnota $AUC_{\text{den } 0-21}$ po podání v cyklu 7 byla přibližně o 10 % vyšší u přípravku Herceptin pro subkutánní podání než u přípravku Herceptin pro intravenózní podání, s průměrnými hodnotami AUC 2268 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{den}$ respektive 2056 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{den}$. Hodnota $AUC_{\text{den } 0-21}$ po podání v cyklu 12 byla přibližně o 20 % vyšší u přípravku Herceptin pro subkutánní podání než u přípravku Herceptin pro intravenózní podání, s průměrnými hodnotami AUC 2610 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{den}$ respektive 2179 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{den}$. Vzhledem k významnému vlivu tělesné hmotnosti na clearance trastuzumabu a k použití pevně stanovené dávky při subkutánním podání byly rozdíly v expozici při subkutánním a intravenózním podání závislé na tělesné hmotnosti: u pacientů s tělesnou hmotností < 51 kg průměrná plocha pod koncentrační křivkou (AUC) trastuzumabu v ustáleném stavu byla při subkutánním podání o 80 % vyšší než při intravenózním podání, zatímco u pacientů s vyšší tělesnou hmotností (> 90 kg) byla AUC při subkutánním podání o 20 % nižší než při intravenózním podání.

K popisu pozorovaných koncentrací po podání přípravku Herceptin podkožně nebo přípravku Herceptin nitrožilně pacientkám s časným karcinomem prsu byl vytvořen farmakokinetický model s paralelní lineární a nelineární eliminací na základě souhrnných farmakokinetických dat přípravku Herceptin podávaného podkožně nebo přípravku Herceptin podávaného nitrožilně ve studii fáze III BO22227.

Biologická dostupnost trastuzumabu podaného v podkožní formě byla stanovena na 77,1 % a konstanta absorpčního poměru prvního řádu byla stanovena na 0,4/den. Lineární clearance byla 0,111 l/den a objem centrálního kompartmentu (V_c) 2,91 l. Hodnoty Michaelis-Mentensena parametru byly 11,9 mg/den pro V_{max} a 33,9 $\mu\text{g/ml}$ pro K_m . Tělesná hmotnost a hladina alaninaminotransferázy v séru (SGPT/ALT) měla statisticky významný vliv na farmakokinetiku, nicméně simulace ukázala, že u pacientek s časným karcinomem prsu není nutná úprava dávkování.

Populační predikované farmakokinetické hodnoty expozice (medián a 5. až 95. percentil) pro režimy s přípravkem Herceptin podávaným podkožně pacientům s časným karcinomem prsu jsou uvedeny níže v tabulce 13.

Tabulka 13 Populační predikované farmakokinetické hodnoty expozice (medián a 5. až 95. percentil) pro režimy s přípravkem Herceptin podávaným podkožně v dávce 600 mg každé 3 týdny pacientům s časným karcinomem prsu

Typ primárního nádoru a režim	Cyklus	n	C _{min} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-21 dní} (µg.den/ml)
Časný karcinom prsu Herceptin 600 mg podkožně každé 3 týdny	Cyklus 1	297	28,2 (14,8 – 40,9)	79,3 (56,1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	Cyklus 7 (rovnovážný stav)	297	75,0 (35,1 - 123)	149 (86,1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

Koncová eliminace trastuzumabu

Za použití populačního farmakokinetického modelu byla stanovena doba koncové eliminace trastuzumabu po nitrožilním podávání v týdenním nebo třítýdenním režimu. Výsledky těchto simulací ukazují, že u nejméně 95 % pacientů bude dosaženo koncentrace <1 µg/ml (přibližně 3 % populačně predikované hodnoty C_{min,ss} nebo kolem 97% eliminace) do 7 měsíců.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek Herceptin pro intravenózní podání

Nebyla pozorována akutní toxicita nebo toxicita závislá na podávání opakovaných dávek ve studiích trvajících až 6 měsíců, nebyla též pozorována reprodukční toxicita ve studiích teratologických, ve studiích samičí fertility ani ve studiích pozdní gestační toxicity/placentárního přestupu. Herceptin není genotoxický. Studie s trehalózou, hlavní pomocnou látkou, neodhalily žádnou toxicitu.

Nebyly prováděny žádné dlouhodobé studie na zvířatech ke stanovení karcinogenního potenciálu přípravku Herceptin ani k určení jeho účinku na samčí fertilitu.

Přípravek Herceptin pro subkutánní podání

Byly provedeny studie s jednorázovým podáním u králíků a s opakovaným podáním po dobu 13 týdnů u makaků jávských. Studie u králíka byla specificky zaměřena na aspekty lokální snášenlivosti. Studie s podáváním trvajícím 13 týdnů byla provedena, aby se potvrdilo, že změna způsobu podání a použití nové pomocné látky, rekombinantní lidské vorhyaluronidasy alfa (rHuPH20), neměla vliv na charakteristiky bezpečnosti přípravku Herceptin. Přípravek Herceptin pro subkutánní podání byl dobře snášen jak lokálně, tak systémově.

Hyaluronidáza je přítomna ve většině tkání lidského těla. Neklinická data pro rekombinantní lidskou vorhyaluronidasu alfa dle konvenčních studií toxicity zahrnujících farmakologické cíle neukazují na specifická rizika pro člověka. Studie reprodukční toxicity s rHuPH20 ukazují na embryofetální toxicitu u myši při vysokých dávkách, nenaznačují však teratogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Vorhyaluronidasa alfa (rHuPH20)
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Dihydrát trehalózy
Methionin
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Přípravek Herceptin pro subkutánní podání je připraven k užití a nemá být mísen s jinými přípravky nebo v nich být rozpouštěn.

