

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Herceptin 150 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 150 mg trastuzumaba, humaniziranog IgG1 monoklonskog protutijela proizvedenog u kulturi stanica sisavaca u suspenziji (stanice jajnika kineskog hrčka) i pročišćenog afinitetnom i ionsko-izmjenjivačkom kromatografijom uključujući specifičnu inaktivaciju virusa i postupke uklanjanja.

Rekonstituirana otopina lijeka Herceptin sadrži 21 mg/ml trastuzumaba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Liofilizirani prašak bijele do blijedožute boje.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Rak dojke

#### Metastatski rak dojke

Herceptin je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojke:

- kao monoterapija u liječenju bolesnika koji su prošli najmanje dvije linije kemoterapije za metastatsku bolest. Prethodna kemoterapija morala je uključivati barem jedan antraciklin i jedan taksan, osim u bolesnika koji nisu bili pogodni za liječenje navedenim lijekovima. U bolesnika s pozitivnim hormonskim receptorima indiciran je u slučaju progresije na provedenu hormonsku terapiju, što ne vrijedi za bolesnike koji nisu bili pogodni za hormonsko liječenje.
- u kombinaciji s paklitaxelom u liječenju bolesnika koji prethodno nisu primali kemoterapiju za metastatsku bolest i onih koji nisu pogodni za liječenje antraciklinom.
- u kombinaciji s docetakselom u liječenju bolesnika koji nisu prethodno primali kemoterapiju za metastatsku bolest.
- u kombinaciji s inhibitorom aromataze u liječenju postmenopauzalnih bolesnica s metastatskim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore, koje nisu prethodno liječene trastuzumabom.

#### Rani rak dojke

Herceptin je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke:

- nakon kirurškog zahvata, kemoterapije (neoadjuvantne ili adjuvantne) i radioterapije (ako su provedeni) (vidjeti dio 5.1)

- nakon adjuvantne kemoterapije doksorubicinom i ciklofosamidom u kombinaciji s paklitakselom ili docetakselom.
- u kombinaciji s adjuvantnom kemoterapijom koja uključuje docetaksel i karboplatin.
- u kombinaciji s neoadjuvantnom kemoterapijom nakon koje slijedi adjuvantna terapija lijekom Herceptin za lokalno uznapredovalu (uključujući upalnu) bolest ili tumore promjera > 2 cm (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Herceptin treba davati samo onim bolesnicima s metastatskim ili ranim rakom dojke čije tumorske stanice pokazuju povećanu ekspresiju HER2 ili HER2 gensku amplifikaciju što je potvrđeno preciznom i validiranom metodom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

#### Metastatski rak želuca

Herceptin je u kombinaciji s kapecitabinom ili 5-fluorouracilom i cisplatinom indiciran u liječenju odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim metastatskim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja, koji nisu prethodno primali kemoterapiju za metastatsku bolest.

Herceptin treba davati samo onim bolesnicima s metastatskim rakom želuca čije tumorske stanice pokazuju povećanu ekspresiju HER2 određenu imunohistokemijski kao 2+ i potvrđenu SISH-om ili FISH-om, ili određenu imunohistokemijski kao 3+. Treba koristiti precizne i validirane metode određivanja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

## **4.2 Doziranje i način primjene**

Testiranje ekspresije HER2 je obvezatno prije početka liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Liječenje lijekom Herceptin smije započeti samo liječnik s iskustvom u primjeni citotoksične kemoterapije (vidjeti dio 4.4), a lijek smije primijeniti samo zdravstveni radnik.

Važno je provjeriti podatke na pakiranju lijeka kako bi se osiguralo da bolesnik primi odgovarajuću formulaciju lijeka (intravensku ili supkutanu u fiksnoj dozi) koja mu je propisana. Herceptin u intravenskoj formulaciji nije namijenjen za supkutanu primjenu i smije se primijeniti isključivo intravenskom infuzijom.

Prelazak s liječenja intravenskom formulacijom lijeka Herceptin na supkutane formulacije lijeka Herceptin i obrnuto, uz trojedni režim doziranja (q3w), istraživao se u ispitivanju MO22982 (vidjeti dio 4.8).

U svrhu sprečavanja medikacijskih pogrešaka, važno je provjeriti naljepnice na bočicama kako biste bili sigurni da je lijek koji se priprema i primjenjuje Herceptin (trastuzumab), a ne neki drugi lijek koji sadrži trastuzumab (npr. trastuzumab emtanzin ili trastuzumab derukstekan).

### Doziranje

#### Metastatski rak dojke

##### *Trotjedni ciklusi*

Preporučena početna udarna doza iznosi 8 mg/kg tjelesne težine. Preporučena doza održavanja koja se primjenjuje u trojednim intervalima iznosi 6 mg/kg tjelesne težine, a počinje se primjenjivati 3 tjedna nakon udarne doze.

##### *Tjedni ciklusi*

Preporučena početna udarna doza lijeka Herceptin iznosi 4 mg/kg tjelesne težine. Preporučena doza održavanja lijeka Herceptin koja se primjenjuje u tjednim intervalima iznosi 2 mg/kg tjelesne težine, a počinje se primjenjivati tjedan dana nakon udarne doze.

### *Primjena u kombinaciji s paklitakselom ili docetakselom*

U pivotalnim kliničkim ispitivanjima (H0648g, M77001) paklitaksel ili docetaksel primjenjivan je dan nakon prve doze lijeka Herceptin (za dozu vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za paklitaksel ili docetaksel) i neposredno nakon sljedećih doza lijeka Herceptin ako je bolesnik prethodnu dozu lijeka Herceptin dobro podnio.

### *Primjena u kombinaciji s inhibitorom aromataze*

U pivotalnom kliničkom ispitivanju (BO16216) Herceptin i anastrozol primjenjivani su od prvoga dana. Nije bilo ograničenja vezanih za vrijeme primjene lijeka Herceptin i anastrozola (za dozu vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za anastrozol ili ostale inhibitore aromataze).

### Rani rak dojke

#### *Trotjedni i tjedni ciklusi*

U trotjednim ciklusima preporučena početna udarna doza lijeka Herceptin iznosi 8 mg/kg tjelesne težine. Preporučena doza održavanja lijeka Herceptin koja se primjenjuje u trotjednim intervalima iznosi 6 mg/kg tjelesne težine, a počinje se primjenjivati 3 tjedna nakon udarne doze.

U tjednim ciklusima (početna udarna doza od 4 mg/kg nakon koje se nastavlja dozom od 2 mg/kg svakog tjedna) istodobno s paklitakselom nakon kemoterapije doksorubicinom i ciklofosamidom.

Vidjeti dio 5.1 za doziranje u kombinaciji s kemoterapijom.

### Metastatski rak želuca

#### *Trotjedni ciklusi*

Preporučena početna udarna doza iznosi 8 mg/kg tjelesne težine. Preporučena doza održavanja koja se primjenjuje u trotjednim intervalima iznosi 6 mg/kg tjelesne težine, a počinje se primjenjivati 3 tjedna nakon početne doze.

### Rak dojke i rak želuca

#### *Trajanje liječenja*

U bolesnika s metastatskim rakom dojke ili metastatskim rakom želuca liječenje lijekom Herceptin traje do progresije bolesti. U bolesnika s ranim rakom dojke liječenje lijekom Herceptin traje godinu dana ili do povrata bolesti, što god nastupi ranije; ne preporučuje se produljiti liječenje ranog raka dojke dulje od jedne godine (vidjeti dio 5.1).

#### *Smanjenje doze*

Tijekom kliničkih ispitivanja doza lijeka Herceptin nije bila smanjivana. Liječenje se može nastaviti tijekom razdoblja reverzibilne, kemoterapijom izazvane mijelosupresije, ali je bolesnike tijekom tog razdoblja potrebno pažljivo promatrati kako bi se pravodobno opazile komplikacije neutropenije. Za informacije o smanjenju ili odgađanju doze paklitaksela, docetaksela ili inhibitora aromataze pogledajte Sažetke opisa svojstava tih lijekova.

Ako postotak e젝cijske frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) padne za  $\geq 10$  bodova od početne vrijednosti I TAKOĐER na manje od 50%, terapiju je potrebno prekinuti i ponoviti procjenu LVEF-a unutar otprilike 3 tjedna. Ako se LVEF ne poboljša ili se još više smanji, ili ako se razvije simptomatsko kongestivno zatajenje srca (CHF), potrebno je ozbiljno razmotriti mogućnost prekida liječenja lijekom Herceptin, osim u slučaju kada koristi za pojedinog bolesnika nadmašuju rizike. Sve takve bolesnike treba uputiti na kardiološki pregled i pratiti.

#### *Propuštene doze*

Ako je bolesnik propustio primiti dozu lijeka Herceptin za tjedan dana ili manje, nužno je što prije primijeniti uobičajenu dozu održavanja (tjedni ciklusi: 2 mg/kg; trotjedni ciklusi: 6 mg/kg). Ne čekajte sljedeći planirani ciklus. Sljedeću dozu održavanja treba primijeniti 7 dana nakon toga ako bolesnik prima tjedni raspored doziranja, odnosno 21 dan nakon toga ako prima trotjedni raspored doziranja.

Ako je bolesnik propustio primiti dozu lijeka Herceptin za više od tjedan dana, potrebno je što prije ponoviti udarnu dozu lijeka Herceptin u infuziji trajanja približno 90 minuta (tjedni ciklusi: 4 mg/kg; trotjedni ciklusi: 8 mg/kg). Sljedeću dozu održavanja lijeka Herceptin (tjedni ciklusi: 2 mg/kg; trotjedni ciklusi: 6 mg/kg) treba primijeniti 7 dana nakon toga ako bolesnik prima tjedni raspored doziranja, odnosno 21 dan nakon toga ako prima trotjedni raspored doziranja.

#### *Posebne populacije*

Posebna farmakokinetička ispitivanja nisu provedena u starijih osoba niti u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Analizom populacijske farmakokinetike nije dokazano da doba i oštećenje funkcije bubrega utječu na raspoloživost trastuzumaba.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nije opravdana primjena lijeka Herceptin u pedijatrijskoj populaciji.

#### Način primjene

Udarnu dozu lijeka Herceptin potrebno je primijeniti u 90-minutnoj intravenskoj infuziji. Ne primjenjujte je kao intravensku injekciju ili bolus. Intravensku infuziju lijeka Herceptin treba dati stručni zdravstveni radnik obučan za liječenje anafilaksije, a na raspolaganju treba biti oprema za hitne slučajeve. Bolesnike je potrebno promatrati najmanje 6 sati nakon početka prve infuzije te 2 sata nakon početka svake sljedeće infuzije kako bi se uočili simptomi poput vrućice i zimice ili drugi simptomi koji su vezani uz primjenu infuzije (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Prekid ili usporavanje infuzije može pomoći kontrolirati takve simptome. Infuziju je moguće nastaviti nakon povlačenja simptoma.

Ako je bolesnik dobro podnio početnu udarnu dozu, sljedeće se doze mogu primjenjivati u 30-minutnoj infuziji.

Za upute o rekonstituciji lijeka Herceptin u intravenskoj formulaciji prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na trastuzumab, mišje proteine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška dispneja u mirovanju zbog komplikacija uznapredovale zloćudne bolesti ili potreba za dodatnom terapijom kisikom.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Testiranje ekspresije HER2 mora se provesti u specijaliziranom laboratoriju koji može osigurati odgovarajuću provjeru valjanosti postupaka testiranja (vidjeti dio 5.1).

Trenutno nema dostupnih podataka dobivenih kliničkim ispitivanjima o ponovnom liječenju bolesnika koji su prethodno adjuvantno liječeni lijekom Herceptin.

#### Disfunkcija srca

#### Opća razmatranja

U bolesnika liječenih lijekom Herceptin postoji povećan rizik od razvoja kongestivnog zatajenja srca (engl. *congestive heart failure*, CHF) (klase II-IV prema *New York Heart Association* [NYHA]) ili asimptomatske disfunkcije srca. Ti su događaji primijećeni u bolesnika koji su primali monoterapiju lijekom Herceptin ili Herceptin u kombinaciji s paklitakselom ili docetakselom, osobito nakon kemoterapije koja je sadržavala antracikline (doksorubicin ili epirubicin). Navedeni događaji mogu

biti umjereni do teški i u nekim slučajevima povezani sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Osim toga, neophodan je oprez pri liječenju bolesnika u kojih postoji povećan srčani rizik, npr. hipertenzija, dokumentirana bolest koronarnih arterija, kongestivno zatajenje srca, ejekcijska frakcija lijeve klijetke (LVEF) < 55%, starija dob.

Svi bolesnici koji su kandidati za liječenje lijekom Herceptin, osobito oni prethodno liječeni antraciklinima i ciklofosfamidom (AC protokol), prije početka liječenja moraju obaviti osnovni kardiološki pregled koji uključuje uzimanje anamneze, fizikalni pregled, elektrokardiogram (EKG), ultrazvuk srca i/ili radionuklidnu ventrikulografiju (MUGA) ili magnetsku rezonanciju. Praćenjem je moguće uočiti bolesnike koji razvijaju disfunkciju srca. Kardiološke preglede, istovjetne onom obavljenom u sklopu početne procjene, potrebno je ponavljati svaka 3 mjeseca tijekom liječenja te svakih 6 mjeseci nakon završetka liječenja do 24 mjeseca od posljednje primjene lijeka Herceptin. Potrebna je pomna procjena rizika i koristi liječenja prije donošenja odluke o liječenju lijekom Herceptin.

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize svih dostupnih podataka (vidjeti dio 5.2), trastuzumab može biti prisutan u cirkulaciji do 7 mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Herceptin. U bolesnika koji nakon prestanka liječenja lijekom Herceptin počnu uzimati antracikline postoji povećan rizik disfunkcije srca. Ako je moguće, uputno je izbjegavati primjenu antraciklinske terapije do 7 mjeseci nakon prestanka primjene lijeka Herceptin. Ako se antraciklini ipak primijene, potrebno je pažljivo pratiti srčanu funkciju bolesnika.

U bolesnika u kojih nakon početne procjene postoji sumnja na kardiovaskularnu bolest potrebno je razmotriti formalnu kardiološku procjenu. Funkciju srca potrebno je pratiti tijekom liječenja (primjerice, svakih 12 tjedana) u svih bolesnika. Na taj je način moguće uočiti bolesnike koji razvijaju disfunkciju srca. Bolesnicima koji razviju asimptomatsku disfunkciju srca mogli bi koristiti češći pregledi (primjerice, svakih 6-8 tjedana). Ako se u bolesnika primijeti kontinuirano smanjenje funkcije lijeve klijetke, koje ostaje asimptomatsko, potrebno je razmotriti prekid terapije lijekom Herceptin ako ona nije polučila nikakvu kliničku korist.

Sigurnost kontinuirane ili ponovne primjene lijeka Herceptin u bolesnika u kojih se razvila disfunkcija srca nije prospektivno ispitana. Ako postotak LVEF-a padne za  $\geq 10$  bodova ispod početne vrijednosti I TAKOĐER na manje od 50 %, terapiju je potrebno prekinuti i ponoviti procjenu LVEF-a unutar otprilike 3 tjedna. Ako se LVEF ne poboljša ili se još više smanji, ili ako se razvije simptomatsko kongestivno zatajenje srca, potrebno je ozbiljno razmotriti mogućnost prekida terapije lijekom Herceptin, osim u slučaju kada koristi za pojedinog bolesnika nadmašuju rizike. Sve takve bolesnike treba uputiti na kardiološki pregled i pratiti.

Ako se tijekom liječenja lijekom Herceptin razvije simptomatsko zatajenje srca, potrebno je primijeniti standardne lijekove koji se propisuju za CHF. U većine bolesnika u pivotalnim kliničkim ispitivanjima u kojih se razvio CHF ili asimptomatska disfunkcija srca, stanje se poboljšalo primjenom standardnog liječenja CHF-a inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitorom) ili blokatorom angiotenzinskih receptora i beta-blokatorom. Većina bolesnika sa simptomima srčane bolesti i dokazanom kliničkom koristi liječenja lijekom Herceptin nastavila je liječenje bez dodatnih klinički manifestnih srčanih događaja.

#### Metastatski rak dojke

Kod liječenja metastatskog raka dojke ne smiju se istodobno davati Herceptin i antraciklini.

U bolesnika s metastatskim rakom dojke koji su prethodno primali antracikline je također povećan rizik od disfunkcije srca pri liječenju lijekom Herceptin, premda je on manji od rizika u bolesnika koji istodobno primaju Herceptin i antracikline.

### Rani rak dojke

U bolesnika s ranim rakom dojke, kardiološki pregled istovjetan onom obavljenom u sklopu početne procjene, potrebno je ponavljati svaka 3 mjeseca tijekom liječenja te svakih 6 mjeseci nakon završetka liječenja do 24 mjeseca od posljednje primjene lijeka Herceptin. U bolesnika koji primaju kemoterapiju koja sadrži antracikline, preporučuje se daljnje praćenje jednom godišnje do 5 godina od posljednje primjene lijeka Herceptin ili dulje ako je uočeno daljnje smanjenje LVEF-a.

Bolesnici koji su imali infarkt miokarda (IM) u anamnezi, anginu pectoris koju treba liječiti, ranije ili postojeće kongestivno zatajenje srca (NYHA klase II-IV), LVEF < 55%, neku drugu kardiomiopatiju, srčanu aritmiju koju treba liječiti, klinički značajnu bolest srčanih zalistaka, loše kontroliranu hipertenziju (hipertenzija kontrolirana standardnim liječenjem nije predstavljala prepreku) i hemodinamički učinkovit perikardijalni izljev bili su isključeni iz pivotalnih ispitivanja adjuvantnog i neoadjuvantnog liječenja ranog raka dojke lijekom Herceptin, pa se liječenje za te bolesnike ne može preporučiti.

### *Adjuvantno liječenje*

Kod adjuvantnog liječenja ne smiju se istodobno davati Herceptin i antraciklini.

U bolesnika s ranim rakom dojke zabilježeno je povećanje incidencije simptomatskih i asimptomatskih srčanih događaja pri primjeni lijeka Herceptin nakon kemoterapije antraciklinima, u odnosu na njegovu primjenu nakon neantraciklinskog protokola s docetakselom i karboplatinom, a taj je porast incidencije bio izraženiji kada se Herceptin primjenjivao istodobno s taksanima nego kada se primjenjivao nakon terapije taksanima. Bez obzira na kemoterapijski protokol, većina simptomatskih srčanih događaja zabilježena je u prvih 18 mjeseci. U jednom od 3 provedena pivotalna ispitivanja s medijanom vremena praćenja od 5,5 godina (BCIRG006), u bolesnica koje su nakon antraciklinske terapije Herceptin primale istodobno s taksanima, zabilježen je kontinuirani porast kumulativne stope simptomatskih srčanih događaja ili događaja povezanih s LVEF-om; do 2,37% u odnosu na oko 1% u dvije usporedne skupine (antraciklin plus ciklofosamid uz nastavak liječenja taksanima te kombinacija taksana, karboplatina i lijeka Herceptin).

Faktori rizika za srčani događaj utvrđeni u četiri velika ispitivanja adjuvantnog liječenja uključivali su stariju dob (> 50 godina), nizak LVEF (< 55%) na početku liječenja, prije ili nakon početka liječenja paklitakselom, pad LVEF-a za 10-15 bodova te prethodnu ili istodobnu primjenu antihipertenziva. U bolesnika koji su Herceptin primali nakon završetka adjuvantne kemoterapije, rizik od disfunkcije srca povezivao se s većom kumulativnom dozom antraciklina primijenjenoga prije početka liječenja lijekom Herceptin te indeksom tjelesne mase (BMI) većim od 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Neoadjuvantno-adjuvantno liječenje*

U bolesnika s ranim rakom dojke koji zadovoljavaju uvjete za neoadjuvantno-adjuvantno liječenje Herceptin se smije davati istodobno s antraciklinima isključivo u bolesnika koji prije nisu primali kemoterapiju i samo uz protokole s niskim dozama antraciklina tj. onih s najvećom kumulativnom dozom doksorubicina od 180 mg/m<sup>2</sup> ili epirubicina od 360 mg/m<sup>2</sup>.