Mezi přípravkem Herceptin pro subkutánní podání a polypropylenovým nebo polykarbonátovým materiálem injekční stříkačky nebo spojkou z nerezové oceli a injekčními jehlami a polyethylenovým kuželovitým uzávěrem typu Luer nebyla pozorována inkompatibilita.

6.3 Doba použitelnosti

21 měsíců.

Po natažení z injekční lahvičky do stříkačky je léčivý přípravek fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 28 dnů při teplotě 2 °C – 8 °C a po dobu 6 hodin (celková doba v injekční lahvičce a injekční stříkačce) při teplotě okolí (maximálně 30 °C) v difuzním osvětlení.

Protože přípravek Herceptin neobsahuje žádnou antimikrobiální konzervační látku, má být z mikrobiologického hlediska použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pokud je přípravek Herceptin pro subkutánní podání vyndán z chladničky, musí být podán do 6 hodin a nemá být vystaven teplotě převyšující 30 °C.

Podmínky uchování otevřeného balení tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v bodech 6.3 a 6.6.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedna injekční lahvička z čirého skla typu I o objemu 6 ml se zátkou z butylové pryže potaženou ochranným fluoro-resinovým filmem obsahuje 5 ml roztoku (600 mg trastuzumabu).

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Herceptin má být před podáním vizuálně zkontrolován k vyloučení přítomnosti pevných částic nebo změny barvy.

Přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Protože přípravek Herceptin neobsahuje žádnou antimikrobiální konzervační látku, má být z mikrobiologického hlediska použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, jeho příprava má být provedena za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Po natažení roztoku do stříkačky se doporučuje nahradit jehlu uzávěrem stříkačky, aby se předešlo vysychání přípravku v jehle a nebyla ohrožena kvalita přípravku. Jehla pro subkutánní podání musí být na stříkačku nasazena až bezprostředně před použitím, následně musí být objem upraven na 5 ml.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/00/145/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. srpna 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 28. srpna 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI
ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Roche Diagnostics GmbH
Pharma Biotech Penzberg
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Německo

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
USA

Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link
637394 Singapore
Singapur

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd
35 Tuas South Ave. 6
637377 Singapur
Singapur

Lonza Portsmouth
101 International Dr.
Portsmouth, NH 03801
USA

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Herceptin 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

trastuzumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Injekční lahvička obsahuje trastuzumabum 150 mg. Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentráту trastuzumabum 21 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, dihydrát trehalózy a polysorbát 20.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro intravenózní podání po rekonstituci a naředění

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/145/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Herceptin 150 mg prášek pro koncentrát
trastuzumabum
Pouze pro intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Herceptin 600 mg injekční roztok v injekční lahvičce

trastuzumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje trastuzumabum 600 mg/5 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Vorhyaluronidasa alfa (rHuPH20)
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Dihydrát trehalózy
Methionin
Polysorbát 20
Voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/145/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Herceptin 600 mg injekční roztok
trastuzumabum
Pouze subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

600 mg/5ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Herceptin 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok trastuzumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Herceptin a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Herceptin podán
3. Jak se přípravek Herceptin podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Herceptin uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Herceptin a k čemu se používá

Přípravek Herceptin obsahuje léčivou látku trastuzumab, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky se vážou na specifické bílkoviny nebo antigeny. Trastuzumab je navržený k tomu, aby se selektivně vázal na antigen, který se nazývá receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2 (HER2). HER2 se nachází ve velkém množství na povrchu některých buněk karcinomů, kde stimuluje jejich růst. Vazbou přípravku Herceptin na HER2 se růst těchto buněk zastavuje a buňky zanikají.

Lékař Vám může předepsat přípravek Herceptin k léčbě karcinomu prsu nebo karcinomu žaludku, pokud:

- Máte časný karcinom prsu s vysokým obsahem bílkoviny nazývané HER2.
- Máte metastazující karcinom prsu (karcinom prsu, který se rozšířil mimo původní nádor) s vysokým obsahem bílkoviny HER2. Přípravek Herceptin může být předepsán v kombinaci s chemoterapeutiky paklitaxelem nebo docetaxelem jako první léčba metastazujícího karcinomu prsu nebo může být předepsán samostatně, pokud předchozí léčba byla neúspěšná. U pacientů s metastazujícím karcinomem prsu s vysokým obsahem HER2 a pozitivitou hormonálních receptorů (u nádorů citlivých na ženské pohlavní hormony) je používán rovněž v kombinaci s léky, které se nazývají inhibitory aromatázy.
- Máte metastazující karcinom žaludku s vysokým obsahem HER2, kde je podáván v kombinaci s dalšími protinádorovými léky kapecitabinem nebo fluoruracilem a cisplatinou.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Herceptin podán

Nepoužívejte přípravek Herceptin, jestliže:

- jste alergický(á) na trastuzumab, myší bílkoviny nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- máte z důvodu onkologického onemocnění i v klidu závažné dýchací problémy, nebo potřebujete-li podpůrnou kyslíkovou léčbu.

Upozornění a opatření

Váš lékař bude na Vaši léčbu pečlivě dohlížet.

Vyšetření srdce

Léčba přípravkem Herceptin samotným nebo v kombinaci s taxany může ovlivnit činnost Vašeho srdce, zejména pokud jste byl(a) v minulosti léčen(a) antracykliny (taxany a antracykliny jsou dvě skupiny léků používané k léčbě nádorových onemocnění). Tyto účinky mohou být středně závažné až závažné a mohou zapříčinit úmrtí. Činnost Vašeho srdce bude kontrolována před zahájením léčby přípravkem Herceptin, v jejím průběhu (každé tři měsíce) a po ukončení léčby (do dvou až pěti let). V případě, že by u Vás došlo k jakýmkoli příznakům srdečního selhávání (nedostatečné přečerpávání krve srdcem), může být činnost srdce kontrolována častěji (každých šest až osm týdnů), může být zahájena léčba srdečního selhávání nebo může být ukončena léčba přípravkem Herceptin.