Ako su bolesnici u sklopu neoadjuvantnog liječenja istodobno primali antracikline u niskim dozama i Herceptin, nakon operacije ne smiju primati nikakvu drugu citotoksičnu kemoterapiju. U drugim se situacijama odluka o potrebi za dodatnom citotoksičnom kemoterapijom donosi na temelju individualnih čimbenika.

Iskustvo s istodobnom primjenom trastuzumaba i protokola s niskim dozama antraciklina zasada je ograničeno na dva ispitivanja (MO16432 i BO22227).

U pivotalnom ispitivanju MO16432, Herceptin se primjenjivao istodobno s neoadjuvantnom kemoterapijom koja se sastojala od tri ciklusa doksorubicina (kumulativna doza 180 mg/m<sup>2</sup>).

Incidencija simptomatske disfunkcije srca u skupini koja je primala Herceptin iznosila je 1,7%.

Pivotalno ispitivanje BO22227 bilo je dizajnirano tako da dokaže neinferiornost liječenja supkutanom formulacijom lijeka Herceptin u odnosu na intravensku formulaciju lijeka Herceptin na temelju dviju primarnih mjera ishoda - za farmakokinetiku i djelotvornost ( $C_{\text{trough}}$  trastuzumaba prije primjene doze u 8. ciklusu odnosno stopa potpunog patološkog odgovora [engl. *pathological complete response*, pCR] pri definitivnom kirurškom zahvatu) (vidjeti dio 5.1 Sažetka opisa svojstava lijeka za supkutanu formulaciju lijeka Herceptin). U pivotalnom ispitivanju BO22227, Herceptin se primjenjivao istodobno s neoadjuvantnom kemoterapijom koja se sastojala od četiri ciklusa epirubicina (kumulativna doza: 300 mg/m<sup>2</sup>); nakon medijana praćenja od više od 70 mjeseci, incidencija zatajenja srca/kongestivnog zatajenja srca iznosila je 0,3% u skupini koja je primala Herceptin za intravensku primjenu.

Kliničko iskustvo u bolesnika starijih od 65 godina je ograničeno.

### Reakcije povezane s infuzijom i preosjetljivost

Zabilježene su ozbiljne reakcije povezane s infuzijom lijeka Herceptin uključujući dispneju, hipotenziju, piskanje, hipertenziju, bronhospazam, supraventrikularnu tahiaritmiju, smanjenu zasićenost kisikom, anafilaksiju, respiratorni distres, urtikariju i angioedem (vidjeti dio 4.8). Rizik od pojave reakcija na primjenu lijeka može se smanjiti premedikacijom. Većina tih nuspojava javlja se unutar 2,5 sata od početka prve infuzije. U slučaju pojave infuzijske reakcije, infuziju je potrebno prekinuti ili usporiti, a bolesnika promatrati do povlačenja svih opaženih simptoma (vidjeti dio 4.2). Ovi se simptomi mogu liječiti analgeticima/antipireticima, poput meperidina ili paracetamola, ili antihistaminicima, poput difenhidramina. U većine bolesnika dolazi do povlačenja simptoma, nakon čega se nastavlja s daljnjim infuzijama lijeka Herceptin. Ozbiljne reakcije uspješno su liječene potpornom terapijom, primjerice kisikom, beta-agonistima i kortikosteroidima. U rijetkim slučajevima klinički tijek tih reakcija doveo je do smrtnog ishoda. Bolesnici s dispnejom u mirovanju uslijed komplikacija uznapredovale zloćudne bolesti i popratnih komorbiditeta, mogu imati povećan rizik od infuzijskih reakcija sa smrtnim ishodom. Te se bolesnike zato ne smije liječiti lijekom Herceptin (vidjeti dio 4.3).

Zabilježeni su i slučajevi početnog poboljšanja praćenog kliničkim pogoršanjem i odgođenim reakcijama s brzim kliničkim pogoršanjem nakon početnog poboljšanja. Smrtni ishod nastupio je u vremenu od nekoliko sati do jednog tjedna nakon infuzije. U vrlo rijetkim slučajevima infuzijski i plućni simptomi pojavili su se nakon više od 6 sati od početka infuzije lijeka Herceptin. Bolesnike je potrebno upozoriti na mogućnost kasne pojave simptoma te ih uputiti da se jave liječniku ako se ti simptomi pojave.

### Plućne reakcije

Teške plućne reakcije pri primjeni lijeka Herceptin zabilježene su u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Ti su slučajevi ponekad imali smrtni ishod. Također su prijavljeni slučajevi intersticijske bolesti pluća uključujući plućne infiltrate, sindroma akutnog respiratornog distresa, upale pluća, pneumonitisa, pleuralnog izljeva, respiratornog distresa, akutnog plućnog edema i respiratorne insuficijencije. Faktori rizika za intersticijsku bolest pluća uključuju prethodnu ili istodobnu terapiju drugim antineoplastičnim lijekovima koje se povezuje s intersticijskom bolesti pluća, kao što su to taksani, gemcitabin, vinorelbin i terapija zračenjem. Te se nuspojave mogu pojaviti kao dio infuzijskih reakcija ili s odgođenim nastupom. Bolesnici s dispnejom u mirovanju uslijed komplikacija uznapredovale zloćudne bolesti i popratnih komorbiditeta, mogu imati povećan rizik od plućnih reakcija. Te se bolesnike zato ne smije liječiti lijekom Herceptin (vidjeti dio 4.3). Potreban je oprez u slučaju pneumonitisa, posebno u bolesnika koji istodobno primaju taksane.



#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. Nisu primijećene klinički značajne interakcije između lijeka Herceptin i istodobno primijenjenih lijekova koji su se koristili u kliničkim ispitivanjima.

##### *Učinak trastuzumaba na farmakokinetiku drugih antineoplastika*

Farmakokinetički podaci iz ispitivanja BO15935 i M77004 u žena s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke ukazali su da prisutnost trastuzumaba (intravenska udarna doza od 8 mg/kg odnosno 4 mg/kg, nakon koje slijedi intravenska doza od 6 mg/kg svaka 3 tjedna odnosno 2 mg/kg jedanput tjedno) nije promijenila izloženost paklitakselu i doksorubicinu (i njihovim glavnim metabolitima 6- $\alpha$  hidroksil-paklitakselu, POH, i doksorubicinolu, DOL).

Međutim, trastuzumab može povećati ukupnu izloženost jednome od metabolita doksorubicina (7-deoksi-13-dihidro-doksorubicinon, D7D). Nije bila razjašnjena bioaktivnost metabolita D7D niti klinički značaj povećanih koncentracija toga metabolita.

Podaci iz ispitivanja JP16003, ispitivanja lijeka Herceptin (intravenska udarna doza od 4 mg/kg, nakon koje slijedi intravenska doza od 2 mg/kg jedanput tjedno) i docetaksela (60 mg/m<sup>2</sup> intravenski) s jednom skupinom žena japanskog podrijetla s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke, ukazali su da istodobna primjena lijeka Herceptin ne utječe na farmakokinetiku jednokratne doze docetaksela. Ispitivanje JP19959 bilo je podispitivanje ispitivanja BO18255 (ToGA), provedenoga u muškaraca i žena japanskog podrijetla s uznapredovalim rakom želuca u kojemu se ispitivala farmakokinetika kapecitabina i cisplatina primijenjenih u kombinaciji s lijekom Herceptin ili bez njega. Rezultati ovog podispitivanja ukazali su da istodobna primjena cisplatina ili istodobna primjena cisplatina i lijeka Herceptin ne utječe na izloženost bioaktivnim metabolitima (npr. 5-FU) kapecitabina. Međutim, kod istodobne primjene s lijekom Herceptin koncentracije samog kapecitabina bile su povećane, a njegov poluvijek produljen. Podaci su također ukazali da istodobna primjena kapecitabina ili istodobna primjena kapecitabina i lijeka Herceptin ne utječe na farmakokinetiku cisplatina.

Farmakokinetički podaci iz ispitivanja H4613g/GO01305 u bolesnika s metastatskim ili lokalno uznapredovalim inoperabilnim HER2 pozitivnim rakom ukazali su da trastuzumab nije utjecao na farmakokinetiku karboplatina.

##### *Učinak antineoplastika na farmakokinetiku trastuzumaba*

Usporedbom simuliranih koncentracija trastuzumaba u serumu nakon monoterapije lijekom Herceptin (udarna doza od 4 mg/kg intravenski / 2 mg/kg intravenski jedanput tjedno) i opaženih koncentracija u serumu žena japanskog podrijetla s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke (ispitivanje JP16003) nisu pronađeni dokazi farmakokinetičkog učinka istodobne primjene docetaksela na farmakokinetiku trastuzumaba.

Usporedbom farmakokinetičkih rezultata iz dvaju ispitivanja faze II (BO15935 i M77004), jednoga ispitivanja faze III (H0648g) u kojemu su bolesnice istodobno liječene lijekom Herceptin i paklitakselom te dvaju ispitivanja faze II u kojima je Herceptin primjenjivan u monoterapiji (W016229 i MO16982) u žena s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke, utvrđeno je da pojedinačne i srednje najniže koncentracije trastuzumaba u serumu variraju unutar svakoga ispitivanja i između svih ispitivanja, ali nije utvrđen jasan učinak istodobne primjene paklitaksela na farmakokinetiku trastuzumaba. Usporedba podataka o farmakokinetici trastuzumaba iz ispitivanja M77004, u kojem su žene s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojke bile istodobno liječene lijekom Herceptin, paklitakselom i doksorubicinom, s podacima o farmakokinetici trastuzumaba iz ispitivanja u kojima se Herceptin primjenjivao u monoterapiji (H0649g) ili u kombinaciji s antraciklinom plus ciklofosamidom ili paklitakselom (ispitivanje H0648g), ukazala je na to da doksorubicin i paklitaksel nemaju utjecaja na farmakokinetiku trastuzumaba.

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

Čini se da istodobna primjena anastrozola ne utječe na farmakokinetiku trastuzumaba.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### *Žene reproduktivne dobi*

Ženama reproduktivne dobi potrebno je preporučiti učinkovitu kontracepciju tijekom terapije lijekom Herceptin i 7 mjeseci nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 5.2).

##### *Trudnoća*

Ispitivanjima utjecaja na reprodukciju provedenim na makaki majmunima s dozama intravenske formulacije lijeka Herceptin do 25 puta većim od tjedne doze održavanja u ljudi od 2 mg/kg, nije dokazano smanjenje plodnosti niti opasnost za fetus. Primijećeno je da trastuzumab prolazi kroz posteljicu za vrijeme ranog (20.-50. dan gestacije) i kasnog (120.-150. dan gestacije) perioda fetalnog razvoja. Nije poznato može li primjena lijeka Herceptin utjecati na sposobnost reprodukcije. Budući da se na temelju ispitivanja provedenih na životinjama ne može pouzdano predvidjeti odgovor kod ljudi, primjenu lijeka Herceptin u trudnoći treba izbjegavati osim ako je moguća korist za majku veća od moguće opasnosti za fetus.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, u trudnica koje su primale Herceptin prijavljeni su slučajevi narušenog rasta i/ili funkcije bubrega kod fetusa povezani s oligohidramnionom, od kojih su neki bili povezani s fatalnom pulmonalnom hipoplazijom fetusa. Žene koje zatrudne potrebno je upozoriti na mogućnost štetnog utjecaja na fetus. Ako se lijekom Herceptin liječi trudnicu, ili ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja lijekom Herceptin ili unutar 7 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Herceptin, poželjno je pažljivo praćenje od strane multidisciplinarnog tima.

##### *Dojenje*

Ispitivanje provedeno na makaki majmunima kojima su od 120. do 150. dana graviditeta davane doze intravenske formulacije lijeka Herceptin 25 puta veće od tjednih doza održavanja u ljudi od 2 mg/kg, pokazalo je da se trastuzumab izlučuje u mlijeko nakon okota. Izlaganje trastuzumabu *in utero* i prisutnost trastuzumaba u serumu novorođenih majmuna nije bila povezana sa štetnim učincima na rast i razvoj od rođenja do 1 mjeseca života. Nije poznato izlučuje li se trastuzumab u majčino mlijeko u ljudi. Budući da se humani IgG1 izlučuje u majčino mlijeko u ljudi, a nema spoznaja o mogućem štetnom učinku na novorođenče, žene ne bi smjele dojiti tijekom liječenja lijekom Herceptin ni 7 mjeseci nakon posljednje doze lijeka.

##### *Plodnost*

Nema dostupnih podataka o plodnosti.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Herceptin malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8). Tijekom liječenja lijekom Herceptin mogu se javiti omaglica i somnolencija (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima u kojih su se razvili simptomi izazvani infuzijskom reakcijom (vidjeti dio 4.4) treba savjetovati da ne upravljaju vozilima niti rukuju strojevima dok se simptomi ne povuku.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Među najozbiljnije i/ili najčešće nuspojave dosad prijavljene pri primjeni lijeka Herceptin (u intravenskoj i supkutanoj formulaciji) ubrajaju se disfunkcija srca, reakcije povezane s infuzijom, hematotoksičnost (osobito neutropenija) infekcije i plućne nuspojave.

## Tablični prikaz nuspojava

U ovom dijelu, za prikaz nuspojava prema učestalosti korišteni su sljedeći kriteriji: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

U Tablici 1 su prikazane nuspojave povezane s primjenom intravenske formulacije lijeka Herceptin u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom u pivotalnim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet.

Sve uključene nuspojave temelje se na najvišim zabilježenim postotcima iz pivotalnih kliničkih ispitivanja. Dodatno, u Tablici 1 navedene su i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 1 Nuspojave prijavljene kod primjene intravenske formulacije lijeka Herceptin u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom u pivotalnim kliničkim ispitivanjima (N=8386) i nakon stavljanja lijeka u promet

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost</b>
Infekcije i infestacije	infekcija	vrlo često
	nazofaringitis	vrlo često
	neutropenijska sepsa	često
	cistitis	često
	gripa	često
	sinusitis	često
	kožna infekcija	često
	rinitis	često
	infekcija gornjeg dišnog sustava	često
	infekcija mokraćnih puteva	često
	faringitis	često
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	progresija zloćudnih neoplazmi	nepoznato
	progresija neoplazme	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	febrilna neutropenija	vrlo često
	anemija	vrlo često
	neutropenija	vrlo često
	smanjeni broj bijelih krvnih stanica/leukopenija	vrlo često
	trombocitopenija	vrlo često
	hipoprotrombinemija	nepoznato
	imunološka trombocitopenija	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost	često
	+ anafilaktička reakcija	rijetko
	+ anafilaktički šok	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjenje težine/gubitak težine	vrlo često
	anoreksija	vrlo često
	sindrom tumorske lize	nepoznato
	hiperkalijemija	nepoznato

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost</b>
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	vrlo često
	anksioznost	često
	depresija	često
Poremećaji živčanog sustava	<sup>1</sup> tremor	vrlo često
	omaglica	vrlo često
	glavobolja	vrlo često
	parestezija	vrlo često
	disgeuzija	vrlo često
	periferna neuropatija	često
	hipertonija	često
	somnolencija	često
Poremećaji oka	konjunktivitis	vrlo često
	pojačano suženje	vrlo često
	suhoća oka	često
	edem papile vidnog živca	nepoznato
	krvarenje mrežnice	nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	gluhoća	manje često
Srčani poremećaji	<sup>1</sup> sniženi krvni tlak	vrlo često
	<sup>1</sup> povišeni krvni tlak	vrlo često
	<sup>1</sup> nepravilni otkucaji srca	vrlo često
	<sup>1</sup> undulacija srca	vrlo često
	smanjena e젝cijska frakcija*	vrlo često
	<sup>+</sup> zatajenje srca (kongestivno)	često
	<sup>+1</sup> supraventrikularna tahiaritmija	često
	kardiomiopatija	često
	<sup>1</sup> palpitacije	često
	perikardijalni izljev	manje često
	kardiogeni šok	nepoznato
	galopni ritam	nepoznato
	Krvožilni poremećaji	navale vrućine
<sup>+1</sup> hipotenzija		često
vazodilatacija		često

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost</b>
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	+dispneja	vrlo često
	kašalj	vrlo često
	epistaksa	vrlo često
	rinoreja	vrlo često
	+pneumonija	često
	astma	često
	plućni poremećaji	često
	+pleuralni izljev	često
	+ <sup>1</sup> piskanje	manje često
	pneumonitis	manje često
	+plućna fibroza	nepoznato
	+respiratorni distres	nepoznato
	+zatajenje dišnog sustava	nepoznato
	+plućni infiltrat	nepoznato
	+akutni plućni edem	nepoznato
	+akutni respiratorni distres sindrom	nepoznato
	+bronhospazam	nepoznato
	+hipoksija	nepoznato
	+smanjena zasićenost kisikom	nepoznato
	edem larinksa	nepoznato
	ortopneja	nepoznato
edem pluća	nepoznato	
intersticijska bolest pluća	nepoznato	
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje	vrlo često
	povraćanje	vrlo često
	mučnina	vrlo često
	<sup>1</sup> oticanje usana	vrlo često
	bol u abdomenu	vrlo često
	dispepsija	vrlo često
	konstipacija	vrlo često
	stomatitis	vrlo često
	hemoroidi	često
	suha usta	često
	Poremećaji jetre i žuči	oštećenje jetrenih stanica
hepatitis		često
osjetljivost jetre		često
žutica		rijetko

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost</b>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	eritem	vrlo često
	osip	vrlo često
	<sup>1</sup> oticanje lica	vrlo često
	alopecija	vrlo često
	promjene na noktima	vrlo često
	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije	vrlo često
	akne	često
	suhoća kože	često
	ekhimoza	često
	hiperhidroza	često
	makulopapularni osip	često
	pruritus	često
	onihoklaza	često
	dermatitis	često
	urtikarija	manje često
angioedem	nepoznato	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija	vrlo često
	<sup>1</sup> napetost mišića	vrlo često
	mialgija	vrlo često
	artritis	često
	bol u leđima	često
	bol u kostima	često
	grčevi u mišićima	često
	bol u vratu	često
	bol u ekstremitetima	često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	poremećaj funkcije bubrega	često
	membranski glomerulonefritis	nepoznato
	glomerulonefropatija	nepoznato
	zatajenje bubrega	nepoznato
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	oligohidramnion	nepoznato
	renalna hipoplazija	nepoznato
	pulmonalna hipoplazija	nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	upala dojke/mastitis	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija	vrlo često
	bol u prsnom košu	vrlo često
	zimica	vrlo često
	umor	vrlo često
	simptomi nalik gripu	vrlo često
	reakcije na infuziju	vrlo često
	bol	vrlo često
	pireksija	vrlo često
	upala sluznica	vrlo često
	periferni edem	vrlo često
	malaksalost	često
edem	često	

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	kontuzije	često

+ Označava nuspojave povezane sa smrtnim ishodom.

1 Označava nuspojave koje su uglavnom prijavljivane u vezi s reakcijama izazvanima infuzijom. Nema podataka o točnim postotcima za te nuspojave.

\* Opaženo u kombinacijskoj terapiji nakon antraciklina i u kombinaciji s taksanima.

## Opis odabranih nuspojava

### Disfunkcija srca

Kongestivno zatajenje srca (NYHA klase II – IV), česta je nuspojava kod primjene lijeka Herceptin, ponekad povezana i sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4). U bolesnika liječenih lijekom Herceptin primijećeni su znakovi i simptomi disfunkcije srca, poput dispneje, ortopneje, pojačanog kašlja, plućnog edema, trećeg srčanog zvuka ili smanjene ejekcijske frakcije klijetke (vidjeti dio 4.4).

U 3 pivotalna klinička ispitivanja adjuvantne primjene lijeka Herceptin u kombinaciji s kemoterapijom, incidencija disfunkcije srca stupnja 3/4 (osobito simptomatsko kongestivno zatajenje srca) je bila slična u bolesnika koji su primili samo kemoterapiju (dakle, nisu primili Herceptin) i u bolesnika koji su primili Herceptin nakon taksana (0,3-0,4%). Učestalost je bila najviša u bolesnika koji su Herceptin primali istodobno s taksanima (2,0%). U neoadjuvantnom liječenju, iskustvo s istodobnom primjenom lijeka Herceptin i niske doze antraciklina je ograničeno (vidjeti dio 4.4).

Kada se Herceptin primjenjivao nakon završetka adjuvantne kemoterapije, zatajenje srca NYHA klase III-IV primijećeno je u 0,6% bolesnika iz skupine liječene godinu dana nakon medijana od 12 mjeseci praćenja. U ispitivanju BO16348, nakon medijana praćenja od 8 godina, incidencija teškog kongestivnog zatajenja srca (NYHA klase III i IV) u skupini liječenoj 1 godinu lijekom Herceptin iznosila je 0,8%, dok je stopa blage simptomatske i asimptomatske disfunkcije lijeve klijetke iznosila 4,6%.

Reverzibilnost teškog kongestivnog zatajenja srca (definirana kao sljed od najmanje dviju uzastopnih vrijednosti LVEF  $\geq$  50% nakon događaja) bila je primjetna u 71,4% bolesnika liječenih lijekom Herceptin. Reverzibilnost blage simptomatske i asimptomatske disfunkcije lijeve klijetke dokazana je u 79,5% bolesnika liječenih lijekom Herceptin. Približno 17% događaja povezanih s disfunkcijom srca nastupilo je nakon završetka liječenja lijekom Herceptin.

U pivotalnim ispitivanjima intravenske formulacije lijeka Herceptin u metastatskoj bolesti, incidencija srčane disfunkcije kretala se između 9% i 12% kod primjene u kombinaciji s paklitakselom, u usporedbi s 1% - 4% kod primjene samo paklitaksela. Kod primjene u monoterapiji, stopa je iznosila 6% do 9%. Najviša stopa srčane disfunkcije zabilježena je u bolesnica koje su primale Herceptin istodobno s antraciklinom/ciklofosfamidom (27%), što je bilo značajno više nego kod primjene samo antraciklina/ciklofosfamida (7% – 10%). U kasnijem ispitivanju u kojem se prospektivno pratila srčana funkcija, incidencija simptomatskog kongestivnog zatajenja srca bila je 2,2% u bolesnica koje su primale Herceptin i docetaksel, u usporedbi s 0% u bolesnica koje su primale samo docetaksel. U većine bolesnica (79%) u kojih se u tim ispitivanjima razvila srčana disfunkcija došlo je do poboljšanja nakon što su primile standardnu terapiju za kongestivno zatajenje srca.

### *Infuzijske reakcije, reakcije slične alergijama i preosjetljivost*

Procjenjuje se da će otprilike 40 % bolesnika u tijeku liječenja lijekom Herceptin razviti neki oblik infuzijske reakcije. Međutim, većina infuzijskih reakcija je blagog do umjerenog intenziteta (prema NCI-CTC stupnjevanju) i uglavnom se javlja na početku liječenja tj. za vrijeme 1., 2. i 3. infuzije te im se učestalost smanjuje sa svakom sljedećom infuzijom. Te reakcije uključuju zimicu, vrućicu, dispneju, hipotenziju, piskanje pri disanju, bronhospazam, tahikardiju, smanjenu zasićenost kisikom, respiratorni distress, osip, mučninu i povraćanje i glavobolju (vidjeti dio 4.4). Stopa reakcija svih stupnjeva povezanih s infuzijom lijeka varirala je od ispitivanja do ispitivanja ovisno o indikaciji,

metodologiji prikupljanja podataka te o tome je li se trastuzumab primjenjivao u kombinaciji s kemoterapijom ili kao monoterapija.

Teške anafilaktičke reakcije koje zahtijevaju dodatnu hitnu intervenciju obično se javljaju tijekom 1. ili 2. infuzije lijeka Herceptin (vidjeti dio 4.4) i mogu završiti smrtnim ishodom.

U izoliranim su slučajevima primijećene anafilaktoidne reakcije.

#### *Hematotoksičnost*

Febrilna neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija i neutropenija su vrlo česte. Učestalost hipoprotrombinemije nije poznata. Rizik od pojave neutropenije neznatno je veći kada se trastuzumab primjenjuje s docetakselom nakon terapije antraciklinima.

#### *Plućne reakcije*

Pri primjeni lijeka Herceptin uočene su teške plućne nuspojave koje su završavale smrtnim ishodom. Te nuspojave između ostalog uključuju plućne infiltrate, akutni respiratorni distress sindrom, upalu pluća, pneumonitis, pleuralni izljev, respiratorni distress, akutni plućni edem i respiratornu insuficijenciju (vidjeti dio 4.4).

Pojedinosti o mjerama za smanjenje rizika u skladu s Europskim planom upravljanja rizicima navedene su u dijelu Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi (dio 4.4).

#### Imunogenost

U sklopu ispitivanja neoadjuvantnog-adjuvantnog liječenja ranog raka dojke (BO22227), nakon medijana praćenja od više od 70 mjeseci, u 10,1% (30/296) bolesnika liječenih lijekom Herceptin za intravensku primjenu razvila su se protutijela na trastuzumab. Neutralizirajuća protutijela na trastuzumab pronađena su u uzorcima prikupljenima nakon početka ispitivanja u 2 od 30 bolesnika u skupini liječenoj lijekom Herceptin za intravensku primjenu.

Klinički značaj tih protutijela nije poznat. Prisutnost protutijela na trastuzumab nije utjecala na farmakokinetiku, djelotvornost (određenu potpunim patološkim odgovorom [engl. *pathological complete response*, pCR] i preživljenjem bez događaja [engl. *event-free survival*, EFS]) niti sigurnost određenu na temelju nastupa reakcija povezanih s primjenom lijeka Herceptin za intravensku primjenu.

Nema dostupnih podataka o imunogenosti lijeka Herceptin kod raka želuca.

#### Prelazak s liječenja intravenskom formulacijom lijeka Herceptin na supkutanu formulaciju lijeka Herceptin i obrnuto

U ispitivanju MO22982 istraživao se prelazak s intravenske formulacije lijeka Herceptin na supkutanu formulaciju lijeka Herceptin i obrnuto, a primarni je cilj bio ocijeniti daju li bolesnici prednost intravenskom ili supkutanom putu primjene trastuzumaba. U ovom su se ispitivanju ocjenjivale 2 kohorte (jedna je primjenjivala supkutanu formulaciju u bočici, a druga supkutanu formulaciju u sustavu za primjenu). Radilo se o ukriženom ispitivanju s dvije skupine, u kojem je 488 bolesnika bilo randomizirano da prima jedan od dvaju različitih trodnevnih sljedova liječenja lijekom Herceptin (i.v. [1.-4. ciklus] → s.c. [5.-8. ciklus] ili s.c. [1.-4. ciklus] → i.v. [5.-8. ciklus]). Bolesnici ili prethodno nisu bili liječeni intravenskom formulacijom lijeka Herceptin (20,3%) ili su već bili izloženi intravenskoj formulaciji lijeka Herceptin (79,7%). Kod slijeda i.v. → s.c. (objedinjene kohorte koje su primale s.c. formulaciju u bočici i s.c. formulaciju u sustavu za primjenu), stopa štetnih događaja (svih stupnjeva) prije prelaska (1.-4. ciklus) iznosila je 53,8%, a nakon prelaska (5.-8. ciklus) 56,4%; kod slijeda s.c. → i.v. (objedinjene kohorte koje su primale s.c. formulaciju u bočici i s.c. formulaciju u sustavu za primjenu), stopa štetnih događaja (svih stupnjeva) prije prelaska iznosila je 65,4%, a nakon prelaska 48,7%.



Stope ozbiljnih štetnih događaja, štetnih događaja 3. stupnja i prekida liječenja zbog štetnih događaja zabilježene prije prelaska (1.-4. ciklus) bile su niske (<5%) i slične onima primijećenima nakon prelaska (5.-8. ciklus). Nije prijavljen nijedan štetan događaj 4. ili 5. stupnja.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

Nema iskustva s predoziranje u kliničkim ispitivanjima na ljudima. Nisu ispitivane pojedinačne doze lijeka Herceptin veće od 10 mg/kg; doza održavanja od 10 mg/kg svaka 3 tjedna nakon udarne doze od 8 mg/kg ispitivana je u kliničkom ispitivanju u bolesnika s metastatskim rakom želuca. Doze do te vrijednosti bolesnici su dobro podnosili.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01XC03

Trastuzumab je rekombinantno humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo za receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2). Povećana ekspresija HER2 uočena je u 20 %-30 % primarnih karcinoma dojke. Ispitivanja stupnja ekspresije HER2 u bolesnika s rakom želuca uporabom imunohistokemije (IHC) i fluorescentne *in-situ* hibridizacije (FISH) ili kromogene *in-situ* hibridizacije (CISH) pokazala su veliku varijabilnost ekspresije HER2 u rasponu od 6,8% do 34,0% kod IHC-a i od 7,1% do 42,6% kod FISH-a. Ispitivanja su pokazala da bolesnici s rakom dojke čije tumorske stanice pokazuju povećanu ekspresiju HER2 imaju kraće vrijeme preživljenja bez simptoma bolesti nego bolesnici s tumorom koji nemaju povećanu ekspresiju HER2. Izvanstanična domena receptora (ECD, p105) može se otpustiti u krvotok i mjeriti u uzorcima seruma.

#### Mehanizam djelovanja

Trastuzumab se visokim afinitetom i specifičnošću veže za poddomenu IV jukstamembranske regije ekstracelularne domene HER2. Vežanje trastuzumaba za HER2 inhibira HER2 signalni put neovisan od liganda i sprječava proteolitičko cijepanje njegove ekstracelularne domene, koje predstavlja aktivacijski mehanizam HER2. Kao rezultat toga, trastuzumab je i u pokusima *in vitro* i na životinjama inhibirao proliferaciju ljudskih tumorskih stanica koje imaju povećanu ekspresiju HER2. Osim toga, trastuzumab je snažan posrednik stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima. *In vitro* je pokazano da se trastuzumabom posredovana stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima odvija s većim afinitetom na tumorskim stanicama koje imaju povećanu ekspresiju HER2 u usporedbi s tumorskim stanicama koje nemaju povećanu ekspresiju HER2.

#### Određivanje povećane ekspresije HER2 ili genske amplifikacije HER2

##### *Određivanje povećane ekspresije HER2 ili genske amplifikacije HER2 kod raka dojke*

Herceptin se smije primjenjivati samo u onih bolesnika s tumorima čije stanice pokazuju povećanu ekspresiju HER2 ili HER2 gensku amplifikaciju utvrđenu preciznom i validiranom metodom. Povećana ekspresija HER2 treba biti utvrđena imunohistokemijskom metodom (IHC) određivanja fiksiranih blokova tumorskog tkiva (vidjeti dio 4.4). Genska amplifikacija HER2 treba biti utvrđena fluorescentnom *in situ* hibridizacijom (FISH) ili kromogenom *in situ* hibridizacijom (CISH) fiksiranih blokova tumorskog tkiva. Liječenje lijekom Herceptin preporučuje se onim bolesnicima koji imaju

izrazitu ekspresiju HER2 opisanu stupnjem 3+ na temelju IHC ili pak pozitivan FISH ili CISH rezultat.

Da bi se dobili točni i ponovljivi rezultati, ispitivanje se mora provesti u specijaliziranom laboratoriju koji može osigurati primjenu validiranih postupaka ispitivanja.

Preporučena ljestvica vrednovanja rezultata bojanja preparata po IHC metodi nalazi se u Tablici 2:

Tablica 2: Preporučena ljestvica vrednovanja rezultata bojanja preparata po IHC metodi kod raka dojke

Rezultat	Karakteristika obojenja	Objašnjenje povećane ekspresije HER2
0	Nema vidljive obojenosti ili se obojenost membrane primjećuje u < 10 % tumorskih stanica.	Negativna
1+	Blijeda, jedva uočljiva obojenost membrane u > 10 % tumorskih stanica. Obojeni su samo dijelovi stanične membrane.	Negativna
2+	Slaba do umjerena obojenost cijele membrane u > 10 % tumorskih stanica.	Nepouzdan rezultat
3+	Jaka obojenost cijele membrane otkrivena u > 10 % tumorskih stanica.	Pozitivna

Općenito, FISH se smatra pozitivnim ako je omjer broja genskih kopija HER2 po tumorskoj stanici i broja kopija kromosoma 17 veći ili jednak 2 ili ako postoje više od 4 kopije HER2 gena po tumorskoj stanici ako se ne koristi kromosomom 17 kao kontrola.

Općenito, CISH se smatra pozitivnim ako postoji više od pet kopija HER2 gena po jezgri u više od 50 % tumorskih stanica.

Detaljne upute o izvođenju testa i tumačenju rezultata analize potražite u pakiranjima validiranih FISH i CISH testova. Moguće je primijeniti i službene preporuke za testiranje HER2.

Što se tiče ostalih metoda koje se mogu koristiti za procjenu ekspresije HER2 proteina ili HER2 gena, analize je potrebno provoditi isključivo u laboratorijima koji raspolažu odgovarajućim, suvremenim validiranim metodama. Takve metode moraju biti dovoljno precizne i točne u procjeni povećane ekspresije HER2 te moraju biti u stanju razlikovati umjereno (2+) i izrazito (3+) povećanu ekspresiju HER2.

#### *Određivanje pojačane ekspresije HER2 ili HER2 genske amplifikacije kod raka želuca*

Za otkrivanje pojačane ekspresije HER2 ili HER2 genske amplifikacije potrebno je primjenjivati samo precizne i validirane metode. IHC se preporučuje kao prvi način testiranja, a u slučajevima kod kojih je potreban i status HER2 genske amplifikacije treba primijeniti ili srebrom povećanu *in situ* hibridizaciju (SISH) ili FISH metodu. SISH metoda se međutim preporučuje u svrhu istodobne procjene histologije i morfologije tumora. Kako bi se osigurala primjena validiranih postupaka testiranja i dobivanje preciznih i ponovljivih rezultata, ispitivanje HER2 mora provesti laboratorij s primjereno obučanim osobljem. Cjelovite upute o izvođenju testa i tumačenju rezultata treba potražiti u uputama za uporabu priloženim uz testove za ispitivanje HER2.

U ToGA ispitivanje (BO18255) bili su uključeni bolesnici s tumorima čije su tumorske stanice bile ili IHC3+ ili FISH pozitivne te su ocijenjeni HER2 pozitivni. Na temelju rezultata kliničkog ispitivanja, povoljni učinci su bili ograničeni na bolesnike s najvišom razinom povećane ekspresije HER2, definirane kao IHC3+ ili kao IHC2+ s pozitivnim FISH rezultatom.

U ispitivanju uspoređivanja metoda (ispitivanje D008548) u bolesnika s rakom želuca ustanovljen je visok stupanj podudarnosti (> 95 %) za SISH i FISH metode utvrđivanja genske amplifikacije HER2.

Povećana ekspresija HER2 se utvrđuje imunohistokemijskom (IHC) metodom procjene fiksiranih blokova tumorskog tkiva; HER2 genska amplifikacija utvrđuje se hibridizacijom *in situ*, npr. SISH ili FISH na fiksiranim blokovima tumorskog tkiva.

Preporučena ljestvica vrednovanja rezultata bojanja preparata po IHC metodi nalazi se u Tablici 3:

Tablica 3 Preporučena ljestvica vrednovanja rezultata bojanja preparata po IHC metodi u raku želuca

Rezultat	Kirurški uzorak – karakteristika obojenja	Biopat – karakteristika obojenja	Objašnjenje povećane ekspresije HER2
0	Nema reaktivnosti ili membranske reaktivnosti u < 10 % tumorskih stanica	Nema reaktivnosti ili membranske reaktivnosti ni u jednoj tumorskoj stanici	Negativna
1+	Vrlo slaba/jedva primjetna membranska reaktivnost u ≥ 10 % tumorskih stanica; stanice su reaktivne samo u dijelu membrane	Nakupina tumorskih stanica s vrlo slabom/jedva primjetnom membranskom reaktivnošću bez obzira na postotak obojenih tumorskih stanica	Negativna
2+	Slaba do umjereno potpuna, bazolateralna ili lateralna membranska reaktivnost u ≥ 10 % tumorskih stanica	Nakupina tumorskih stanica sa slabom do umjerenom potpunom, bazolateralnom ili lateralnom membranskom reaktivnošću bez obzira na postotak obojenih tumorskih stanica	Nepouzdan rezultat
3+	Jaka, potpuna, bazolateralna ili lateralna membranska reaktivnost u ≥ 10 % tumorskih stanica	Nakupina tumorskih stanica s jakom potpunom, bazolateralnom ili lateralnom membranskom reaktivnošću bez obzira na postotak obojenih tumorskih stanica	Pozitivna

SISH ili FISH se smatra pozitivnim ako je omjer broja genskih kopija HER2 po tumorskoj stanici i broja kopija kromosoma 17 veći ili jednak 2.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Metastatski rak dojke

Herceptin je u kliničkim ispitivanjima primjenjivan kao monoterapija u liječenju bolesnica s metastatskim rakom dojke koji pokazuje povećanu ekspresiju HER2 i progresiju bolesti nakon jedne ili više kemoterapijskih linija liječenja metastatske bolesti (samo Herceptin).

Herceptin je također primjenjivan u kombinaciji s paklitakselom ili docetakselom u liječenju bolesnica koje nisu primale kemoterapiju za metastatsku bolest. Bolesnice koje su prethodno primale antraciklinsku adjuvantnu kemoterapiju liječene su paklitakselom (175 mg/m<sup>2</sup> u trosatnoj infuziji) u kombinaciji s lijekom Herceptin ili bez njega. U pivotalnom ispitivanju docetaksela (100 mg/m<sup>2</sup> u jednosatnoj infuziji) u kombinaciji s lijekom Herceptin ili bez njega, 60 % bolesnica prethodno je liječeno antraciklinskom adjuvantnom kemoterapijom. Bolesnice su primale Herceptin sve do progresije bolesti.

Nije ispitana djelotvornost lijeka Herceptin u kombinaciji s paklitakselom u bolesnica koje prethodno nisu primale adjuvantnu terapiju antraciklinima. Kombinacija lijeka Herceptin i docetaksela bila je, međutim, učinkovita bez obzira na to jesu li bolesnice prethodno primale adjuvantnu antraciklinsku terapiju.

Metoda testiranja povećane ekspresije HER2, primijenjena u pivotalnim kliničkim ispitivanjima u svrhu odabira bolesnica pogodnih za monoterapiju lijekom Herceptin ili liječenje kombinacijom lijeka

Herceptin i paklitaksela, uključivalo je imunohistokemijske metode određivanja HER2 u materijalu uzetom iz tumora dojke pomoću CB11 i 4D5 mišjih monoklonskih protutijela. Tkivo je bilo fiksirano u formalinu ili Bouinovu fiksativu. Navedene analize provedene su u središnjem laboratoriju, a rezultat je procjenjivan ljestvicom od 0 do 3+. Bolesnice s tumorima intenziteta obojenja od 2+ do 3+ uključene su u ispitivanje, a one s 0 do 1+ nisu. Više od 70 % uključenih bolesnica imalo je povećanu ekspresiju razine 3+. Podaci upućuju na to da je povoljan učinak bio izraženiji u bolesnica s većim stupnjem povećane ekspresije HER2 (3+).

Glavna metoda određivanja povećane ekspresije HER2 primijenjena u pivotalnom kliničkom ispitivanju docetaksela u monoterapiji ili kombinaciji s lijekom Herceptin bila je imunohistokemija. Kod manjeg broja bolesnica korištena je metoda fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH). U tom je ispitivanju 87 % bolesnica bilo IHC3+, a 95 % njih je bilo IHC3+ i/ili FISH pozitivno.