Předtím, než Vám bude podán přípravek Herceptin, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud:

- jste prodělal(a) srdeční selhání, onemocnění věnčitých tepen srdce, onemocnění srdečních chlopní (šestý na srdci) nebo vysoký krevní tlak, nebo pokud jste užíval(a) nebo v současné době užíváte léky na vysoký krevní tlak.
- jste byl(a) nebo nyní jste léčen(a) doxorubicinem nebo epirubicinem (léky používané k léčbě nádorových onemocnění). Tyto léčivé přípravky (nebo další přípravky ze skupiny antracyklinů) mohou poškodit srdeční sval a zvýšit riziko srdečních komplikací při léčbě přípravkem Herceptin.
- se zadýcháváte, zejména pokud v současné době užíváte taxan. Přípravek Herceptin může způsobovat dechové obtíže, zejména pokud je podáván poprvé. Tyto potíže mohou být závažnější, pokud se zadýcháváte již před jeho podáním. Velmi vzácně došlo u pacientů, kteří již před započatím léčby měli těžké dýchací obtíže, po podání přípravku Herceptin k úmrtí.
- jste kdykoli byl(a) léčen(a) jakoukoli jinou léčbou z důvodu nádorového onemocnění.

V případě, že používáte přípravek Herceptin společně s jiným léčivým přípravkem k léčbě nádorových onemocnění, jako jsou paklitaxel, docetaxel, inhibitor aromatázy, kapecitabin, fluoruracil nebo cisplatina, měl(a) byste si také přečíst příbalové informace pro tyto přípravky.

Děti a dospívající

Léčba přípravkem Herceptin se u osob mladších než 18 let nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Herceptin

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Vylučování přípravku Herceptin z organismu může trvat až 7 měsíců. Upozorněte proto svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, že jste byl(a) léčen(a) přípravkem Herceptin, pokud budete zahajovat jakoukoli léčbu novým lékem do 7 měsíců po skončení terapie přípravkem Herceptin.

Těhotenství

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek používat.
- V průběhu léčby přípravkem Herceptin a nejméně 7 měsíců po ukončení léčby máte používat účinnou antikoncepci.
- Váš lékař Vám objasní přínos léčby i možná rizika spojená s léčbou přípravkem Herceptin v průběhu těhotenství. Ve vzácných případech došlo u těhotných žen léčených přípravkem Herceptin k úbytku (amniotické) tekutiny, která obklopuje dítě v děloze. Tento stav může být škodlivý pro Vaše dítě v děloze a může vést k neúplnému vývoji plic, což může vést k úmrtí plodu.

Kojení

V průběhu léčby a ještě 7 měsíců po ukončení léčby přípravkem Herceptin se nesmí kojit, protože Herceptin se prostřednictvím mléka může dostat k Vašemu dítěti.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Herceptin může ovlivnit Vaši schopnost řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje. Pokud se u Vás během léčby přípravkem Herceptin objeví příznaky jako závrať, ospalost, třesavka nebo horečka, neměl(a) byste řídit motorová vozidla ani obsluhovat stroje, dokud příznaky nevyjmizí.

3. Jak se přípravek Herceptin podává

Před zahájením léčby lékař stanoví množství bílkoviny HER2 ve Vašem nádoru. Přípravkem Herceptin budou léčeni jen pacienti s vysokým obsahem HER2 v nádoru. Přípravek Herceptin může podat pouze lékař nebo zdravotní sestra. Váš lékař určí dávku a léčebný režim, který bude *pro Vás* vhodný. Dávka přípravku Herceptin závisí na Vaší tělesné hmotnosti.

Existují dva odlišné druhy (lékové formy) léčivého přípravku Herceptin:

- první je podáván infuzí do žíly (intravenózní infuze)
- druhý je podáván injekcí pod kůži (podkožní injekce)

Je důležité zkontrolovat označení přípravku na obalu, aby bylo zajištěno, že je podávána správná léková forma dle předpisu lékaře. Přípravek Herceptin pro intravenózní podání není určen pro podkožní podání a má být podán pouze v intravenózní infuzi.

Pokud to bude vhodné, může Váš lékař zvážit změnu z přípravku Herceptin podávaného nitrožilně na přípravek Herceptin podávaný podkožně (a naopak).

Přípravek Herceptin pro intravenózní podání se podává jako nitrožilní infuze („kapačka“) přímo do žíly. První dávka se podává 90 minut a během infuze Vás bude zdravotní pracovník pečlivě sledovat pro případ jakýchkoli nežádoucích účinků. Pokud budete první dávku dobře snášet, mohou být další dávky podány během 30 minut (viz bod 2 „Upozornění a opatření“). Počet infuzí přípravku Herceptin závisí na Vaší reakci na léčbu. Váš ošetřující lékař Vás s těmito záležitostmi seznámí.

Aby nedošlo k záměně, je důležité zkontrolovat štítek injekční lahvičky a ujistit se, že připravovaný a podávaný lék je přípravek Herceptin (trastuzumab) a nikoliv jiný přípravek obsahující trastuzumab (např. trastuzumab emtansin nebo trastuzumab deruxtecan).

U časného karcinomu prsu, metastazujícího karcinomu prsu a metastazujícího adenokarcinomu žaludku se přípravek Herceptin podává jedenkrát za tři týdny. U metastazujícího karcinomu prsu se přípravek Herceptin může též podávat jednou týdně.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Herceptin

Nepřestávejte užívat tento přípravek bez předchozí domluvy s lékařem. Všechny dávky mají být podávány v pravidelných intervalech každý týden nebo každé 3 týdny (v závislosti na Vašem dávkování). To napomáhá správnému účinkování přípravku.

Může trvat až 7 měsíců, než je přípravek Herceptin úplně vyloučen z těla. Lékař proto může nadále kontrolovat činnost vašeho srdce, i když již byla Vaše léčba ukončena.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Herceptin nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Některé z těchto nežádoucích účinků mohou být závažné a mohou vést až k nutnosti hospitalizace.

Během infuze přípravku Herceptin se může objevit třesavka, horečka a další příznaky podobné chřipce. Tyto nežádoucí účinky jsou velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10). Dalšími nežádoucími účinky vznikajícími v souvislosti s podáním infuze jsou: nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, bolest, zvýšené svalové napětí a chvění, bolest hlavy, závrať, potíže s dýcháním, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, poruchy srdečního rytmu (bušení srdce, rychlé stahy srdce nebo nepravidelný tep), otok tváře a rtů, vyrážka a pocit únavy. Některé z těchto příznaků mohou být závažné a několik pacientů zemřelo (viz bod 2 „Upozornění a opatření“).

Tyto účinky se mohou objevit zejména při první nitrožilní infuzi („odkapávání“ léku do žíly) a během několika prvních hodin po zahájení infuze. Obvykle jsou dočasné. V průběhu infuze a nejméně 6 hodin po zahájení první infuze a 2 hodiny po zahájení dalších infuzí budete sledován(a) lékařem nebo zdravotní sestrou. V případě vzniku reakce infuzi zpomalí nebo zastaví a mohou Vám podat léky, které působí proti nežádoucím účinkům. Když se příznaky zlepší, může infuze pokračovat.

Někdy se příznaky mohou objevit po více než 6 hodinách od zahájení infuze. V takovém případě ihned kontaktujte lékaře. Někdy se příznaky mohou zmírnit a následně opět zhoršit.

Závažné nežádoucí účinky

Další nežádoucí účinky se mohou objevit kdykoliv v průběhu léčby přípravkem Herceptin, nikoli pouze v přímé souvislosti s infuzí. **Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud si všimnete jakéhokoli z následujících nežádoucích účinků:**

- Někdy se v průběhu a občas i po ukončení léčby vyskytují srdeční potíže, které mohou být závažné. Mezi tyto potíže patří oslabení srdečního svalu, které může vést k srdečnímu selhání, zánět osrdečníku a poruchy srdečního rytmu. To může vést k příznakům, jako jsou dýchací obtíže (včetně obtíží objevujících se v noci), kašel, zadržování tekutin (otoky) v nohou nebo rukou, bušení srdce (kmitání srdce nebo nepravidelná tepová frekvence) (viz bod 2. Vyšetření srdce).

Ošetřující lékař Vám bude v průběhu léčby a po léčbě pravidelně monitorovat srdeční činnost, ihned však informujte svého ošetřujícího lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených příznaků.

- Syndrom nádorového rozpadu (skupina metabolických komplikací vyskytujících se po léčbě rakoviny a které jsou charakterizované vysokými hladinami draslíku a fosfátu a nízkými hladinami vápníku v krvi). Příznaky mohou zahrnovat problémy s ledvinami (slabost, dušnost, únavu a zmatenost), problémy se srdcem (kmitání srdce nebo zrychlená nebo zpomalená tepová frekvence), epileptické záchvaty, zvracení nebo průjem a brnění úst, rukou nebo nohou.

Pokud budete po ukončení léčby přípravkem Herceptin pozorovat kterýkoli z výše uvedených příznaků, měl(a) byste navštívit svého lékaře a informovat ho, že jste byl(a) léčen(a) přípravkem Herceptin.

Velmi časté nežádoucí účinky přípravku Herceptin: mohou postihnout více než 1 pacienta z 10

- infekce
- průjem
- zácpa
- pálení žáhy (trávicí obtíže)
- únava
- kožní vyrážka
- bolest na hrudi

- bolest břicha
- bolest kloubů
- snížení počtu červených krvinek a bílých krvinek (napomáhají v boji proti infekcím), někdy s horečkou
- bolest svalů
- zánět spojivek
- zvýšené slzení
- krvácení z nosu
- rýma
- vypadávání vlasů
- třes
- návaly horka
- závrať
- poruchy nehtů
- snížení tělesné hmotnosti
- nechutenství
- nespavost (insomnie)
- změněné vnímání chuti
- snížení počtu krevních destiček
- tvorba podlitin
- necitlivost nebo brnění prstů na ruce a nohou, což se výjimečně může rozšířit do zbytku končetiny
- zčervenání, otok nebo bolest v ústech a/nebo krku
- bolest, otok, zčervenání nebo brnění rukou a/nebo nohou
- dušnost
- bolest hlavy
- kašel
- zvracení
- pocit na zvracení

Časté nežádoucí účinky přípravku Herceptin: mohou postihnout až 1 pacienta z 10

- | | |
|--|---|
| • alergické reakce | • sucho v ústech a suchá kůže |
| • infekce v hrdle | • suché oči |
| • infekce močového měchýře a kůže | • pocení |
| • zánět prsu | • pocit slabosti a celkový pocit nemoci |
| • zánět jater | • úzkost |
| • poruchy ledvin | • deprese |
| • zvýšení svalového napětí nebo tenze (hypertonie) | • astma |
| • bolest v pažích a/nebo nohou | • infekce plic |
| • svědivá kožní vyrážka | • poruchy plic |
| • spavost (somnia) | • bolest zad |
| • hemoroidy | • bolest krku (šíje) |
| • svědění | • bolest kostí |
| | • akné |
| | • křeče v dolních končetinách |

Méně časté nežádoucí účinky přípravku Herceptin: mohou postihnout až 1 pacienta ze 100

- hluchota
- kožní vyrážka s kopřivkovým výsevem
- sípání
- zánět nebo zjizvení plic