#### *Tjedni ciklusi u liječenju metastatskog raka dojke*

Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja monoterapije lijekom Herceptin ili njegove primjene u kombiniranoj terapiji prikazani su u Tablici 4:

Tablica 4 Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja monoterapije i kombinirane terapije

Parametar	Monoterapija	Kombinirana terapija			
	Herceptin <sup>1</sup>	Herceptin s paklitakselom <sup>2</sup>	Paklitaksel <sup>2</sup>	Herceptin s docetakselom <sup>3</sup>	Docetaksel <sup>5</sup>
	N=172	N=68	N=77	N=92	N=94
<b>Stopa odgovora (95 % CI)</b>	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50-71)	34% (25-45)
<b>Medijan trajanja odgovora (mjeseci) (95 % CI)</b>	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)
<b>Medijan TTP (mjeseci) (95 % CI)</b>	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)
<b>Medijan preživljenja (mjeseci) (95 % CI)</b>	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

TTP = vrijeme do progresije; "ne" označava da nije bilo moguće procijeniti ili da još nije dostignuto.

1. Ispitivanje H0649g: IHC3+ podskupina bolesnica
2. Ispitivanje H0648g: IHC3+ podskupina bolesnica
3. Ispitivanje M77001: potpuni skup analiza (bolesnice predviđene za liječenje), rezultati nakon 24 mjeseca

#### *Kombinirano liječenje lijekom Herceptin i anastrozolom*

Herceptin je ispitivan u kombinaciji s anastrozolom u prvoj liniji liječenja postmenopausalnih bolesnica s metastatskim rakom dojke pozitivnim na povećanu ekspresiju HER2 i hormonske receptore (tj. estrogenske (ER) i/ili progesteronske receptore (PR)). Preživljenje bez progresije bolesti udvostručeno je u skupini koja je primala Herceptin u kombinaciji s anastrozolom u odnosu na skupinu koja je primala samo anastrozol (4,8 mjeseci naspram 2,4 mjeseca). Od ostalih parametara, pri primjeni kombinirane terapije uočeno je poboljšanje ukupne stope odgovora na liječenje (16,5% naspram 6,7%), stope kliničke koristi (42,7% naspram 27,9%), vremena do progresije bolesti (4,8 mjeseci naspram 2,4 mjeseca). Između ispitivanih skupina nije uočena razlika u vremenu potrebnom za postizanje odgovora ni trajanju odgovora. Medijan ukupnog preživljenja produljen je za 4,6 mjeseci u skupini koja je primala kombiniranu terapiju. Razlika nije bila statistički značajna, no više od polovine bolesnica koje su primale samo anastrozol, nakon progresije bolesti počelo je primati terapiju koja je uključivala Herceptin.

### Trotjedni ciklusi u liječenju metastatskog raka dojke

Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja monoterapije i kombinirane terapije lijekom Herceptin bez kontrolnih skupina prikazani su u Tablici 5:

Tablica 5 Rezultati djelotvornosti iz nekomparativnih ispitivanja monoterapije i kombinirane terapije

Parametar	Monoterapija		Kombinirana terapija	
	Herceptin <sup>1</sup> N=105	Herceptin <sup>2</sup> N=72	Herceptin plus paklitaksel <sup>3</sup> N=32	Herceptin plus docetaksel <sup>4</sup> N=110
Stopa odgovora (95 % CI)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Medijan trajanja odgovora (mjeseci) (raspon)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Medijan TTP (mjeseci) (95 % CI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Medijan preživljenja (mjeseci) (95 % CI)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP = vrijeme do progresije; "ne" označava da nije bilo moguće procijeniti ili da još nije dostignuto.

1. Ispitivanje WO16229: udarna doza 8 mg/kg, zatim 6 mg/kg u trotjednim ciklusima
2. Ispitivanje MO16982: udarna doza 6 mg/kg tjedno kroz 3 tjedna, zatim 6 mg/kg u trotjednim ciklusima
3. Ispitivanje BO15935
4. Ispitivanje MO16419

### Mjesta progresije bolesti

Učestalost pojave metastaza u jetri bila je znatno smanjena u bolesnica liječenih kombinacijom lijeka Herceptin i paklitaksela u usporedbi sa samim paklitakselom (21,8 % naspram 45,7 %;  $p=0,004$ ). Pojava metastaza u središnjem živčanom sustavu bila je češća u bolesnica liječenih lijekom Herceptin i paklitakselom u odnosu na one liječene samo paklitakselom (12,6 % naspram 6,5 %;  $p=0,377$ ).

### Rani rak dojke (adjuvantno liječenje)

Rani rak dojke definira se kao primarni invazivni karcinom dojke bez metastaza. U adjuvantnom je liječenju Herceptin ispitivan u 4 velika multicentrična, randomizirana ispitivanja:

- Ispitivanje BO16348 s ciljem usporedbe liječenja lijekom Herceptin u trotjednim ciklusima tijekom jedne i dvije godine i opservacije u bolesnica s HER2 pozitivnim tumorom dojke u ranom stadiju nakon kirurškog zahvata, završene kemoterapije i radioterapije (ako su provedeni). Osim toga, napravljena je usporedba dvogodišnjeg liječenja lijekom Herceptin naspram jednogodišnjeg liječenja lijekom Herceptin. Herceptin je u pogodnih bolesnica primjenjivan u početnoj udarnoj dozi od 8 mg/kg, a zatim u dozi od 6 mg/kg svaka tri tjedna u trajanju od jedne ili dvije godine.
- Ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831, koja su obuhvaćena zajedničkom analizom, s ciljem istraživanja kliničke koristi kombiniranog liječenja lijekom Herceptin i paklitakselom nakon kemoterapije doksorubicinom i ciklofosamidom (AC protokol), a u ispitivanju NCCTG N9831 dodatno je istraživana sekvencijska terapija lijekom Herceptin nakon AC→P kemoterapije, u bolesnica s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke nakon kirurškog zahvata.
- Ispitivanje BCIRG 006 s ciljem istraživanja kombiniranog liječenja lijekom Herceptin i docetakselom nakon AC kemoterapije ili u kombinaciji s docetakselom i karboplatinom u bolesnica s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke nakon kirurškog zahvata.

Rani rak dojke u ispitivanju HERA bio je ograničen isključivo na operabilni, primarni, invazivni adenokarcinom dojke, s pozitivnim ili negativnim aksilarnim čvorovima ako je promjer tumora iznosio najmanje 1 cm.

U skupnoj analizi ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831, rani rak dojke je bio ograničen isključivo na žene s operabilnim rakom dojke visokog rizika, definiranim kao HER2 pozitivan s pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima ili HER2 pozitivan s negativnim aksilarnim limfnim čvorovima sa značajkama visokog rizika (veličina tumora > 1 cm i ER negativan ili veličina tumora > 2 cm, bez obzira na hormonski status).

U ispitivanju BCIRG 006 HER2 pozitivni rani rak dojke bio je definiran bilo kao tumor s pozitivnim limfnim čvorovima ili visokorizični tumor s negativnim limfnim čvorovima te barem jednim od sljedećih čimbenika: tumor veći od 2 cm, negativni estrogenski i progesteronski receptori, histološki i/ili nuklearni gradus 2 do 3 ili dob < 35 godina).

Rezultati djelotvornosti dobiveni ispitivanjem BO16348, nakon medijana praćenja od 12 mjeseci\* i 8 godina\*\*, sažeti su u Tablici 6:

Tablica 6 Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja BO16348

Parametar	Medijan praćenja 12 mjeseci*		Medijan praćenja 8 godina**	
	Opservacija N=1693	Herceptin tijekom 1 godine N = 1693	Opservacija N= 1697***	Herceptin tijekom 1 godine N = 1702***
Preživljenje bez bolesti				
- broj bolesnica s događajem	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- broj bolesnica bez događaja	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-vrijednost naspram opservacije	< 0,0001		< 0,0001	
Omjer hazarda naspram opservacije	0,54		0,76	
Preživljenje bez povrata bolesti				
- broj bolesnica s događajem	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- broj bolesnica bez događaja	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-vrijednost naspram opservacije	< 0,0001		< 0,0001	
Omjer hazarda naspram opservacije	0,51		0,73	
Preživljenje bez udaljenih metastaza				
- broj bolesnica s događajem	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- broj bolesnica bez događaja	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-vrijednost naspram opservacije	< 0,0001		< 0,0001	
Omjer hazarda naspram opservacije	0,50		0,76	
Ukupno preživljenje (smrt)				
- broj bolesnica s događajem	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- broj bolesnica bez događaja	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P-vrijednost naspram opservacije	0,24		0,0005	
Omjer hazarda naspram opservacije	0,75		0,76	

\*Jedan od dvaju primarnih ishoda, preživljenje bez simptoma bolesti tijekom jedne godine naspram opservacije, dosegao je prethodno definiranu statističku graničnu vrijednost.

\*\*Završna analiza (uključujući prijelaz 52% bolesnika iz opservacijske skupine na Herceptin)

\*\*\*Postoji nesrazmjernost u ukupnoj veličini uzorka zbog malog broja bolesnika koji su randomizirani nakon završnog datuma za analizu medijana praćenja od 12 mjeseci.

Rezultati djelotvornosti iz privremene analize djelotvornosti nadmašili su prethodno definiranu statističku graničnu vrijednost za usporedbu skupine liječene lijekom Herceptin tijekom 1 godine naspram opservacije. Nakon medijana praćenja od 12 mjeseci, omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za preživljenje bez simptoma bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS) iznosio je 0,54 (95% CI 0,44; 0,67), što znači da je apsolutno povoljan u smislu dvogodišnjeg preživljenja bez simptoma bolesti s razlikom od 7,6 postotnih bodova (85,8 % naspram 78,2 %) u korist skupine liječene lijekom Herceptin.

Završna analiza provedena nakon medijana praćenja od 8 godina ukazala je na smanjenje rizika od 24% u skupini liječenoj lijekom Herceptin tijekom 1 godine u usporedbi sa samo opservacijom (HR=0,76, 95% CI 0,67; 0,86). To ukazuje na apsolutnu povoljnost u smislu 8-godišnjeg preživljenja bez simptoma bolesti s razlikom od 6,4 postotnih bodova u korist skupine liječene 1 godinu lijekom Herceptin.

U toj završnoj analizi produljenje liječenja lijekom Herceptin na dvije godine nije pokazalo dodatne korisne učinke u odnosu na jednogodišnje liječenje [omjer hazarda za preživljenje bez simptoma bolesti (DFS HR) u populaciji koju se namjeravalo liječiti (ITT) tijekom 2 godine naspram 1 godine = 0,99 (95% CI: 0,87; 1,13), p-vrijednost = 0,90 i omjer hazarda za ukupno preživljenje (OS HR) = 0,98 (0,83; 1,15); p-vrijednost = 0,78]. Stopa asimptomatske disfunkcije srca bila je povećana u skupini liječenoj tijekom 2 godine (8,1% naspram 4,6% u skupini liječenoj tijekom 1 godine). Barem jedan štetan događaj stupnja 3 ili 4 pojavio se u više bolesnika u skupini liječenoj tijekom 2 godine (20,4%) u usporedbi sa skupinom liječenom tijekom 1 godine (16,3%).

U sklopu ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831 Herceptin je primjenjivan u kombinaciji s paklitakselom nakon AC kemoterapije.

Doksorubicin i ciklofosfamid su primijenjeni istodobno na sljedeći način:

- brza intravenska injekcija doksorubicina u dozi od 60 mg/m<sup>2</sup>, svaka 3 tjedna, u 4 ciklusa.
- intravenski ciklofosfamid u dozi od 600 mg/m<sup>2</sup> kroz 30 minuta, svaka 3 tjedna u 4 ciklusa

Paklitaksel je u kombinaciji s lijekom Herceptin primjenjivan na sljedeći način:

- intravenski paklitaksel – 80 mg/m<sup>2</sup> u kontinuiranoj intravenskoj infuziji, jednom tjedno tijekom 12 tjedana
- ili
- intravenski paklitaksel – 175 mg/m<sup>2</sup> u kontinuiranoj intravenskoj infuziji svaka 3 tjedna u 4 ciklusa (1. dan svakog ciklusa)

Rezultati djelotvornosti iz skupne analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG 9831 u trenutku konačne analize preživljenja bez bolesti\* prikazani su sažeto u Tablici 7. Medijan trajanja praćenja iznosio je 1,8 godina za bolesnice u skupini koja je primila AC→P kemoterapiju i 2,0 godine za bolesnice u skupini koja je primala AC→PH kemoterapiju.

Tablica 7 Sažetak rezultata djelotvornosti iz skupne analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG 9831 u trenutku konačne analize preživljenja bez bolesti\*

Parametar	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Omjer hazarda naspram AC→P (95% CI) p-vrijednost
Preživljenje bez bolesti: broj bolesnica s događajem (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001
Pojava udaljenih metastaza: broj bolesnica s događajem	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p<0,0001
Smrt (događaj ukupnog preživljenja): broj bolesnica s događajem	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p=0,014**

A: doksorubicin, C: ciklofosfamid, P: paklitaksel, H: trastuzumab

\* Uz medijan trajanja praćenja od 1,8 godina za bolesnice u skupini koja je primala AC→P kemoterapiju i 2,0 godine za bolesnice u skupini koja je primala AC→PH kemoterapiju

\*\* p-vrijednost za ukupno preživljenje nije nadmašila prethodno definiranu statističku graničnu vrijednost za usporedbu AC→PH kemoterapije naspram AC→P kemoterapije

Za primarnu mjeru ishoda, preživljenje bez bolesti, dodavanje lijeka Herceptin kemoterapiji paklitakselom rezultiralo je smanjenjem rizika od ponovne pojave bolesti za 52 %. Omjer hazarda apsolutno je povoljan u smislu trogodišnjeg preživljenja bez bolesti s razlikom od 11,8 postotnih



bodova (87,2 % naspram 75,4 %) u korist skupine liječene AC→PH kemoterapijom (lijekom Herceptin).

U vrijeme kontrole sigurnosti primjene nakon medijana praćenja od 3,5-3,8 godina, analiza preživljenja bez bolesti ponovno je potvrdila značajnu korist prikazanu u konačnoj analizi preživljenja bez bolesti. Unatoč prijelazu na liječenje lijekom Herceptin u kontrolnoj skupini, dodavanje lijeka Herceptin kemoterapiji paklitakselom rezultiralo je smanjenjem rizika od ponovne pojave bolesti za 52 %. Dodavanje lijeka Herceptin kemoterapiji paklitakselom rezultiralo je i smanjenjem rizika od smrti za 37 %.

Unaprijed planirana konačna analiza ukupnog preživljenja iz skupne analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831 provedena je nakon 707 smrtnih slučajeva (medijan praćenja od 8,3 godine u skupini koja je primala AC→PH kemoterapiju). Liječenje AC→PH kemoterapijom dovelo je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja u usporedbi s liječenjem AC→P kemoterapijom (stratificirani omjer hazarda = 0,64; 95% CI [0,55; 0,74]; log-rang p-vrijednost < 0,0001). Procijenjena stopa preživljenja nakon 8 godina iznosila je 86,9% u skupini liječenoj AC→PH kemoterapijom te 79,4% u skupini koja je primala AC→P kemoterapiju, što ukazuje na apsolutnu korist od 7,4% (95% CI 4,9%; 10,0%).

Konačni rezultati ukupnog preživljenja iz skupne analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831 sažeto su prikazani u Tablici 8 u nastavku:

Tablica 8 Konačna analiza ukupnog preživljenja iz skupne analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831

Parametar	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	p-vrijednost naspram AC→P	Omjer hazarda naspram AC→P (95% CI)
Smrt (događaj ukupnog preživljenja): broj bolesnika s događajem (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doksorubicin; C: ciklofosamid; P: paklitaksel; H: trastuzumab

Analiza preživljenja bez bolesti je također provedena prilikom konačne analize ukupnog preživljenja iz skupne analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831. Nadopunjeni rezultati analize preživljenja bez bolesti (stratificirani omjer hazarda = 0,61; 95% CI [0,54; 0,69]) pokazuju sličnu korist za preživljenje bez bolesti kao i konačna primarna analiza preživljenja bez bolesti, unatoč prijelazu 24,8% bolesnika iz skupine liječene AC→P kemoterapijom u skupinu koja je primala Herceptin. Nakon 8 godina, procijenjena stopa preživljenja bez bolesti iznosila je 77,2% (95% CI: 75,4; 79,1) u skupini liječenoj AC→PH kemoterapijom, što ukazuje na apsolutnu korist od 11,8% u usporedbi s liječenjem AC→P kemoterapijom.

U sklopu ispitivanja BCIRG 006 Herceptin je primjenjivan u kombinaciji s docetakselom nakon AC kemoterapije (AC→DH) ili u kombinaciji s docetakselom i karboplatinom (DCarbH).

Docetaksel je primjenjivan na sljedeći način:

- intravenski docetaksel – 100 mg/m<sup>2</sup> u intravenskoj infuziji tijekom 1 sata, svaka 3 tjedna u 4 ciklusa (2. dan 1. ciklusa docetaksela, a potom 1. dan svakog sljedećeg ciklusa)

ili

- intravenski docetaksel – 75 mg/m<sup>2</sup> u intravenskoj infuziji tijekom 1 sata, svaka 3 tjedna u 6 ciklusa (2. dan 1. ciklusa, a potom 1. dan svakog sljedećeg ciklusa)

nakon čega je slijedio:

- karboplatin – s ciljnom AUC 6 mg/ml/min, primijenjen u intravenskoj infuziji tijekom 30-60 minuta, svaka 3 tjedna, ukupno 6 ciklusa.

Herceptin je primjenjivan tjedno uz kemoterapiju i svaka 3 tjedna nakon toga, ukupno 52 tjedna.

Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja BCIRG 006 sažeto su prikazani u Tablicama 9 i 10. Medijan praćenja iznosio je 2,9 godina u AC→D skupini i 3,0 godine u skupinama AC→DH i DcarbH.

Tablica 9 Pregled analize djelotvornosti u ispitivanju BCIRG 006; AC→D naspram AC→DH

Parametar	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Omjer hazarda naspram AC→D (95% CI) p-vrijednost
Preživljenje bez bolesti broj bolesnica s događajem	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001
Pojava udaljenih metastaza broj bolesnica s događajem	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p<0,0001
Smrt (događaj ukupnog preživljenja) broj bolesnica s događajem	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p=0,0024

AC→D = doksorubicin i ciklofosfamid nakon kojih slijedi docetaksel; AC→DH = doksorubicin i ciklofosfamid nakon kojih slijede docetaksel i trastuzumab; CI = interval pouzdanosti

Tablica 10 Pregled analize djelotvornosti u ispitivanju BCIRG 006; AC→D u odnosu na DcarbH

Parametar	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Omjer hazarda naspram AC→D (95% CI)
Preživljenje bez bolesti broj bolesnica s događajem	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Pojava udaljenih metastaza broj bolesnica s događajem	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p=0,0008
Smrt (događaj ukupnog preživljenja) broj bolesnica s događajem	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p=0,0182

AC→D = doksorubicin i ciklofosfamid nakon kojih slijedi docetaksel; DCarbH = docetaksel, karpoplatin i trastuzumab; CI = interval pouzdanosti

Za primarnu mjeru ishoda ispitivanja BCIRG 006, preživljenje bez bolesti, omjer hazarda apsolutno je povoljan u smislu trogodišnjeg preživljenja bez bolesti s razlikom od 5,8 postotnih bodova (86,7 % naspram 80,9 %) u korist AC→DH skupine (Herceptin) i 4,6 postotnih bodova (85,5 % naspram na 80,9 %) u korist DCarbH skupine (Herceptin) u usporedbi s AC→D skupinom.

U ispitivanju BCIRG 006 je 213/1075 bolesnica u skupini DCarbH (TCH), 221/1074 bolesnica u skupini AC→DH (AC→TH) i 217/1073 bolesnica u skupini AC→D (AC→T) imalo Karnofsky status ≤90 (bilo 80 ili 90). Nije primijećena prednost u pogledu preživljenja bez bolesti u toj podskupini bolesnica (omjer hazarda = 1,16; 95% CI [0,73; 1,83] za skupinu DCarbH (TCH), naspram AC→D (AC→T); omjer hazarda od 0,97; 95% CI [0,60; 1,55] za AC→DH (AC→TH) naspram AC→D.