Vzácné nežádoucí účinky přípravku Herceptin: mohou postihnout až 1 pacienta z 1000

- žloutenka
- anafylaktické reakce

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny v souvislosti s podáním přípravku Herceptin: frekvence z dostupných údajů nelze určit

- abnormální nebo poškozená srážlivost krve
- vysoké hladiny draslíku
- otok nebo krvácení v zadní části oka
- šok
- abnormální srdeční rytmus
- dechová tíseň
- dechové selhání
- akutní hromadění tekutiny v plicích
- akutní zúžení dechových cest
- abnormálně nízká hladina kyslíku v krvi
- dechové obtíže při poloze vleže
- poškození jater
- otok obličeje, rtů, hrdla
- selhání ledvin
- abnormálně nízké množství tekutiny, která obklopuje dítě v děloze
- selhání vývoje plic dítěte v děloze
- abnormální vývoj ledvin dítěte v děloze

Některé z těchto nežádoucích účinků mohou být způsobeny karcinomem. Pokud používáte přípravek Herceptin v kombinaci s chemoterapií, některé nežádoucí účinky mohou být vyvolány chemoterapií.

Jestliže zaznamenáte jakýkoliv nežádoucí účinek, sdělte to, prosím, svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Herceptin uchovávat

Přípravek Herceptin budou uchovávat zdravotníci ve zdravotnickém zařízení.

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a na nálepce injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Neotevřená injekční lahvička má být uchovávána v chladničce (2 °C - 8 °C).
- Rekonstituovaný roztok nezmrazujte.
- Infuzní roztoky je třeba použít ihned po jejich naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemají přesáhnout dobu delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

- Nepoužívejte přípravek Herceptin, pokud si před podáním všimnete, že roztok obsahuje jakékoli pevné částice nebo došlo ke změně jeho barvy.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Herceptin obsahuje

- Léčivou látkou je trastuzumabum. Jedna injekční lahvička obsahuje trastuzumabum 150 mg, který je nutno rozředit v 7,2 ml vody pro injekci. Výsledný roztok obsahuje přibližně 21 mg trastuzumabu v jednom mililitru.
- Dalšími složkami jsou monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, dihydrát trehalózy a polysorbát 20.

Jak přípravek Herceptin vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Herceptin je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok k intravenóznímu podání, který je dodáván ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou, která obsahuje 150 mg trastuzumabu. Prášek je bílá až světle žlutá peleta. Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku s práškem.

Držitel rozhodnutí o registraci

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

Výrobce

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

Herceptin pro intravenózní podání se dodává ve sterilních, nepyrogenních injekčních lahvičkách bez konzervačních látek, určených k jednorázovému použití.

Aby se zabránilo chybám při podání léčivého přípravku, je nutné zkontrolovat označení na injekční lahvičce a ubezpečit se, že je připravován a podáván přípravek Herceptin (trastuzumab) a nikoli jiný přípravek obsahující trastuzumab (např. trastuzumab emtansin nebo trastuzumab deruxtecan).

Vždy uchovávejte tento přípravek v uzavřeném původním obalu při teplotě 2 °C - 8 °C v chladničce.

K rekonstituci a ředění má být použita odpovídající aseptická technika. Musí se pečlivě zajistit sterilita připravovaných roztoků. Jelikož léčivý přípravek neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační nebo bakteriostatické látky, musí být proto použita aseptická technika.

Obsah jedné injekční lahvičky přípravku Herceptin asepticky rozpuštěný ve sterilní vodě pro injekci (není součástí balení) je chemicky a fyzikálně stabilní po dobu 48 hodin od rozpuštění, pokud je uchováván při teplotě 2 °C - 8 °C, a nesmí zmrznout.

Po aseptickém naředění ve vacích z polyvinylchloridu, polyetylenu nebo polypropylenu s obsahem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) byla prokázána chemická a fyzikální stabilita přípravku Herceptin až po dobu 30 dnů při teplotě 2 °C – 8 °C a po dobu 24 hodin při teplotě nepřesahující 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok a Herceptin infuzní roztok použit okamžitě. Pokud není přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemají přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce a ředění nebyly provedeny v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách.

Aseptická příprava, zacházení a uchovávání:

Při přípravě infuze musí být zajištěno aseptické zacházení. Příprava má být:

- provedena za aseptických podmínek vyškolenými pracovníky podle pravidel správné praxe, a to zejména v případě aseptické přípravy parenterálních přípravků
- provedena v laminárním boxu nebo biologicky bezpečném boxu za běžných opatřeních k bezpečnému zacházení s intravenózními přípravky
- následována odpovídajícím uchováváním připraveného roztoku pro intravenózní infuzi, aby se zajistilo udržení aseptických podmínek.

Obsah každé lahvičky se rekonstruuje se 7,2 ml vody pro injekci (není součástí balení). Jiné rekonstituční roztoky by neměly být používány. Takto je připraveno 7,4 ml roztoku pro jednotlivou dávku obsahujícího přibližně 21 mg trastuzumabu v 1 ml. Přebytek objemu o 4 % zajišťuje, že z každé lahvičky může být natažena deklarovaná dávka 150 mg.

Během rekonstituce by mělo být s přípravkem Herceptin manipulováno velmi opatrně. Výrazné napěnění během rekonstituce nebo třepání s rekonstituovaným přípravkem Herceptin může vést k obtížím se získáním odpovídajícího množství přípravku Herceptin, které lze natáhnout z lahvičky.

Návod k aseptické rekonstituci:

1) Sterilní stříkačkou injikujte pomalu 7,2 ml vody pro injekci do injekční lahvičky obsahující lyofilizovaný přípravek Herceptin; proud roztoku směřujte přímo do lyofilizátu.

2) Jemným kroužením s lahvičkou napomáhejte rozředění. NETŘEPAT!

Mírné napěnění přípravku během rekonstituce není neobvyklé. Ponechte lahvičku stát v klidu přibližně po dobu 5 minut. Rekonstituovaný přípravek Herceptin je bezbarvý až nažloutlý transparentní roztok a musí být bez viditelných částic.

Návod k aseptickému ředění rekonstituovaného roztoku:

Stanovení objemu roztoku:

- požadovaná úvodní nasycovací dávka 4 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo udržovací týdenní dávka 2 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

Objem (ml) = $\frac{\text{těl. hmotnost (kg)} \times \text{dávka (4 mg/kg pro nasyc. dávku nebo 2 mg/kg pro udržovací dávku)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)}}$

- požadovaná úvodní nasycovací dávka 8 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo udržovací třítýdenní dávka 6 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

Objem (ml) = $\frac{\text{těl. hmotnost (kg)} \times \text{dávka (8 mg/kg pro nasyc. dávku nebo 6 mg/kg pro udržovací dávku)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)}}$

Z injekční lahvičky se sterilní jehlou a injekční stříkačkou natáhne příslušné množství roztoku a přidá se do infuzního vaku z polyvinylchloridu, polyetylenu nebo polypropylenu s obsahem 250 ml 0,9% roztoku chloridu sodného. Nepoužívejte roztoky s obsahem glukózy. Jemně obračejte vakem, abyste dostatečně promíchali roztok a nedošlo přitom k napěnění. Parenterální roztoky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují viditelné částice nebo zda nedošlo ke změně barvy.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Herceptin 600 mg injekční roztok v injekční lahvičce trastuzumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Herceptin a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Herceptin podán
3. Jak se přípravek Herceptin podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Herceptin uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Herceptin a k čemu se používá

Přípravek Herceptin obsahuje léčivou látku trastuzumab, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky se vážou na specifické bílkoviny nebo antigeny. Trastuzumab je navržený k tomu, aby se selektivně vázal na antigen, který se nazývá receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2 (HER2). HER2 se nachází ve velkém množství na povrchu některých buněk karcinomů, kde stimuluje jejich růst. Vazbou přípravku Herceptin na HER2 se růst těchto buněk zastavuje a buňky zanikají.

Lékař Vám může předepsat přípravek Herceptin k léčbě karcinomu prsu, pokud:

- Máte časný karcinom prsu s vysokým obsahem bílkoviny nazývané HER2.
- Máte metastazující karcinom prsu (karcinom prsu, který se rozšířil mimo původní nádor) s vysokým obsahem bílkoviny HER2. Přípravek Herceptin může být předepsán v kombinaci s chemoterapeutiky paklitaxelem nebo docetaxelem jako první léčba metastazujícího karcinomu prsu nebo může být předepsán samostatně, pokud předchozí léčba nebyla úspěšná. U pacientů s metastazujícím karcinomem prsu s vysokým obsahem HER2 a pozitivitou hormonálních receptorů (u nádorů citlivých na ženské pohlavní hormony) je používán rovněž v kombinaci s léky, které se nazývají inhibitory aromatázy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Herceptin podán

Nepoužívejte přípravek Herceptin, jestliže:

- jste alergický(á) na trastuzumab (léčivá látka přípravku Herceptin), myší bílkoviny nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- máte z důvodu onkologického onemocnění i v klidu závažné dýchací problémy, nebo potřebujete-li podpůrnou kyslíkovou léčbu.

Upozornění a opatření

Váš lékař bude na Vaši léčbu pečlivě dohlížet.

Vyšetření srdce

Léčba přípravkem Herceptin samotným nebo v kombinaci s taxany může ovlivnit činnost Vašeho srdce, zejména pokud jste byl(a) v minulosti léčen(a) antracykliny (taxany a antracykliny jsou dvě skupiny léků používané k léčbě nádorových onemocnění). Tyto účinky mohou být středně závažné až

závažné a mohou zapříčinit úmrtí. Činnost Vašeho srdce bude kontrolována před zahájením léčby přípravkem Herceptin, v jejím průběhu (každé tři měsíce) a po ukončení léčby (do dvou až pěti let). V případě, že by u Vás došlo k jakýmkoli příznakům srdečního selhávání (tj. nedostatečné přečerpávání krve srdcem), může být činnost srdce kontrolována častěji (každých šest až osm týdnů), může být zahájena léčba srdečního selhávání nebo může být ukončena léčba přípravkem Herceptin.

Předtím, než Vám bude podán přípravek Herceptin, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud:

- jste prodělal(a) srdeční selhávání, onemocnění věnčitých tepen srdce, onemocnění srdečních chlopní (šelesty na srdci) nebo vysoký krevní tlak, nebo pokud jste užíval(a) nebo v současné době užíváte léky na vysoký krevní tlak.
- jste byl(a) nebo nyní jste léčen(a) doxorubicinem nebo epirubicinem (léky používané k léčbě nádorových onemocnění). Tyto léčivé přípravky (nebo další přípravky ze skupiny antracyklinů) mohou poškodit srdeční sval a zvýšit riziko srdečních komplikací při léčbě přípravkem Herceptin.
- se zadýcháváte, zejména pokud v současné době užíváte taxan. Přípravek Herceptin může způsobovat dechové obtíže, zejména pokud je podáván poprvé. Tyto potíže mohou být závažnější, pokud se zadýcháváte již před jeho podáním. Velmi vzácně došlo u pacientů, kteří již před započatím léčby měli těžké dýchací obtíže, po podání přípravku Herceptin k úmrtí.
- jste kdykoli byl(a) léčen(a) jakoukoli jinou léčbou z důvodu nádorového onemocnění.