Dodatno je provedena *post-hoc* eksplorativna analiza podataka dobivenih iz skupne analize kliničkih ispitivanja NSABP B-31/NCCTG N9831\* i BCIRG006, koja uključuje preživljenje bez bolesti i simptomatske srčane događaje. Rezultati su sažeto prikazani u Tablici 11:

Tablica 11 Rezultati *post-hoc* eksplorativne analize podataka dobivenih iz skupne analize kliničkih ispitivanja NSABP B-31/NCCTG N9831\* i BCIRG006, koja uključuje događaje preživljenja bez simptoma bolesti i simptomatske srčane događaje

	AC→PH (naspram AC→P) (NSABP B-31 i NCCTG N9831)*	AC→DH (naspram AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (naspram AC→D) (BCIRG 006)
Primarna analiza djelotvornosti Omjeri hazarda za preživljenje bez bolesti (95% CI) p-vrijednost	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Analiza djelotvornosti tijekom dugoročnog praćenja** Omjeri hazarda za preživljenje bez bolesti (95% CI) p-vrijednost	0,61 (0,54; 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p=0,0011
<i>Post-hoc</i> eksplorativna analiza s preživljenjem bez bolesti i simptomatskim srčanim događajima Dugoročno praćenje** Omjeri hazarda (95% CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

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

\* U trenutku konačne analize preživljenja bez bolesti. Medijan trajanja praćenja iznosio je 1,8 godina u skupini koja je primala AC→P kemoterapiju i 2,0 godine u skupini koja je primala AC→PH kemoterapiju

\*\* Medijan trajanja dugoročnog praćenja za klinička ispitivanja obuhvaćena zajedničkom analizom iznosio je 8,3 godine (raspon: 0,1 do 12,1) u skupini koja je primala AC→PH kemoterapiju te 7,9 godina (raspon: 0,0 do 12,2) u skupini koja je primala AC→P kemoterapiju; medijan trajanja dugoročnog praćenja za ispitivanje BCIRG 006 iznosio je 10,3 godine i u skupini koja je primala AC→D (raspon: 0,0 do 12,6) i u onoj koja je primala DCarbH kemoterapiju (raspon: 0,0 do 13,1), dok je u skupini koja je primala AC→DH kemoterapiju iznosio 10,4 godine (raspon: 0,0 – 12,7)

### Rani rak dojke (neoadjuvantno-adjuvantno liječenje)

Za sada nema rezultata usporedbe djelotvornosti lijeka Herceptin davanog s kemoterapijom kao adjuvantno liječenje i kao neoadjuvantno/adjuvantno liječenje.

U sklopu neoadjuvantnog-adjuvantnog liječenja, multicentrično, randomizirano ispitivanje MO16432 osmišljeno je da ispita kliničku djelotvornost istodobne primjene lijeka Herceptin s neoadjuvantnom kemoterapijom, koja je uključivala i antraciklin i taksan, nakon čega je slijedilo adjuvantno liječenje lijekom Herceptin do ukupno 1 godine liječenja. U ispitivanje su uključivane bolesnice s novodijagnosticiranim, lokalno uznapredovalim rakom dojke (stadija III) ili upalnim ranim rakom dojke. Bolesnice s HER2+ tumorima randomizirane su da primaju bilo neoadjuvantnu kemoterapiju istodobno s neoadjuvantnim-adjuvantnim lijekom Herceptin ili samo neoadjuvantnu kemoterapiju.

U ispitivanju MO16432, Herceptin (udarna doza od 8 mg/kg, zatim doza održavanja od 6 mg/kg svaka 3 tjedna) je davan istodobno s 10 ciklusa neoadjuvantne kemoterapije,

kako slijedi:

- doksorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> plus paklitaksel 150 mg/m<sup>2</sup>, svaka 3 tjedna u 3 ciklusa,

a zatim

- paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup>, svaka 3 tjedna u 4 ciklusa,

a zatim

- CMF 1. i 8. dana svaka 4 tjedna u 3 ciklusa

a zatim nakon kirurškog zahvata

- dodatni ciklusi adjuvantnog lijeka Herceptin (do dovršetka 1 godine liječenja).

Podaci o djelotvornosti liječenja iz ispitivanja MO16432 sažeto su prikazani u Tablici 12. Medijan trajanja praćenja u skupini koja je primala Herceptin iznosio je 3,8 godina.

Tablica 12 Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MO16432

Parametar	Kemoterapija + Herceptin (n=115)	Samo kemoterapija (n=116)	
Preživljenje bez štetnih događaja			Omjer hazarda (95% CI)
Broj bolesnica s događajem	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p=0,0275
Ukupan potpuni patološki odgovor* (95% CI)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	P=0,0014
Ukupno preživljenje			Omjer hazarda (95% CI)
Broj bolesnica s događajem	22	33	0,59 (0,35; 1,02) p=0,0555

\* definiran kao izostanak invazivnoga raka i u doji i u aksilarnim čvorovima

Za skupinu koja je primala Herceptin procijenjena je apsolutna korist od 13 postotnih bodova za stopu trogodišnjeg preživljenja bez štetnih događaja (65 % naspram 52 %).

#### Metastatski rak želuca

Herceptin je, u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze III ToGA (BO18255), u kombinaciji s kemoterapijom uspoređivan sa samom kemoterapijom.

Kemoterapija je primjenjivana na sljedeći način:

- kapecitabin – 1000 mg/m<sup>2</sup> peroralno, dvaput dnevno, tijekom 14 dana svaka 3 tjedna u 6 ciklusa (od večeri 1. dana do jutro 15. dana svakog ciklusa)

ili

- intravenski 5-fluorouracil – 800 mg/m<sup>2</sup>/dnevno u kontinuiranoj intravenskoj infuziji tijekom 5 dana, svaka 3 tjedna u 6 ciklusa (od 1. do 5. dana svakog ciklusa)

Bilo koja od navedenih terapija primjenjivana je uz:

- cisplatin - 80 mg/m<sup>2</sup> svaka 3 tjedna u 6 ciklusa, 1. dan svakog ciklusa.

Rezultati djelotvornosti dobiveni ispitivanjem BO18225 sažeti su u Tablici 13:

Tablica 13 Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja BO18225

Parametar	FP N = 290	FP +H N = 294	HR (95% CI)	p-vrijednost
Ukupno preživljenje, medijan u mjesecima	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Preživljenje bez napredovanja bolesti, medijan u mjesecima	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Vrijeme do progresije bolesti, medijan u mjesecima	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Stopa ukupnog odgovora na liječenje, %	34,5%	47,3%	1,70 <sup>a</sup> (1,22; 2,38)	0,0017
Trajanje odgovora, medijan u mjesecima	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP + H: fluoropirimidin/cisplatin + Herceptin

FP: fluoropirimidin/cisplatin

<sup>a</sup> omjer šansi

U ispitivanje su uključeni bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni zbog HER2-pozitivnog inoperabilnog lokalno uznapredovalog ili rekurentnog i/ili metastatskog adenokarcinoma želuca ili gastroezofagealnog spoja nepogodnog za kurativno liječenje. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je ukupno preživljenje, utvrđeno kao vrijeme od dana randomizacije do dana smrti zbog bilo kojeg uzroka. U vrijeme analize umrlo je 349 od ukupnog broja randomiziranih bolesnika: 182 bolesnika (62,8%) u kontrolnoj skupini i 167 bolesnika (56,8%) u ispitivanoj skupini. Većina smrtnih slučajeva bila je posljedica komplikacija postojećeg tumora.

Rezultati *post hoc* analiza podskupina pokazuju da su pozitivni učinci liječenja ograničeni na tumore s višim razinama HER2 proteina (IHC 2+/FISH+ ili IHC 3+). Medijan ukupnog preživljenja u skupini s visokom ekspresijom HER2 koja nije primala Herceptin iznosio je 11,8 mjeseci u usporedbi sa 16 mjeseci u skupini koja je primala Herceptin, omjer hazarda (HR) 0,65 (95% CI 0,51-0,83). Medijan preživljenja bez napredovanja bolesti iznosio je 5,5 mjeseci u skupini koja nije primala Herceptin u usporedbi sa 7,6 mjeseci u skupini koja je primala Herceptin, HR 0,64 (95% CI 0,51-0,79). HR za ukupno preživljenje je bio 0,75 (95% CI 0,51-1,11) u skupini IHC 2+/FISH+ i 0,58 (95% CI 0,41-0,81) u skupini IHC 3+/FISH+.

U eksplorativnoj analizi podskupina provedenoj u ispitivanju ToGA (BO18255) nije bilo vidljive koristi u ukupnom preživljenju od uključivanja lijeka Herceptin u terapiju bolesnika s ECOG 2 statusom na početku liječenja [HR 0,96 (95 % CI 0,51-1,79)], kod bolesnika s nemjerljivom [HR 1,78 (95 % CI 0,87-3,66)] i lokalno uznapredovalom bolešću [HR 1,20 (95 % CI 0,29-4,97)].

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Herceptin u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak dojke i želuca (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika trastuzumaba ocjenjivala se u analizi populacijskog farmakokinetičkog modela, u kojoj su se koristili objedinjeni podaci prikupljeni u 1582 ispitanika, uključujući bolesnike s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojke, ranim rakom dojke, uznapredovalim rakom želuca ili drugim vrstama tumora te zdrave dobrovoljce koji su primali intravensku formulaciju lijeka Herceptin u 18 ispitivanja faze I, II i III. Model s dva odjeljka te paralelnom linearnom i nelinearnom eliminacijom iz središnjeg odjeljka opisivao je profil koncentracije trastuzumaba kroz vrijeme. Zbog nelinearne eliminacije, ukupan se klirens povećavao sa smanjenjem koncentracije. Stoga se ne može izdvojiti

konstantna vrijednost poluvijeka trastuzumaba. Poluvijek ( $t_{1/2}$ ) se smanjuje s padom koncentracija unutar jednog intervala doziranja (vidjeti Tablicu 16). Bolesnici s metastatskim rakom dojke i ranim rakom dojke imali su slične farmakokinetičke parametre (npr. klirens, volumen središnjeg odjeljka [ $V_c$ ]) i razine izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  i AUC) predviđene za tu populaciju. Linearni klirens iznosio je 0,136 l/dan za metastatski rak dojke, 0,112 l/dan za rani rak dojke i 0,176 l/dan za uznapredovali rak želuca. Vrijednosti parametara nelinearne eliminacije bile su 8,81 mg/dan za maksimalnu brzinu eliminacije ( $V_{max}$ ) i 8,92  $\mu\text{g/ml}$  za Michaelis-Mentenovu konstantu ( $K_m$ ) u bolesnika s metastatskim rakom dojke, ranim rakom dojke i uznapredovalim rakom želuca. Volumen središnjeg odjeljka iznosio je 2,62 l u bolesnika s metastatskim rakom dojke i ranim rakom dojke te 3,63 l u bolesnika s uznapredovalim rakom želuca. U konačnom populacijskom farmakokinetičkom modelu, kao statistički značajne kovarijante koje utječu na izloženost trastuzumabu su, uz primarnu vrstu tumora, identificirane i tjelesna težina te razina aspartat aminotransferaze i albumina u serumu. Međutim, veličina učinka tih kovarijanti na izloženost trastuzumabu upućuje na to da nije vjerojatno da bi te kovarijante klinički značajno utjecale na koncentracije trastuzumaba.

Vrijednosti farmakokinetičke izloženosti predviđene za populaciju (medijan i 5. do 95. percentil) i vrijednosti farmakokinetičkih parametara pri klinički značajnim koncentracijama ( $C_{max}$  i  $C_{min}$ ) za bolesnike s metastatskim rakom dojke, ranim rakom dojke i uznapredovalim rakom želuca koji se liječe odobrenim režimima doziranja jedanput na tjedan i jedanput svaka 3 tjedna prikazane su u nastavku, u Tablici 14 (1. ciklus), Tablici 15 (stanje dinamičke ravnoteže) i Tablici 16 (farmakokinetički parametri).

Tablica 14 Vrijednosti farmakokinetičke izloženosti predviđene za populaciju u 1. ciklusu (medijan i 5. do 95. percentil) uz režime doziranja intravenske formulacije lijeka Herceptin u bolesnika s metastatskim rakom dojke, ranim rakom dojke i uznapredovalim rakom želuca

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

Tablica 15 Vrijednosti farmakokinetičke izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže predviđene za populaciju (medijan i 5. do 95. percentil) uz režime doziranja intravenske formulacije lijeka Herceptin u bolesnika s metastatskim rakom dojke, ranim rakom dojke i uznapredovalim rakom želuca

Režim	Vrsta primarnog tumora	N	$C_{min,ss}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$C_{max,ss}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$AUC_{ss0-21\text{dan}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{dan/ml}$ )	Vrijeme do stanja dinamičke ravnoteže*** (tjedni)
8 mg/kg + 6 mg/kg jedanput svaka 3 tjedna	metastatski rak dojke	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	rani rak dojke	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	uznapredovali rak želuca	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72.5 -251)	1338 (557 - 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg jedanput na tjedan	metastatski rak dojke	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54.2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	rani rak dojke	390	72,6 (46 - 109)	115 (82.6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	14

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

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

\*\*\* vrijeme do postizanja 90% stanja dinamičke ravnoteže

Tablica 16 Vrijednosti farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže predviđene za populaciju uz režime doziranja intravenske formulacije lijeka Herceptin u bolesnika s metastatskim rakom dojke, ranim rakom dojke i uznapredovalim rakom želuca

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

#### Ispiranje trastuzumaba

Razdoblje ispiranja trastuzumaba ocijenjeno je nakon intravenske primjene lijeka jedanput na tjedan ili jedanput svaka 3 tjedna uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modela. Rezultati tih simulacija ukazuju da će najmanje 95% bolesnika postići koncentracije  $<1 \mu\text{g/ml}$  (približno 3% vrijednosti  $C_{min,ss}$  predviđene za populaciju ili ispiranje od približno 97%) do 7. mjeseca.

#### Odcijepljeni HER2-ECD u cirkulaciji

Eksploracijske analize kovarijanti na temelju podataka prikupljenih samo u jednoj podskupini bolesnika pokazali su da su bolesnici s višom razinom odcijepljivanja HER2-ECD-a imali brži nelinearni klirens

(niži  $K_m$ ) ( $P < 0,001$ ). Postojala je korelacija između odcijepljenog antigena i razina SGOT-a/AST-a; dio utjecaja odcijepljenog antigena na klirens možda bi se mogao objasniti razinama SGOT-a/AST-a.

Opažene razine odcijepljenog HER2-ECD-a na početku liječenja bolesnika s metastatskim rakom želuca bile su usporedive s onima u bolesnika s metastatskim rakom dojke i ranim rakom dojke, a vidljivi utjecaj na klirens trastuzumaba nije opažen.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nije bilo dokaza akutne toksičnosti niti toksičnosti povezane s višekratnim dozama u ispitivanjima trajanja do 6 mjeseci, kao ni dokaza reprodukcije toksičnosti u teratološkim ispitivanjima, ispitivanjima ženske plodnosti ili ispitivanjima kasne gestacijske toksičnosti/prolaza kroz placentu. Herceptin nije genotoksičan. Ispitivanja trehaloze, glavne pomoćne tvari u sastavu lijeka, nisu pokazala toksičan učinak.

Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama s ciljem utvrđivanja kancerogenog potencijala lijeka Herceptin ili njegovih učinaka na plodnost muškaraca.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

L-histidinklorid hidrat  
L-histidin  
 $\alpha, \alpha$ -trehaloza dihidrat  
polisorbat 20

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Ovaj lijek se ne smije miješati ni razrjeđivati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Za razrjeđivanje ne koristite otopine glukoze jer izazivaju taloženje proteina.

### **6.3 Rok valjanosti**

Neotvorena bočica  
4 godine

#### Aseptička rekonstitucija i razrjeđivanje:

Nakon aseptičke rekonstitucije sa sterilnom vodom za injekcije, kemijska i fizička stabilnost rekonstituirane otopine dokazana je tijekom 48 sati na temperaturi od 2 do 8°C.

Nakon aseptičkog razrjeđivanja u polivinilkloridnoj, polietilenskoj ili polipropilenskoj vrećici koja sadrži otopinu 9 mg/ml (0,9 %) natrijevog klorida za injekciju, kemijska i fizička stabilnost lijeka Herceptin dokazana je do 30 dana na temperaturi od 2°C do 8°C i 24 sata na temperaturama ispod 30°C.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituiranu otopinu i infuzijsku otopinu lijeka Herceptin potrebno je odmah primijeniti. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe postaju odgovornost korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako su rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).



Rekonstituirana otopina ne smije se zamrzavati.

Uvjete čuvanja otvorenoga lijeka vidjeti u dijelu 6.3 i 6.6.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

### *Bočica lijeka Herceptin:*

Jedna staklena bočica od 15 ml (bezbojno staklo tipa I) s butilnim gumenim čepom presvučenim fluoro-rezinskim filmom sadrži 150 mg trastuzumaba.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Formulacija lijeka Herceptin za intravensku primjenu dolazi u sterilnim, nepirogenim bočicama za jednokratnu uporabu koje ne sadrže konzervanse.

Tijekom postupaka rekonstitucije i razrjeđivanja potrebno je primijeniti odgovarajuću aseptičku tehniku. Moraju se poduzeti mjere da bi se osigurala sterilnost pripremljenih otopina. Budući da lijek ne sadrži antimikrobne konzervanse ni bakteriostatska sredstva, mora se poštivati aseptička tehnika.

### Aseptička priprema, rukovanje i čuvanje:

Kod pripreme infuzije moraju se osigurati aseptički uvjeti rukovanja.

- Pripremu mora provesti kvalificirano osoblje pod aseptičkim uvjetima i u skladu s pravilima dobre prakse, osobito onima koja se odnose na aseptičku pripremu lijekova za parenteralnu primjenu.
- Priprema se mora provesti u komori s laminarnim protokom ili mikrobiološkom zaštitnom kabinetu uz standardne mjere opreza za sigurno rukovanje lijekovima za intravensku primjenu.
- Pripremljena otopina za intravensku infuziju mora se čuvati na odgovarajući način, kako bi se osiguralo održavanje aseptičkih uvjeta.

Sadržaj jedne bočice lijeka Herceptin rekonstituira se sa 7,2 ml sterilne vode za injekcije (nije priložena u pakiranju). Uporabu drugih otapala za rekonstituciju potrebno je izbjegavati.

Time se dobiva 7,4 ml otopine za jednokratnu primjenu, koja sadrži približno 21 mg/ml trastuzumaba, s pH vrijednošću od približno 6,0. Višak volumena od 4 % jamči da se naznačena doza od 150 mg može izvući iz svake bočice.

Tijekom rekonstitucije, lijekom Herceptin treba rukovati oprezno. Stvaranje prevelike pjene tijekom rekonstitucije ili prejako protresanje rekonstituirane otopine može uzrokovati poteškoće s izvlačenjem odgovarajuće količine lijeka Herceptin iz bočice.

Rekonstituirana otopina se ne smije zamrzavati.

### Upute za aseptičku rekonstituciju:

- 1) Sterilnom štrcaljkom polagano ubrizgajte 7,2 ml sterilne vode za injekcije u bočicu koja sadrži liofilizirani Herceptin, usmjeravajući mlaz u liofilizirani kolačić.
- 2) Bočicu nježno zaokrećite kako bi se pospješila rekonstitucija. NE TRESITE BOČICU!

Nakon rekonstitucije pripravak se može lagano zapjeniti. Ostavite bočicu da odstoji približno 5 minuta. Rekonstituirani Herceptin je bezbojna do blijedožuta prozirna otopina bez vidljivih čestica.