V případě, že používáte přípravek Herceptin společně s jinými přípravky k léčbě nádorových onemocnění, jako jsou například paklitaxel, docetaxel, inhibitor aromatázy, karboplatina nebo cisplatin, měl(a) byste si také přečíst příbalové informace těchto přípravků.

Děti a dospívající

Léčba přípravkem Herceptin se u osob mladších než 18 let nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Herceptin

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Vylučování přípravku Herceptin z organismu může trvat až 7 měsíců. Upozorněte proto svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, že jste byl(a) léčen(a) přípravkem Herceptin, pokud budete zahajovat jakoukoli léčbu novým lékem do 7 měsíců po skončení terapie přípravkem Herceptin.

Těhotenství

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, musíte to sdělit svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře dříve, než začnete tento přípravek používat.
- V průběhu léčby přípravkem Herceptin a nejméně 7 měsíců po ukončení léčby máte používat účinnou antikoncepci.

Váš lékař Vám objasní přínos léčby i možná rizika spojená s léčbou přípravkem Herceptin v průběhu těhotenství. Ve vzácných případech došlo u těhotných žen léčených přípravkem Herceptin k úbytku (amniotické) tekutiny, která obklopuje dítě v děloze. Tento stav může být škodlivý pro Vaše dítě v děloze a může vést k neúplnému vývoji plic, což může vést k úmrtí plodu.

Kojení

V průběhu léčby a ještě 7 měsíců po ukončení léčby přípravkem Herceptin se nesmí kojit, protože Herceptin se prostřednictvím mléka může dostat k Vašemu dítěti.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Herceptin může ovlivnit Vaši schopnost řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje. Pokud se u Vás během léčby objeví příznaky jako závrať, ospalost, třesavka nebo horečka, neměl(a) byste řídit motorová vozidla ani obsluhovat stroje, dokud příznaky nevyjmizí.

Sodík

Přípravek Herceptin obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Herceptin podává

Před zahájením léčby lékař stanoví množství bílkoviny HER2 ve Vašem nádoru. Přípravkem Herceptin budou léčeni jen pacienti s vysokým obsahem HER2 v nádoru. Přípravek Herceptin může podávat pouze lékař nebo zdravotní sestra.

Existují dva odlišné druhy (lékové formy) léčivého přípravku Herceptin:

- první je podáván infuzí do žíly (intravenózní infuze)
- druhý je podáván injekcí pod kůži (podkožní injekce)

Je důležité zkontrolovat označení přípravku na obalu, aby bylo zajištěno, že je podávána správná léková forma dle předpisu lékaře. Přípravek Herceptin pro podkožní podání v pevné dávce není určený pro nitrožilní podání a má být podán pouze podkožní injekcí.

Pokud to bude vhodné, může Váš lékař zvážit změnu z přípravku Herceptin podávaného nitrožilně na přípravek Herceptin podávaný podkožně (a naopak).

Aby nedošlo k záměně, je důležité zkontrolovat štítek injekční lahvičky a ujistit se, že připravovaný a podávaný lék je přípravek Herceptin (trastuzumab) a nikoliv jiný přípravek obsahující trastuzumab (např. trastuzumab emtansin nebo trastuzumab deruxtecan).

Doporučená dávka je 600 mg. Herceptin se podává podkožně injekcí (pod kůži) po dobu 2-5 minut každé 3 týdny.

Injekce se má podávat střídavě do pravého a levého stehna. Nová injekce má být podána ve vzdálenosti nejméně 2,5 cm od předchozího vpichu. Injekce nemá být podána do míst, kde je zarudlá kůže, modřina, rozbolavělá nebo zatvrdlá kůže.

Pokud jsou podávány jiné přípravky pro podkožní podání během léčebné kúry přípravkem Herceptin, podává se injekce pokud možno do jiné oblasti.

Herceptin nesmí být mísen s jinými přípravky nebo v nich být rozpouštěn.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Herceptin

Nepřestávejte užívat tento přípravek bez předchozí domluvy s lékařem. Všechny dávky mají být podávány v pravidelných intervalech každé 3 týdny. To napomáhá správnému účinkování přípravku.

Může trvat až 7 měsíců, než je přípravek Herceptin úplně vyloučen z těla. Lékař proto může dále kontrolovat činnost vašeho srdce, i když již byla Vaše léčba ukončena.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Některé z těchto nežádoucích účinků mohou být závažné a mohou vést až k hospitalizaci.

Během léčby přípravkem Herceptin se může objevit třesavka, horečka a další příznaky podobné chřipce. Tyto nežádoucí účinky jsou velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10). Dalšími nežádoucími účinky jsou: nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, bolest, zvýšené svalové napětí a chvění, bolest hlavy, závrať, potíže s dýcháním, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, poruchy srdečního rytmu (bušení srdce, rychlé stahy srdce nebo nepravidelný tep), otok tváře a rtů, vyrážka a pocit únavy. Některé z těchto příznaků mohou být závažné a několik pacientů zemřelo (viz „Upozornění a opatření“).

Lékař nebo zdravotní sestra Vás budou pro nežádoucí účinky sledovat v průběhu podání a 30 minut po prvním podání a 15 minut po dalších podáních.

Závažné nežádoucí účinky

Další nežádoucí účinky se mohou objevit kdykoliv v průběhu léčby přípravkem Herceptin. **Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud si všimnete jakéhokoli z následujících nežádoucích účinků:**

- Někdy se v průběhu a občas i po ukončení léčby vyskytují srdeční potíže, které mohou být závažné. Mezi tyto potíže patří oslabení srdečního svaly, které může vést k srdečnímu selhání, zánět osrdečníku a poruchy srdečního rytmu. To může vést k příznakům, jako jsou dýchací obtíže (včetně obtíží objevujících se v noci), kašel, zadržování tekutin (otoky) v nohou nebo rukou, bušení srdce (kmitání srdce nebo nepravidelná tepová frekvence) (viz bod 2. Vyšetření srdce).

Ošetřující lékař Vám bude v průběhu léčby i po skončení léčby pravidelně monitorovat srdeční činnost, ihned však informujte svého ošetřujícího lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených příznaků.

- Syndrom nádorového rozpadu (skupina metabolických komplikací vyskytujících se po léčbě rakoviny a které jsou charakterizované vysokými hladinami draslíku a fosfátu a nízkými hladinami vápníku v krvi). Příznaky mohou zahrnovat problémy s ledvinami (slabost, dušnost, únavu a zmatenost), problémy se srdcem (kmitání srdce nebo zrychlená nebo zpomalená tepová frekvence), epileptické záchvaty, zvracení nebo průjem a brnění úst, rukou nebo nohou.

Pokud budete po ukončení léčby přípravkem Herceptin pozorovat kterýkoli z výše uvedených příznaků, měl(a) byste navštívit svého lékaře a informovat ho, že jste byl(a) léčen(a) přípravkem Herceptin.

Existují dvě různé lékové formy přípravku Herceptin:

- jeden se podává infuzí do žíly po dobu 30 až 90 minut
- druhý je podáván v podkožní injekci po dobu 2-5 minut.

V klinických studiích porovnávajících tyto dva způsoby podávání byly infekce a srdeční příhody vedoucí k hospitalizaci častější u přípravku podávaného v podkožní injekci. Bylo rovněž více místních reakcí v místě vpichu injekce a častější zvýšení krevního tlaku. Ostatní nežádoucí účinky byly podobné.

Velmi časté nežádoucí účinky přípravku Herceptin: mohou postihnout více než 1 pacienta z 10

- infekce
- průjem
- zácpa
- pálení žáhy (trávicí obtíže)
- únava
- kožní vyrážka
- bolest na hrudi
- bolest břicha
- bolest kloubů
- snížení počtu červených krvinek nebo bílých krvinek (napomáhají v boji proti infekcím), někdy s horečkou
- bolest svalů
- zánět spojivek
- zvýšené slzení
- krvácení z nosu
- rýma
- vypadávání vlasů
- třes
- návaly horka
- závrať
- poruchy nehtů
- snížení tělesné hmotnosti
- nechutenství
- nespavost (insomnie)
- změněné vnímání chuti
- snížení počtu krevních destiček
- tvorba podlitin
- necitlivost nebo brnění prstů na ruce a nohou, což se výjimečně může rozšířit do zbytku končetiny
- zčervenání, otok nebo bolest v ústech a/nebo krku
- bolest, otok, zčervenání nebo brnění rukou a/nebo nohou
- dušnost
- bolest hlavy
- kašel
- zvracení
- pocit na zvracení

Časté nežádoucí účinky přípravku Herceptin: mohou postihnout až 1 pacienta z 10

- alergické reakce
- infekce v hrdle
- infekce močového měchýře a kůže
- zánět prsu
- zánět jater
- poruchy ledvin
- zvýšení svalového napětí nebo tenze (hypertonie)
- bolest v pažích a/nebo nohou
- svědivá kožní vyrážka
- spavost (somnia)
- hemoroidy
- svědění
- sucho v ústech a suchá kůže
- suché oči
- pocení
- pocit slabosti a celkový pocit nemoci
- úzkost
- deprese
- astma
- infekce plic
- poruchy plic
- bolest zad
- bolest krku (šije)
- bolest kostí
- akné
- křeče v dolních končetinách

Méně časté nežádoucí účinky přípravku Herceptin: mohou postihnout až 1 pacienta ze 100

- hluchota
- kožní vyrážka s kopřivkovým výsevem
- sípání
- zánět nebo zjizvení plic

Vzácné nežádoucí účinky přípravku Herceptin: mohou postihnout až 1 pacienta z 1000

- žloutenka
- anafylaktické reakce

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny v souvislosti s podáním přípravku Herceptin: frekvence z dostupných údajů nelze určit

- abnormální nebo poškozená srážlivost krve
- vysoké hladiny draslíku
- otok nebo krvácení v zadní části oka
- šok
- abnormální srdeční rytmus
- dechová tíseň
- dechové selhání
- akutní hromadění tekutiny v plicích
- akutní zúžení dechových cest
- abnormálně nízká hladina kyslíku v krvi
- dechové obtíže při poloze vleže
- poškození jater
- otok obličeje, rtů, hrdla
- selhání ledvin
- abnormálně nízké množství tekutiny, která obklopuje dítě v děloze
- selhání vývoje plic dítěte v děloze
- abnormální vývoj ledvin dítěte v děloze

Některé z těchto nežádoucích účinků mohou být způsobeny karcinomem prsu. Pokud používáte přípravek Herceptin v kombinaci s chemoterapií, některé nežádoucí účinky mohou být vyvolány chemoterapií.

Jestliže zaznamenáte jakýkoliv nežádoucí účinek, sdělte to, prosím, svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V***. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Herceptin uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a na nálepce injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

Po otevření lahvičky má být roztok okamžitě použit.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si před podáním všimnete pevných částic nebo změny barvy.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Herceptin obsahuje

- Léčivou látkou je trastuzumabum. Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje trastuzumabum 600 mg.
- Dalšími složkami jsou vorhialuronidasa alfa (rHuPH20), histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalózy, methionin, polysorbát 20, voda pro injekci.

Jak přípravek Herceptin vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Herceptin je injekční roztok, který je dodáván ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou, která obsahuje 5 ml (600 mg) trastuzumabu. Roztok je čirý až opalescentní, bezbarvý až nažloutlý.

Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

Výrobce

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 8001 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.