### Upute za aseptičko razrjeđivanje rekonstituirane otopine

Odredite potrebni volumen otopine:

- za udarnu dozu trastuzumaba od 4 mg/kg tjelesne težine ili tjedne doze održavanja od 2 mg/kg tjelesne težine na sljedeći način:

$$\text{volumen (ml)} = \frac{\text{tjelesna težina (kg)} \times \text{doza (4 mg/kg udarna doza ili 2 mg/kg doze održavanja)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentracija rekonstituirane otopine)}}$$

- za udarnu dozu trastuzumaba od 8 mg/kg tjelesne težine ili daljnje trotjedne doze održavanja od 6 mg/kg tjelesne težine na sljedeći način:

$$\text{volumen (ml)} = \frac{\text{tjelesna težina (kg)} \times \text{doza (8 mg/kg udarna doza ili 6 mg/kg doze održavanja)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentracija rekonstituirane otopine)}}$$

Odgovarajuću količinu otopine potrebno je izvuci iz bočice sterilnom iglom i štrcaljkom i dodati u infuzijsku vrećicu koja sadrži 250 ml otopine 0,9 %-tnog natrijevog klorida. Ne smiju se koristiti otopine koje sadrže glukozu (vidjeti dio 6.2). Vrećicu treba lagano okretati kako bi se otopina izmiješala bez stvaranja pjene.

Prije primjene, parenteralne lijekove treba pregledati zbog mogućih zaostalih čestica ili promjene boje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Nisu primijećene inkompatibilnosti između lijeka Herceptin i polivinilkloridnih, polietilenskih ili polipropilenskih vrećica.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/145/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28. kolovoza 2000.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. kolovoza 2010.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

Herceptin 600 mg otopina za injekciju u bočici

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 5 ml sadrži 600 mg trastuzumaba, humaniziranog IgG1 monoklonskog protutijela proizvedenog u kulturi stanica sisavaca u suspenziji (stanice jajnika kineskog hrčka) i pročišćenog afinitetnom i ionsko-izmjenjivačkom kromatografijom, uključujući specifičnu inaktivaciju virusa i postupke uklanjanja.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

Bistra do opalescentna otopina, bezbojna do žućkasta.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Rak dojke

#### Metastatski rak dojke

Herceptin je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojke:

- kao monoterapija u liječenju bolesnika koji su prošli najmanje dvije linije kemoterapije za metastatsku bolest. Prethodna kemoterapija morala je uključivati barem jedan antraciklin i jedan taksan, osim u bolesnika koji nisu bili pogodni za liječenje navedenim lijekovima. U bolesnika s pozitivnim hormonskim receptorima indiciran je u slučaju progresije na provedenu hormonsku terapiju, što ne vrijedi za bolesnike koji nisu bili pogodni za hormonsko liječenje.
- u kombinaciji s paklitakselom u liječenju bolesnika koji prethodno nisu primali kemoterapiju za metastatsku bolest i onih koji nisu pogodni za liječenje antraciklinom.
- u kombinaciji s docetakselom u liječenju bolesnika koji nisu prethodno primali kemoterapiju za metastatsku bolest.
- u kombinaciji s inhibitorom aromataze u liječenju postmenopauzalnih bolesnica s metastatskim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore, koje nisu prethodno liječene trastuzumabom.

#### Rani rak dojke

Herceptin je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke:

- nakon kirurškog zahvata, kemoterapije (neoadjuvantne ili adjuvantne) i radioterapije (ako su provedeni) (vidjeti dio 5.1).
- nakon adjuvantne kemoterapije doksorubicinom i ciklofosfamidom u kombinaciji s paklitakselom ili docetakselom.

- u kombinaciji s adjuvantnom kemoterapijom koja uključuje docetaksel i karboplatin.
- u kombinaciji s neoadjuvantnom kemoterapijom nakon koje slijedi adjuvantna terapija lijekom Herceptin za lokalno uznapredovalu (uključujući upalnu) bolest ili tumore promjera > 2 cm (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Herceptin treba davati samo onim bolesnicima s metastatskim ili ranim rakom dojke čije tumorske stanice pokazuju povećanu ekspresiju HER2 ili HER2 gensku amplifikaciju, što je potvrđeno preciznom i validiranom metodom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

## 4.2 Doziranje i način primjene

Testiranje ekspresije HER2 je obvezatno prije početka liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Liječenje lijekom Herceptin smije započeti samo liječnik s iskustvom u primjeni citotoksične kemoterapije (vidjeti dio 4.4), a lijek smije primijeniti samo zdravstveni radnik.

Važno je provjeriti podatke na pakiranju lijeka kako bi se osiguralo da bolesnik primi odgovarajuću formulaciju lijeka (intravensku ili supkutanu u fiksnoj dozi) koja mu je propisana. Herceptin u supkutanoj formulaciji nije namijenjen za intravensku primjenu i smije se primijeniti isključivo supkutanom injekcijom.

Prelazak s liječenja intravenskom formulacijom lijeka Herceptin na supkutane formulacije lijeka Herceptin i obrnuto, uz trotjedni režim doziranja (q3w), istraživao se u ispitivanju MO22982 (vidjeti dio 4.8).

U svrhu sprečavanja medikacijskih pogrešaka, važno je provjeriti naljepnice na bočicama kako biste bili sigurni da je lijek koji se priprema i primjenjuje Herceptin (trastuzumab), a ne neki drugi lijek koji sadrži trastuzumab (npr. trastuzumab emtanzin ili trastuzumab derukstekan).

### Doziranje

Preporučena doza formulacije lijeka Herceptin za supkutanu primjenu iznosi 600 mg, neovisno o tjelesnoj težini bolesnika. Nije potrebna udarna doza. Dozu treba primijeniti supkutano tijekom 2-5 minute svaka tri tjedna.

U pivotalnom ispitivanju (BO22227) Herceptin u supkutanoj formulaciji davao se u sklopu neoadjuvantnog/adjuvantnog liječenja bolesnica s ranim rakom dojke. Predoperacijski kemoterapijski protokol obuhvaćao je docetaksel ( $75 \text{ mg/m}^2$ ), a nakon njega FEC (5FU, epirubicin i ciklofosamid) u standardnoj dozi.

Vidjeti dio 5.1 za doziranje u kombinaciji s kemoterapijom.

### *Trajanje liječenja*

U bolesnika s metastatskim rakom dojke liječenje lijekom Herceptin traje do progresije bolesti. U bolesnika s ranim rakom dojke liječenje lijekom Herceptin traje godinu dana ili do povrata bolesti, što god nastupi ranije; ne preporučuje se produljiti liječenje ranog raka dojke dulje od jedne godine (vidjeti dio 5.1).

### *Smanjenje doze*

Tijekom kliničkih ispitivanja doza lijeka Herceptin nije bila smanjivana. Liječenje se može nastaviti tijekom razdoblja reverzibilne, kemoterapijom izazvane mijelosupresije, ali je bolesnike tijekom tog razdoblja potrebno pažljivo promatrati kako bi se pravodobno opazile komplikacije neutropenije. Za informacije o smanjenju ili odgađanju doze paklitaksela, docetaksela ili inhibitora aromataze pogledajte Sažetke opisa svojstava tih lijekova.

Ako postotak ejsijske frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) padne za  $\geq 10$  bodova od početne vrijednosti I TAKOĐER na manje od 50%, terapiju je potrebno prekinuti i

ponoviti procjenu LVEF-a unutar otprilike 3 tjedna. Ako se LVEF ne poboljša ili se još više smanji, ili ako se razvije simptomatsko kongestivno zatajenje srca (CHF), potrebno je ozbiljno razmotriti mogućnost prekida liječenja lijekom Herceptin, osim u slučaju kada koristi za pojedinog bolesnika nadmašuju rizike. Sve takve bolesnike treba uputiti na kardiološki pregled i pratiti.

#### *Propuštene doze*

Ako bolesnik propusti primiti dozu supkutane formulacije lijeka Herceptin, preporučuje se što prije dati sljedeću dozu od 600 mg (tj. propuštenu dozu). Razmak između dvije uzastopne primjene lijeka Herceptin u supkutanoj formulaciji ne smije biti manji od tri tjedna.

#### *Posebne populacije*

Posebna farmakokinetička ispitivanja nisu provedena u starijih osoba niti u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Analizom populacijske farmakokinetike nije dokazano da dob i oštećenje funkcije bubrega utječu na raspoloživost trastuzumaba.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nije opravdana primjena lijeka Herceptin u pedijatrijskoj populaciji.

#### Način primjene

Doza od 600 mg smije se primijeniti isključivo kao supkutana injekcija tijekom 2-5 minuta svaka tri tjedna. Injekciju treba naizmjenice davati u lijevo i desno bedro. Nove injekcije treba primijeniti najmanje 2,5 cm od mjesta prethodne injekcije, ali nikada na ona područja gdje je koža crvena, s modricama, bolna na dodir ili tvrda. Tijekom ciklusa liječenja lijekom Herceptin u supkutanoj formulaciji druge lijekove za supkutanu primjenu treba po mogućnosti injicirati na druga mjesta. Bolesnike treba promatrati najmanje 30 minuta nakon prve injekcije te 15 minuta nakon svake sljedeće injekcije kako bi se uočili mogući znakovi ili simptomi reakcija povezanih s primjenom lijeka (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Za upute o uporabi i rukovanju lijekom Herceptin u supkutanoj formulaciji vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na trastuzumab, mišje proteine, hijaluronidazu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška dispneja u mirovanju zbog komplikacija uznapredovale zloćudne bolesti ili potreba za dodatnom terapijom kisikom.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Testiranje ekspresije HER2 mora se provesti u specijaliziranom laboratoriju koji može osigurati odgovarajuću provjeru valjanosti postupaka testiranja (vidjeti dio 5.1).

Trenutno nema dostupnih podataka dobivenih kliničkim ispitivanjima o ponovnom liječenju bolesnika koji su prethodno adjuvantno liječeni lijekom Herceptin.

#### Disfunkcija srca

##### Opća razmatranja

U bolesnika liječenih lijekom Herceptin postoji povećan rizik od razvoja kongestivnog zatajenja srca (engl. *congestive heart failure*, CHF) (klase II-IV prema *New York Heart Association* [NYHA]) ili asimptomatske disfunkcije srca. Ti su događaji primijećeni u bolesnika koji su primali monoterapiju

lijekom Herceptin ili Herceptin u kombinaciji s paklitakselom ili docetakselom, osobito nakon kemoterapije koja je sadržavala antracikline (doksorubicin ili epirubicin). Navedeni događaji mogu biti umjereni do teški i u nekim slučajevima povezani sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Osim toga, neophodan je oprez pri liječenju bolesnika u kojih postoji povećan srčani rizik, npr. hipertenzija, dokumentirana bolest koronarnih arterija, kongestivno zatajenje srca, ejekcijska frakcija lijeve klijetke (LVEF) < 55%, starija dob.

Svi bolesnici koji su kandidati za liječenje lijekom Herceptin, osobito oni prethodno liječeni antraciklinima i ciklofosamidom, prije početka liječenja moraju obaviti osnovni kardiološki pregled koji uključuje uzimanje anamneze, fizikalni pregled i elektrokardiogram (EKG), ultrazvuk srca i/ili radionuklidnu ventrikulografiju (MUGA) ili magnetsku rezonanciju. Praćenjem je moguće uočiti bolesnike koji razvijaju disfunkciju srca. Kardiološke preglede, istovjetne onom obavljenom u sklopu početne procjene, potrebno je ponavljati svaka 3 mjeseca tijekom liječenja te svakih 6 mjeseci nakon završetka liječenja do 24 mjeseca od posljednje primjene lijeka Herceptin. Potrebna je pomna procjena rizika i koristi liječenja prije donošenja odluke o liječenju lijekom Herceptin.

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize svih dostupnih podataka (vidjeti dio 5.2), trastuzumab može biti prisutan u cirkulaciji do 7 mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Herceptin. U bolesnika koji nakon prestanka liječenja lijekom Herceptin počnu uzimati antracikline postoji povećan rizik disfunkcije srca. Ako je moguće, uputno je izbjegavati primjenu antraciklinske terapije do 7 mjeseci nakon prestanka primjene lijeka Herceptin. Ako se antraciklini ipak primijene, potrebno je pažljivo pratiti srčanu funkciju bolesnika.

U bolesnika u kojih nakon početne procjene postoji sumnja na kardiovaskularnu bolest potrebno je razmotriti formalnu kardiološku procjenu. Funkciju srca potrebno je pratiti tijekom liječenja (primjerice, svakih 12 tjedana) u svih bolesnika. Na taj je način moguće uočiti bolesnike koji razvijaju disfunkciju srca. Bolesnicima koji razviju asimptomatsku disfunkciju srca mogli bi koristiti češći pregledi (primjerice, svakih 6-8 tjedana). Ako se u bolesnika primijeti kontinuirano smanjenje funkcije lijeve klijetke, koje ostaje asimptomatsko, potrebno je razmotriti prekid terapije lijekom Herceptin ako ona nije polučila nikakvu kliničku korist.

Sigurnost kontinuirane ili ponovne primjene lijeka Herceptin u bolesnika u kojih se razvila disfunkcija srca nije prospektivno ispitana. Ako postotak LVEF-a padne za  $\geq 10$  bodova ispod početne vrijednosti I TAKOĐER na manje od 50%, terapiju je potrebno prekinuti i ponoviti procjenu LVEF-a unutar otprilike 3 tjedna. Ako se LVEF ne poboljša ili se još više smanji, ili ako se razvije simptomatsko kongestivno zatajenje srca, treba ozbiljno razmotriti mogućnost prekida terapije lijekom Herceptin, osim u slučaju kada koristi za pojedinog bolesnika nadmašuju rizike. Sve takve bolesnike treba uputiti na kardiološki pregled i pratiti.

Ako se tijekom liječenja lijekom Herceptin razvije simptomatsko zatajenje srca, potrebno je primijeniti standardne lijekove koji se propisuju za CHF. U većine bolesnika u pivotalnim kliničkim ispitivanjima u kojih se razvio CHF ili asimptomatska disfunkcija srca, stanje se poboljšalo primjenom standardnog liječenja CHF-a inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitorom) ili blokatorom angiotenzinskih receptora i beta-blokatorom. Većina bolesnika sa simptomima srčane bolesti i dokazanom kliničkom koristi liječenja lijekom Herceptin nastavila je liječenje bez dodatnih klinički manifestnih srčanih događaja.

### Metastatski rak dojke

Kod liječenja metastatskog raka dojke ne smiju se istodobno davati Herceptin i antraciklini.

U bolesnika s metastatskim rakom dojke koji su prethodno primali antracikline također je povećan rizik od disfunkcije srca pri liječenju lijekom Herceptin, premda je on manji od rizika u bolesnika koji istodobno primaju Herceptin i antracikline.

### Rani rak dojke

U bolesnika s ranim rakom dojke, kardiološki pregled istovjetan onom obavljenom u sklopu početne procjene potrebno je ponavljati svaka 3 mjeseca tijekom liječenja te svakih 6 mjeseci nakon završetka liječenja do 24 mjeseca od posljednje primjene lijeka Herceptin. U bolesnika koji primaju kemoterapiju koja sadrži antracikline, preporučuje se daljnje praćenje jednom godišnje do 5 godina od posljednje primjene lijeka Herceptin ili dulje ako je uočeno daljnje smanjenje LVEF-a.

Bolesnici koji su imali infarkt miokarda (IM) u anamnezi, anginu pectoris koju treba liječiti, ranije ili postojeće kongestivno zatajenje srca (NYHA klase II-IV), LVEF < 55%, neku drugu kardiomiopatiju, srčanu aritmiju koju treba liječiti, klinički značajnu bolest srčanih zalistaka, loše kontroliranu hipertenziju (hipertenzija kontrolirana standardnim liječenjem nije predstavljala prepreku) i hemodinamički učinkovit perikardijalni izljev su bili isključeni iz pivotalnih ispitivanja adjuvantnog i neoadjuvantnog liječenja ranog raka dojke lijekom Herceptin, pa se liječenje za te bolesnike ne može preporučiti.

### *Adjuvantno liječenje*

Kod adjuvantnog liječenja ne smiju se istodobno davati Herceptin i antraciklini.

U bolesnika s ranim rakom dojke zabilježeno je povećanje incidencije simptomatskih i asimptomatskih srčanih događaja pri primjeni lijeka Herceptin (intravenska formulacija) nakon kemoterapije antraciklinima, u odnosu na njegovu primjenu nakon neantraciklinskog protokola s docetakselom i karboplatinom, a taj je porast incidencije bio izraženiji kada se Herceptin (intravenska formulacija) primjenjivao istodobno s taksanima nego kada se primjenjivao nakon terapije taksanima. Bez obzira na kemoterapijski protokol, većina simptomatskih srčanih događaja zabilježena je u prvih 18 mjeseci. U jednom od 3 provedena pivotalna ispitivanja s medijanom vremena praćenja od 5,5 godina (BCIRG006), u bolesnica koje su nakon antraciklinske terapije Herceptin primale istodobno s taksanima zabilježen je kontinuirani porast kumulativne stope simptomatskih srčanih događaja ili događaja povezanih s LVEF-om (do 2,37%) u odnosu na oko 1% u dvije usporedne skupine (antraciklin plus ciklofosamid uz nastavak liječenja taksanima te kombinacija taksana, karboplatina i lijeka Herceptin).

Faktori rizika za srčani događaj utvrđeni u četiri velika ispitivanja adjuvantnog liječenja uključivali su stariju dob (> 50 godina), nizak LVEF (< 55%) na početku liječenja, prije ili nakon početka liječenja paklitakselom, pad LVEF-a za 10-15 bodova te prethodnu ili istodobnu primjenu antihipertenziva. U bolesnika koji su Herceptin primali nakon završetka adjuvantne kemoterapije, rizik od disfunkcije srca povezivao se s većom kumulativnom dozom antraciklina primijenjenoga prije početka liječenja lijekom Herceptin te indeksom tjelesne mase (BMI) većim od 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Neoadjuvantno-adjuvantno liječenje*

U bolesnika s ranim rakom dojke koji zadovoljavaju uvjete za neoadjuvantno-adjuvantno liječenje Herceptin se smije davati istodobno s antraciklinima isključivo u bolesnika koji prije nisu primali kemoterapiju i samo uz protokole s niskim dozama antraciklina, tj. onih s najvećom kumulativnom dozom doksorubicina od 180 mg/m<sup>2</sup> ili epirubicina od 360 mg/m<sup>2</sup>.

Ako su bolesnici u sklopu neoadjuvantnog liječenja istodobno primali antracikline u niskim dozama i Herceptin, nakon operacije ne smiju primati nikakvu drugu citotoksičnu kemoterapiju. U drugim se situacijama odluka o potrebi za dodatnom citotoksičnom kemoterapijom donosi na temelju individualnih čimbenika.

Iskustvo s istodobnom primjenom trastuzumaba i protokola s niskim dozama antraciklina zasada je ograničeno na dva ispitivanja (MO16432 and BO22227).

U pivotalnom ispitivanju MO16432, Herceptin se primjenjivao istodobno s neoadjuvantnom kemoterapijom koja se sastojala od tri ciklusa doksorubicina (kumulativna doza 180 mg/m<sup>2</sup>). Incidencija simptomatske disfunkcije srca u skupini koja je primala Herceptin iznosila je 1,7%.

U pivotalnom ispitivanju BO22227, Herceptin se primjenjivao istodobno s neoadjuvantnom kemoterapijom koja se sastojala od četiri ciklusa epirubicina (kumulativna doza: 300 mg/m<sup>2</sup>); nakon medijana praćenja od više od 70 mjeseci, incidencija zatajenja srca/kongestivnog zatajenja srca iznosila je 0,3% u skupini koja je primala lijek Herceptin za intravensku primjenu te 0,7% u skupini koja je primala lijek Herceptin za supkutanu primjenu. U bolesnika manje tjelesne težine (<59 kg, najniži kvartil tjelesne težine), fiksna doza koja se primjenjivala u skupini liječenoj lijekom Herceptin za supkutanu primjenu nije bila povezana s povećanim rizikom od srčanih događaja niti značajnim padom LVEF-a.

Kliničko iskustvo u bolesnika starijih od 65 godina je ograničeno.

### Reakcije povezane s primjenom lijeka

Kod primjene lijeka Herceptin u supkutanoj formulaciji znale su se pojaviti reakcije povezane s primjenom. Rizik od pojave reakcija na primjenu lijeka može se smanjiti premedikacijom.

Iako ozbiljne reakcije povezane s primjenom lijeka, uključujući dispneju, hipotenziju, piskanje, bronhospazam, tahikardiju, smanjenu zasićenost kisikom i respiratorni distres, nisu prijavljene u kliničkim ispitivanjima lijeka Herceptin u supkutanoj formulaciji, potreban je oprez jer su se te reakcije pojavile kod primjene intravenske formulacije lijeka. Bolesnike treba motriti 30 minuta nakon prve injekcije te 15 minuta nakon svake sljedeće injekcije zbog moguće pojave reakcija povezanih s primjenom lijeka. Reakcije povezane s primjenom lijeka za koje se smatra da su blage težine mogu se liječiti analgeticima/antipireticima, poput meperidina ili paracetamola, ili antihistaminicima, poput difenhidramina. Ozbiljne reakcije na intravensku formulaciju lijeka Herceptin uspješno su liječene potpornom terapijom, primjerice kisikom, beta-agonistima i kortikosteroidima. U rijetkim slučajevima klinički tijek tih reakcija doveo je do smrtnog ishoda. Bolesnici s dispnejom u mirovanju uslijed komplikacija uznapredovale zloćudne bolesti i popratnih komorbiditeta, mogu imati povećan rizik od smrtonosnih reakcija povezanih s primjenom lijeka. Te se bolesnike zato ne smije liječiti lijekom Herceptin (vidjeti dio 4.3).

### Plućne reakcije

Preporučuje se oprez kod primjene supkutane formulacije lijeka Herceptin jer su pri primjeni intravenske formulacije prijavljene teške plućne reakcije u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Ti su slučajevi ponekad imali smrtni ishod, a mogu se pojaviti u sklopu infuzijskih reakcija ili s odgođenim nastupom. Također su prijavljeni slučajevi intersticijske bolesti pluća, uključujući plućne infiltrate, sindroma akutnog respiratornog distresa, upale pluća, pneumonitisa, pleuralnog izljeva, respiratornog distresa, akutnog plućnog edema i respiratorne insuficijencije. Faktori rizika za intersticijsku bolest pluća uključuju prethodnu ili istodobnu terapiju drugim antineoplastičnim lijekovima koje se povezuje s intersticijskom bolešću pluća, kao što su taksani, gemcitabin, vinorelbin i terapija zračenjem. Bolesnici s dispnejom u mirovanju uslijed komplikacija uznapredovale zloćudne bolesti i popratnih komorbiditeta mogu imati povećan rizik od plućnih reakcija. Te se bolesnike zato ne smije liječiti lijekom Herceptin (vidjeti dio 4.3). Potreban je oprez u slučaju pneumonitisa, posebno u bolesnika koji istodobno primaju taksane.

### Natrij

Herceptin sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**



Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. Nisu primijećene klinički značajne interakcije između lijeka Herceptin i istodobno primijenjenih lijekova koji su se koristili u kliničkim ispitivanjima.

#### *Učinak trastuzumaba na farmakokinetiku drugih antineoplastika*

Farmakokinetički podaci iz ispitivanja BO15935 i M77004 u žena s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke ukazali su da prisutnost trastuzumaba (intravenska udarna doza od 8 mg/kg odnosno 4 mg/kg, nakon koje slijedi intravenska doza od 6 mg/kg svaka 3 tjedna odnosno 2 mg/kg jedanput tjedno) nije promijenila izloženost paklitakselu i doksorubicinu (i njihovim glavnim metabolitima 6- $\alpha$  hidroksil-paklitakselu, POH, i doksorubicinolu, DOL).

Međutim, trastuzumab može povećati ukupnu izloženost jednome od metabolita doksorubicina (7-deoksi-13-dihidro-doksorubicinon, D7D). Nije bila razjašnjena bioaktivnost metabolita D7D niti klinički značaj povećanih koncentracija toga metabolita.

Podaci iz ispitivanja JP16003, ispitivanja lijeka Herceptin (intravenska udarna doza od 4 mg/kg, nakon koje slijedi intravenska doza od 2 mg/kg jedanput tjedno) i docetaksela (60 mg/m<sup>2</sup> intravenski) s jednom skupinom žena japanskog podrijetla s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke, ukazali su da istodobna primjena lijeka Herceptin ne utječe na farmakokinetiku jednokratne doze docetaksela. Ispitivanje JP19959 bilo je podispitivanje ispitivanja BO18255 (ToGA), provedenoga u muškaraca i žena japanskog podrijetla s uznapredovalim rakom želuca u kojemu se ispivala farmakokinetika kapecitabina i cisplatina primijenjenih u kombinaciji s lijekom Herceptin ili bez njega. Rezultati ovog podispitivanja ukazali su da istodobna primjena cisplatina ili istodobna primjena cisplatina i lijeka Herceptin ne utječe na izloženost bioaktivnim metabolitima (npr. 5-FU) kapecitabina. Međutim, kod istodobne primjene s lijekom Herceptin koncentracije samog kapecitabina bile su povećane, a njegov poluvijek produljen. Podaci su također ukazali da istodobna primjena kapecitabina ili istodobna primjena kapecitabina i lijeka Herceptin ne utječe na farmakokinetiku cisplatina.

Farmakokinetički podaci iz ispitivanja H4613g/GO01305 u bolesnika s metastatskim ili lokalno uznapredovalim inoperabilnim HER2 pozitivnim rakom ukazali su da trastuzumab nije utjecao na farmakokinetiku karboplatina.

#### *Učinak antineoplastika na farmakokinetiku trastuzumaba*

Usporedbom simuliranih koncentracija trastuzumaba u serumu nakon monoterapije lijekom Herceptin (udarna doza od 4 mg/kg intravenski / 2 mg/kg intravenski jedanput tjedno) i opaženih koncentracija u serumu žena japanskog podrijetla s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke (ispitivanje JP16003) nisu pronađeni dokazi farmakokinetičkog učinka istodobne primjene docetaksela na farmakokinetiku trastuzumaba.

Usporedbom farmakokinetičkih rezultata iz dvaju ispitivanja faze II (BO15935 i M77004), jednoga ispitivanja faze III (H0648g) u kojemu su bolesnice istodobno liječene lijekom Herceptin i paklitakselom te dvaju ispitivanja faze II u kojima je Herceptin primjenjivan u monoterapiji (W016229 i MO16982) u žena s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke, utvrđeno je da pojedinačne i srednje najniže koncentracije trastuzumaba u serumu variraju unutar svakoga ispitivanja i između svih ispitivanja, ali nije utvrđen jasan učinak istodobne primjene paklitaksela na farmakokinetiku trastuzumaba. Usporedba podataka o farmakokinetici trastuzumaba iz ispitivanja M77004, u kojem su žene s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojke bile istodobno liječene lijekom Herceptin, paklitakselom i doksorubicinom, s podacima o farmakokinetici trastuzumaba iz ispitivanja u kojima se Herceptin primjenjivao u monoterapiji (H0649g) ili u kombinaciji s antraciklinom plus ciklofosamidom ili paklitakselom (ispitivanje H0648g), ukazala je na to da doksorubicin i paklitaksel nemaju utjecaja na farmakokinetiku trastuzumaba.

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

Čini se da istodobna primjena anastrozola ne utječe na farmakokinetiku trastuzumaba.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### *Žene reproduktivne dobi / kontracepcija*

Ženama reproduktivne dobi potrebno je preporučiti učinkovitu kontracepciju tijekom terapije lijekom Herceptin i 7 mjeseci nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 5.2).

### *Trudnoća*

Ispitivanjima utjecaja na reprodukciju provedenima na makaki majmunima, s dozama intravenske formulacije lijeka Herceptin do 25 puta većim od tjedne doze održavanja u ljudi od 2 mg/kg, nije dokazano smanjenje plodnosti niti opasnost za fetus. Primijećeno je da trastuzumab prolazi kroz posteljicu za vrijeme ranog (20.-50. dan gestacije) i kasnog (120.-150. dan gestacije) perioda fetalnog razvoja. Nije poznato može li primjena lijeka Herceptin utjecati na sposobnost reprodukcije. Budući da se na temelju ispitivanja provedenih na životinjama ne može pouzdano predvidjeti odgovor kod ljudi, primjenu lijeka Herceptin u trudnoći treba izbjegavati osim ako je moguća korist za majku veća od moguće opasnosti za fetus.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, u trudnica koje su primale Herceptin prijavljeni su slučajevi narušenog rasta i/ili funkcije bubrega kod fetusa povezani s oligohidramnionom, od kojih su neki bili povezani s fatalnom pulmonalnom hipoplazijom fetusa. Žene koje zatrudne potrebno je upozoriti na mogućnost štetnog utjecaja na fetus. Ako se lijekom Herceptin liječi trudnicu, ili ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja lijekom Herceptin ili unutar 7 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Herceptin, poželjno je pažljivo praćenje od strane multidisciplinarnog tima.

### *Dojenje*

Ispitivanje provedeno na makaki majmunima kojima su od 120. do 150. dana graviditeta davane doze intravenske formulacije lijeka Herceptin 25 puta veće od tjednih doza održavanja u ljudi od 2 mg/kg, pokazalo je da se trastuzumab izlučuje u mlijeko nakon okota. Izlaganje trastuzumabu *in utero* i prisutnost trastuzumaba u serumu novorođenih majmuna nije bila povezana sa štetnim učincima na rast i razvoj od rođenja do 1 mjeseca života. Nije poznato izlučuje li se trastuzumab u majčino mlijeko u ljudi. Budući da se humani IgG1 izlučuje u majčino mlijeko u ljudi, a nema spoznaja o mogućem štetnom učinku na novorođenče, žene ne bi smjele dojiti tijekom liječenja lijekom Herceptin ni 7 mjeseci nakon posljednje doze lijeka.

### *Plodnost*

Nema dostupnih podataka o plodnosti.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Herceptin malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8). Tijekom liječenja lijekom Herceptin mogu se javiti omaglica i somnolencija (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima u kojih su se razvili simptomi povezani s primjenom lijeka (vidjeti dio 4.4) potrebno je savjetovati da ne upravljaju vozilima niti rukuju strojevima dok se simptomi ne povuku.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Među najozbiljnije i/ili najčešće nuspojave dosad prijavljene pri primjeni lijeka Herceptin (u intravenskoj i supkutanoj formulaciji) ubrajaju se disfunkcija srca, reakcije povezane s primjenom lijeka, hematotoksičnost (osobito neutropenija), infekcije i plućne nuspojave.

Sigurnosni profil supkutane formulacije lijeka Herceptin (ocijenjen u 298 bolesnika liječenih intravenskom formulacijom i 297 bolesnika liječenih supkutanom formulacijom) iz pivotalnog ispitivanja u ranom raku dojke općenito je bio sličan poznatom sigurnosnom profilu intravenske formulacije lijeka.

Teški štetni događaji (definirani prema verziji 3.0 Općih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (NCI CTCAE  $\geq 3$ )) bili su jednako zastupljeni kod primjene obiju formulacija lijeka Herceptin (52,3% uz intravensku formulaciju naspram 53,5% uz supkutanu formulaciju).

Neki štetni događaji/nuspojave prijavljeni su s većom učestalošću kod primjene supkutane formulacije:

- ozbiljni štetni događaji (većina je identificirana zahvaljujući hospitalizaciji bolesnika ili produljenju postojeće hospitalizacije): 14,1% uz intravensku naspram 21,5% uz supkutanu formulaciju. Razlika u stopama ozbiljnih štetnih događaja između tih dviju formulacija uglavnom je bila posljedica infekcija, praćenih neutropenijom ili bez nje (4,4% naspram 8,1%) i srčane poremecaje (0,7% naspram 1,7%)
- poslijeoperacijske infekcije rane (teške i/ili ozbiljne): 1,7% za intravensku formulaciju naspram 3,0% za supkutanu formulaciju)
- reakcije povezane s primjenom lijeka tijekom razdoblja liječenja: 37,2% uz intravensku naspram 47,8% uz supkutanu formulaciju
- hipertenzija: 4,7% uz intravensku naspram 9,8% uz supkutanu formulaciju.

#### Tablični prikaz nuspojava kod primjene intravenske formulacije

U ovom dijelu za prikaz nuspojava prema učestalosti korišteni su sljedeći kriteriji: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

U Tablici 1 prikazane su nuspojave prijavljene kod primjene intravenske formulacije lijeka Herceptin u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom u pivotalnim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet.

Sve uključene nuspojave temelje se na najvišim zabilježenim postotcima iz pivotalnih kliničkih ispitivanja. Dodatno, u Tablici 1 navedene su i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 1: Nuspojave prijavljene kod primjene intravenske formulacije lijeka Herceptin u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom u pivotalnim kliničkim ispitivanjima (N = 8386) i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija	vrlo često
	nazofaringitis	vrlo često
	neutropenijska sepsa	često
	cistitis	često
	gripa	često
	sinusitis	često
	kožna infekcija	često
	rinitis	često
	infekcija gornjeg dišnog sustava	često
	infekcija mokraćnih putova	često
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	progresija zloćudnih neoplazmi	nepoznato
	progresija neoplazme	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	febrilna neutropenija	vrlo često
	anemija	vrlo često
	neutropenija	vrlo često
	smanjen broj bijelih krvnih stanica/leukopenija	vrlo često
	trombocitopenija	vrlo često
	hipoprotrombinemija	nepoznato
	imunološka trombocitopenija	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost	često
	<sup>†</sup> anafilaktička reakcija	rijetko
	<sup>†</sup> anafilaktički šok	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjenje težine/gubitak težine	vrlo često
	anoreksija	vrlo često
	sindrom tumorske lize	nepoznato
	hiperkalijemija	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	vrlo često
	anksioznost	često
	depresija	često
Poremećaji živčanog sustava	<sup>†</sup> tremor	vrlo često
	omaglica	vrlo često
	glavobolja	vrlo često
	parestezija	vrlo često
	disgeuzija	vrlo često
	periferna neuropatija	često
	hipertonija	često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	
	somnolencija	često	
Poremećaji oka	konjunktivitis	vrlo često	
	pojačano suženje	vrlo često	
	suhoća oka	često	
	edem papile vidnog živca	nepoznato	
	krvarenje mrežnice	nepoznato	
Poremećaji uha i labirinta	gluhoća	manje često	
Srčani poremećaji	<sup>1</sup> snižen krvni tlak	vrlo često	
	<sup>1</sup> povišen krvni tlak	vrlo često	
	<sup>1</sup> nepravilni otkucaji srca	vrlo često	
	<sup>1</sup> undulacija srca	vrlo često	
	smanjena ejakcijska frakcija*	vrlo često	
	+ zatajenje srca (kongestivno)	često	
	<sup>+1</sup> supraventrikularna tahiaritmija	često	
	kardiomiopatija	često	
	<sup>1</sup> palpitacije	često	
	perikardijalni izljev	manje često	
	kardiogeni šok	nepoznato	
		galopni ritam	nepoznato
	Krvožilni poremećaji	navale vrućine	vrlo često
<sup>+1</sup> hipotenzija		često	
vazodilatacija		često	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<sup>+</sup> dispneja	vrlo često	
	kašalj	vrlo često	
	epistaksa	vrlo često	
	rinoreja	vrlo često	
	<sup>+</sup> pneumonija	često	
	astma	često	
	plućni poremećaj	često	
	<sup>+</sup> pleuralni izljev	često	
	<sup>+1</sup> piskanje	manje često	
	pneumonitis	manje često	
	<sup>+</sup> plućna fibroza	nepoznato	
	<sup>+</sup> respiratorni distres	nepoznato	
	<sup>+</sup> zatajenje dišnog sustava	nepoznato	
	<sup>+</sup> plućni infiltrat	nepoznato	
	<sup>+</sup> akutni plućni edem	nepoznato	
	<sup>+</sup> akutni respiratorni distres sindrom	nepoznato	
	<sup>+</sup> bronhospazam	nepoznato	
	<sup>+</sup> hipoksija	nepoznato	
	<sup>+</sup> smanjena zasićenost kisikom	nepoznato	
	edem larinksa	nepoznato	
ortopneja	nepoznato		

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
	edem pluća	nepoznato
	intersticijska bolest pluća	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	proljevi	vrlo često
	povraćanje	vrlo često
	mučnina	vrlo često
	oticanje usana	vrlo često
	bol u abdomenu	vrlo često
	dispepsija	vrlo često
	konstipacija	vrlo često
	stomatitis	vrlo često
	hemoroidi	često
	suha usta	često
Poremećaji jetre i žuči	oštećenje jetrenih stanica	često
	hepatitis	često
	osjetljivost jetre	često
	žutica	rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	eritem	vrlo često
	osip	vrlo često
	oticanje lica	vrlo često
	alopecija	vrlo često
	promjene na noktima	vrlo često
	sindrom palmarno-plantarne eritrodizezije	vrlo često
	akne	često
	suhoća kože	često
	ekhimoza	često
	hiperhidroza	često
	makulopapularni osip	često
	pruritus	često
	onihoklaza	često
	dermatitis	često
	urtikarija	manje često
angioedem	nepoznato	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija	vrlo često
	napetost mišića	vrlo često
	mialgija	vrlo često
	artritis	često
	bol u leđima	često
	bol u kostima	često
	grčevi u mišićima	često
	bol u vratu	često
	bol u ekstremitetima	često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	poremećaj funkcije bubrega	često
	membranski glomerulonefritis	nepoznato
	glomerulonefropatija	nepoznato
	zatajenje bubrega	nepoznato
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	oligohidramnion	nepoznato
	renalna hipoplazija	nepoznato
	pulmonalna hipoplazija	nepoznato

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	upala dojke/mastitis	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija	vrlo često
	bol u prsnom košu	vrlo često
	zimica	vrlo često
	umor	vrlo često
	simptomi nalik gripi	vrlo često
	reakcije na infuziju	vrlo često
	bol	vrlo često
	pireksija	vrlo često
	upala sluznica	vrlo često
	periferni edem	vrlo često
	malaksalost	često
	edem	često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	kontuzije	često

+ Označava prijavljene nuspojave povezane sa smrtnim ishodom.

1 Označava nuspojave koje su uglavnom prijavljivane u vezi s reakcijama na primjenu. Nema podataka o točnim postotcima za te nuspojave.

\* Opaženo u kombinacijskoj terapiji nakon antraciklina i u kombinaciji s taksanima.

## Opis odabranih nuspojava

### Disfunkcija srca

Kongestivno zatajenje srca (NYHA klase II-IV) česta je nuspojava kod primjene lijeka Herceptin. Povezuje se sa smrtnim ishodom. U bolesnika liječenih lijekom Herceptin primijećeni su znakovi i simptomi disfunkcije srca, poput dispneje, ortopneje, pojačanog kašlja, plućnog edema, trećeg srčanog zvuka ili smanjene ejskijske frakcije klijetke (vidjeti dio 4.4).

U 3 pivotalna klinička ispitivanja adjuvantnoga liječenja ranog raka dojke primjenom intravenske formulacije lijeka Herceptin u kombinaciji s kemoterapijom, incidencija disfunkcije srca stupnja 3/4 (osobito simptomatsko kongestivno zatajenje srca) bila je podjednaka u bolesnicima kojima je primijenjena samo kemoterapija (tj. koji nisu primale Herceptin) i bolesnika koje su primile Herceptin nakon taksana (0,3-0,4%). Stopa je bila najviša u bolesnicima kojima je Herceptin primijenjen istodobno s taksanom (2,0%). U neoadjuvantnom liječenju, iskustvo s istodobnom primjenom lijeka Herceptin i niske doze antraciklina je ograničeno (vidjeti dio 4.4).

Kada se Herceptin primjenjivao nakon završetka adjuvantne kemoterapije, zatajenje srca NYHA klase III-IV primijećeno je u 0,6% bolesnika iz skupine liječene godinu dana nakon medijana od 12 mjeseci praćenja. U ispitivanju BO16348, nakon medijana praćenja od 8 godina, incidencija teškog kongestivnog zatajenja srca (NYHA klase III i IV) u skupini liječenoj 1 godinu lijekom Herceptin iznosila je 0,8%, dok je stopa blage simptomatske i asimptomatske disfunkcije lijeve klijetke iznosila 4,6%.

Reverzibilnost teškog kongestivnog zatajenja srca (definirana kao slijed od najmanje dviju uzastopnih vrijednosti LVEF  $\geq$  50% nakon događaja) bila je primjetna u 71,4% bolesnika liječenih lijekom Herceptin. Reverzibilnost blage simptomatske i asimptomatske disfunkcije lijeve klijetke dokazana je u 79,5% bolesnika liječenih lijekom Herceptin. Približno 17% događaja povezanih s disfunkcijom srca nastupilo je nakon završetka liječenja lijekom Herceptin.

U pivotalnim ispitivanjima intravenske formulacije lijeka Herceptin u metastatskoj bolesti, incidencija srčane disfunkcije kretala se između 9% i 12% kod primjene u kombinaciji s paklitakselom, u usporedbi s 1% - 4% kod primjene samo paklitaksela. Kod primjene u monoterapiji, stopa je iznosila 6% do 9%. Najviša stopa srčane disfunkcije zabilježena je u bolesnicima koje su primale Herceptin

istodobno s antraciklinom/ciklofosfamidom (27%), što je bilo značajno više nego kod primjene samo antraciklina/ciklofosfamida (7% – 10%). U kasnijem ispitivanju u kojem se prospektivno pratila srčana funkcija, incidencija simptomatskog kongestivnog zatajenja srca bila je 2,2% u bolesnika koje su primale Herceptin i docetaksel, u usporedbi s 0% u bolesnika koje su primale samo docetaksel. U većine bolesnika (79%) u kojih se u tim ispitivanjima razvila srčana disfunkcija došlo je do poboljšanja nakon što su primile standardnu terapiju za kongestivno zatajenje srca.

#### Reakcije povezane s primjenom lijeka/preosjetljivost

U kliničkim ispitivanjima lijeka Herceptin primijećene su reakcije povezane s primjenom lijeka/reakcije preosjetljivosti, poput zimice i/ili vrućice, dispneje, hipotenzije, piskanja pri disanju, bronhospazma, tahikardije, smanjene zasićenosti kisikom, respiratornog distresa, osipa, mučnine, povraćanja i glavobolje (vidjeti dio 4.4). Stopa reakcija povezanih s primjenom lijeka svih stupnjeva varirala je od ispitivanja do ispitivanja ovisno o indikaciji, metodologiji prikupljanja podataka te o tome je li se trastuzumab primjenjivao u kombinaciji s kemoterapijom ili kao monoterapija.

U izoliranim su slučajevima primijećene anafilaktoidne reakcije.

#### Hematotoksičnost

Febilna neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija i neutropenija su vrlo česte. Učestalost hipoprotrombinemije nije poznata. Rizik od pojave neutropenije neznatno je veći kada se trastuzumab primjenjuje s docetakselom nakon terapije antraciklinima.

#### Plućne reakcije

Pri primjeni lijeka Herceptin uočene su teške plućne nuspojave koje su završavale smrtnim ishodom. Te nuspojave, između ostalog, uključuju plućne infiltrate, akutni respiratorni distres sindrom, upalu pluća, pneumonitis, pleuralni izljev, respiratorni distres, akutni plućni edem i respiratornu insuficijenciju (vidjeti dio 4.4).

#### Opis odabranih nuspojava kod primjene supkutane formulacije

##### Reakcije povezane s primjenom lijeka

U pivotalnom je ispitivanju stopa reakcija povezanih s primjenom lijeka svih stupnjeva iznosila 37,2% za intravensku formulaciju lijeka Herceptin te 47,8% za Herceptin u supkutanoj formulaciji; teški događaji stupnja 3 tijekom razdoblja liječenja prijavljeni su u 2,0% odnosno 1,7% bolesnika; nisu zabilježeni teški događaji stupnja 4 ili 5. Sve teške reakcije kod primjene supkutane formulacije lijeka Herceptin dogodile su se pri istodobnoj primjeni s kemoterapijom. Najčešći težak događaj bila je preosjetljivost na lijek.

Sistemske reakcije uključivale su preosjetljivost, hipotenziju, tahikardiju, kašalj i dispneju. Lokalne reakcije uključivale su eritem, pruritus, edem, osip i bol na mjestu primjene injekcije.

##### Infekcije

Stopa teških infekcija (NCI CTCAE stupnja  $\geq 3$ ) iznosila je 5,0% u skupini koja je primala intravensku formulaciju lijeka Herceptin naspram 7,1% u skupini koja je primala Herceptin u supkutanoj formulaciji.

Stopa ozbiljnih infekcija (većina ih je identificirana zahvaljujući hospitalizaciji ili produljenju postojeće hospitalizacije) iznosila je 4,4% u skupini koja je primala intravensku formulaciju lijeka Herceptin i 8,1% u skupini koja je primala Herceptin u supkutanoj formulaciji. Razlika između formulacija uglavnom je primijećena tijekom faze adjuvantnoga liječenja (monoterapija), a prvenstveno je bila posljedica poslijeoperacijskih infekcija rane, ali i raznih drugih infekcija, poput infekcija dišnog sustava, akutnog pijelonefritisa i sepse. Svi su se događaji povukli unutar prosječno



13 dana u skupini koja je primala intravensku formulaciju lijeka Herceptin te unutar prosječno 17 dana u skupini koja je primala Herceptin u supkutanoj formulaciji.

### Događaji hipertenzije

U pivotalnom ispitivanju BO22227 hipertenziju je prijavio više nego dvostruko veći broj bolesnica koje su primale Herceptin u supkutanoj formulaciji (4,7% uz intravensku formulaciju naspram 9,8% uz supkutanu formulaciju), a pritom je i veći udio bolesnica prijavio teške događaje (NCI CTCAE stupnja  $\geq 3$ ),  $< 1\%$  uz intravensku formulaciju naspram 2,0% uz supkutanu formulaciju. Sve osim jedne bolesnice koje su prijavile tešku hipertenziju imale su hipertenziju u anamnezi i prije uključivanja u ispitivanje. Neki teški događaji pojavili su na dan primjene injekcije.

### Imunogenost

U sklopu ispitivanja neoadjuvantnog-adjuvantnog liječenja ranog raka dojke (BO22227), nakon medijana praćenja od više od 70 mjeseci, u 10,1% (30/296) bolesnika liječenih lijekom Herceptin za intravensku primjenu te 15,9% (47/295) bolesnika liječenih lijekom Herceptin za supkutanu primjenu u bočici razvila su se protutijela na trastuzumab. Neutralizirajuća protutijela na trastuzumab pronađena su u uzorcima prikupljenima nakon početka ispitivanja u 2 od 30 bolesnika u skupini liječenoj lijekom Herceptin za intravensku primjenu te 3 od 47 bolesnika u skupini liječenoj lijekom Herceptin za supkutanu primjenu. U 21,0% bolesnika liječenih lijekom Herceptin u supkutanoj formulaciji razvila su se protutijela na pomoćnu tvar hijaluronidazu (rHuPH20).

Klinički značaj tih protutijela nije poznat. Prisutnost protutijela na trastuzumab nije utjecala na farmakokinetiku, djelotvornost (određenu potpunim patološkim odgovorom [engl. *pathological complete response*, pCR] i preživljenjem bez događaja [engl. *event-free survival*, EFS]) niti sigurnost određenu na temelju nastupa reakcija povezanih s primjenom lijeka Herceptin za intravensku primjenu niti lijeka Herceptin za supkutanu primjenu.

Pojedinosti o mjerama minimizacije rizika u skladu s Europskim planom upravljanja rizikom navedene su u dijelu 4.4.

### Prelazak s liječenja intravenskom formulacijom lijeka Herceptin na supkutanu formulaciju lijeka Herceptin i obrnuto

U ispitivanju MO22982 istraživao se prelazak s intravenske formulacije lijeka Herceptin na supkutanu formulaciju lijeka Herceptin i obrnuto, a primarni je cilj bio ocijeniti daju li bolesnici prednost intravenskom ili supkutanim putem primjene trastuzumaba. U ovom su se ispitivanju ocjenjivale 2 kohorte (jedna je primjenjivala supkutanu formulaciju u bočici, a druga supkutanu formulaciju u sustavu za primjenu). Radilo se o ukriženom ispitivanju s dvije skupine, u kojem je 488 bolesnika bilo randomizirano da prima jedan od dvaju različitih trodnevnih sljedova liječenja lijekom Herceptin (i.v. [1.-4. ciklus]  $\rightarrow$  s.c. [5.-8. ciklus] ili s.c. [1.-4. ciklus]  $\rightarrow$  i.v. [5.-8. ciklus]). Bolesnici ili prethodno nisu bili liječeni intravenskom formulacijom lijeka Herceptin (20,3%) ili su već bili izloženi intravenskoj formulaciji lijeka Herceptin (79,7%). Kod slijeda i.v.  $\rightarrow$  s.c. (objedinjene kohorte koje su primale s.c. formulaciju u bočici i s.c. formulaciju u sustavu za primjenu), stopa štetnih događaja (svih stupnjeva) prije prelaska (1.-4. ciklus) iznosila je 53,8%, a nakon prelaska (5.-8. ciklus) 56,4%; kod slijeda s.c.  $\rightarrow$  i.v. (objedinjene kohorte koje su primale s.c. formulaciju u bočici i s.c. formulaciju u sustavu za primjenu), stopa štetnih događaja (svih stupnjeva) prije prelaska iznosila je 65,4%, a nakon prelaska 48,7%.

Stope ozbiljnih štetnih događaja, štetnih događaja 3. stupnja i prekida liječenja zbog štetnih događaja zabilježene prije prelaska (1.-4. ciklus) bile su niske ( $< 5\%$ ) i slične onima primijećenima nakon prelaska (5.-8. ciklus). Nije prijavljen nijedan štetan događaj 4. ili 5. stupnja.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9 Predoziranje**

Primijenjene su jednokratne doze do 960 mg lijeka Herceptin u supkutanoj formulaciji, pri čemu nisu prijavljeni štetni učinci.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01XC03

Herceptin u supkutanoj formulaciji sadrži rekombinantnu humanu hijaluronidazu (rHuPH20), enzim koji se koristi za povećanje disperzije i apsorpcije istodobno primijenjenih lijekova pri supkutanoj primjeni.

Trastuzumab je rekombinantno humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo za receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2). Povećana ekspresija HER2 uočena je u 20%-30% primarnih karcinoma dojke. Ispitivanja su pokazala da bolesnici s rakom dojke čije tumorske stanice pokazuju povećanu ekspresiju HER2 imaju kraće vrijeme preživljenja bez simptoma bolesti nego bolesnici s tumorom koji nemaju povećanu ekspresiju HER2. Izvanstanična domena receptora (ECD, p105) može se otpustiti u krvotok i mjeriti u uzorcima seruma.

#### Mehanizam djelovanja

Trastuzumab se visokim afinitetom i specifičnošću veže za poddomenu IV jukstamembranske regije ekstracelularne domene HER2. Vežanje trastuzumaba za HER2 inhibira HER2 signalni put neovisan od liganda i sprječava proteolitičko cijepanje njegove ekstracelularne domene, koje predstavlja aktivacijski mehanizam HER2. Kao rezultat toga, trastuzumab je i u pokusima *in vitro* i na životinjama inhibirao proliferaciju ljudskih tumorskih stanica koje imaju povećanu ekspresiju HER2. Osim toga, trastuzumab je snažan posrednik stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima. *In vitro* je pokazano da se trastuzumabom posredovana stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima odvija s većim afinitetom na tumorskim stanicama koje imaju povećanu ekspresiju HER2 u usporedbi s tumorskim stanicama koje nemaju povećanu ekspresiju HER2.

#### Određivanje povećane ekspresije HER2 ili genske amplifikacije HER2

##### *Određivanje povećane ekspresije HER2 ili genske amplifikacije HER2 kod raka dojke*

Herceptin se smije primjenjivati samo u onih bolesnika s tumorima čije stanice pokazuju povećanu ekspresiju HER2 ili HER2 gensku amplifikaciju utvrđenu preciznom i validiranom metodom. Povećana ekspresija HER2 treba biti utvrđena imunohistokemijskom metodom (IHC) određivanja fiksiranih blokova tumorskog tkiva (vidjeti dio 4.4). Genska amplifikacija HER2 treba biti utvrđena fluorescentnom *in situ* hibridizacijom (FISH) ili kromogenom *in situ* hibridizacijom (CISH) fiksiranih blokova tumorskog tkiva. Liječenje lijekom Herceptin preporučuje se onim bolesnicima koji imaju izrazitu ekspresiju HER2 opisanu stupnjem 3+ na temelju IHC ili pak pozitivan FISH ili CISH rezultat.

Da bi se dobili točni i ponovljivi rezultati, ispitivanje se mora provesti u specijaliziranom laboratoriju koji može osigurati primjenu validiranih postupaka ispitivanja.

Preporučena ljestvica vrednovanja rezultata bojanja preparata po IHC metodi nalazi se u Tablici 2:

Tablica 2: Preporučena ljestvica vrednovanja rezultata bojanja preparata po IHC metodi

Rezultat	Karakteristika obojenja	Objašnjenje povećane ekspresije HER2
0	Nema vidljive obojenosti ili se obojenost membrane primjećuje u < 10% tumorskih stanica.	Negativna
1+	Blijeda/jedva uočljiva obojenost membrane u > 10% tumorskih stanica. Obojeni su samo dijelovi stanične membrane.	Negativna
2+	Slaba do umjerena obojenost cijele membrane u > 10% tumorskih stanica.	Nepouzdan rezultat
3+	Jaka obojenost cijele membrane otkrivena u > 10% tumorskih stanica.	Pozitivna

Općenito, FISH se smatra pozitivnim ako je omjer broja genskih kopija HER2 po tumorskoj stanici i broja kopija kromosoma 17 veći ili jednak 2 ili ako postoje više od 4 kopije HER2 gena po tumorskoj stanici ako se ne koristi kromosomom 17 kao kontrola.

Općenito, CISH se smatra pozitivnim ako postoji više od pet kopija HER2 gena po jezgri u više od 50% tumorskih stanica.

Detaljne upute o izvođenju testa i tumačenju rezultata analize potražite u pakiranjima validiranih FISH i CISH testova. Moguće je primijeniti i službene preporuke za testiranje HER2.

Što se tiče ostalih metoda koje se mogu koristiti za procjenu ekspresije HER2 proteina ili HER2 gena, analize je potrebno provoditi isključivo u laboratorijima koji raspolažu odgovarajućim, suvremenim validiranim metodama. Takve metode moraju biti dovoljno precizne i točne u procjeni povećane ekspresije HER2 te moraju biti u stanju razlikovati umjereno (2+) i izrazito (3+) povećanu ekspresiju HER2.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Metastatski rak dojke

##### *Intravenska formulacija*

Herceptin je u kliničkim ispitivanjima primjenjivan kao monoterapija u liječenju bolesnica s metastatskim rakom dojke s povećanom ekspresijom HER2 koje nisu odgovorile na kemoterapijske protokole za liječenje metastatske bolesti (samo Herceptin).

Herceptin je također primjenjivan u kombinaciji s paklitakselom ili docetakselom u liječenju bolesnica koje nisu primale kemoterapiju za metastatsku bolest. Bolesnice koje su prethodno primale antraciklinsku adjuvantnu kemoterapiju liječene su paklitakselom (175 mg/m<sup>2</sup> u trosatnoj infuziji) u kombinaciji s lijekom Herceptin ili bez njega. U pivotalnom ispitivanju docetaksela (100 mg/m<sup>2</sup> u jednosatnoj infuziji) u kombinaciji s lijekom Herceptin ili bez njega, 60% bolesnica prethodno je liječeno antraciklinskom adjuvantnom kemoterapijom. Bolesnice su primale Herceptin sve do progresije bolesti.

Nije ispitana djelotvornost lijeka Herceptin u kombinaciji s paklitakselom u bolesnica koje prethodno nisu primale adjuvantnu terapiju antraciklinima. Kombinacija lijeka Herceptin i docetaksela bila je, međutim, učinkovita bez obzira na to jesu li bolesnice prethodno primale adjuvantnu antraciklinsku terapiju.

Metoda testiranja povećane ekspresije HER2, primijenjena u pivotalnim kliničkim ispitivanjima u svrhu odabira bolesnica pogodnih za monoterapiju lijekom Herceptin ili liječenje kombinacijom lijeka

Herceptin i paklitaksela, uključivalo je imunohistokemijske metode određivanja HER2 u materijalu uzetom iz tumora dojke pomoću CB11 i 4D5 mišjih monoklonskih protutijela. Tkivo je bilo fiksirano u formalinu ili Bouinovu fiksativu. Navedene analize provedene su u središnjem laboratoriju, a rezultat je procjenjivan ljestvicom od 0 do 3+. Bolesnice s tumorima intenziteta obojenja od 2+ do 3+ uključene su u ispitivanje, a one s 0 do 1+ nisu. Više od 70% uključenih bolesnica imalo je povećanu ekspresiju razine 3+. Podaci upućuju na to da je povoljan učinak bio izraženiji u bolesnica s većim stupnjem povećane ekspresije HER2 (3+).

Glavna metoda određivanja povećane ekspresije HER2 primijenjena u pivotalnom kliničkom ispitivanju docetaksela u monoterapiji ili kombinaciji s lijekom Herceptin bila je imunohistokemija. Kod manjeg broja bolesnica korištena je metoda fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH). U tom je ispitivanju 87% bolesnica bilo IHC3+, a 95% njih je bilo IHC3+ i/ili FISH pozitivno.

#### *Tjedni ciklusi u liječenju metastatskog raka dojke*

Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja monoterapije lijekom Herceptin ili njegove primjene u kombiniranoj terapiji prikazani su u Tablici 3:

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja monoterapije i kombinirane terapije

Parametar	Monoterapija	Kombinirana terapija			
	Herceptin <sup>1</sup>	Herceptin s paklitakselom <sup>2</sup>	Paklitaksel <sup>2</sup>	Herceptin s docetakselom <sup>3</sup>	Docetaksel <sup>3</sup>
	N=172	N=68	N=77	N=92	N=94
Stopa odgovora (95% CI)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Medijan trajanja odgovora (mjeseci) (95% CI)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3 – 15,0)	5,7 (4,6-7,6)
Medijan TTP (mjeseci) (95% CI)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

TTP = vrijeme do progresije; "ne" označava da nije bilo moguće procijeniti ili da još nije dostignuto.

1. Ispitivanje H0649g: IHC3+ podskupina bolesnica
2. Ispitivanje H0648g: IHC3+ podskupina bolesnica
3. Ispitivanje M77001: potpuni skup analiza (bolesnice predviđene za liječenje), rezultati nakon 24 mjeseca

#### *Kombinirano liječenje lijekom Herceptin i anastrozolom*

Herceptin je ispitivan u kombinaciji s anastrozolom u prvoj liniji liječenja postmenopausalnih bolesnica s metastatskim rakom dojke pozitivnim na povećanu ekspresiju HER2 i hormonske receptore (tj. estrogenske (ER) i/ili progesteronske receptore (PR)). Preživljenje bez progresije bolesti udvostručeno je u skupini koja je primala Herceptin u kombinaciji s anastrozolom u odnosu na skupinu koja je primala samo anastrozol (4,8 mjeseci naspram 2,4 mjeseca). Od ostalih parametara, pri primjeni kombinirane terapije uočeno je poboljšanje ukupne stope odgovora na liječenje (16,5% naspram 6,7%), stope kliničke koristi (42,7% naspram 27,9%), vremena do progresije bolesti (4,8 mjeseci naspram 2,4 mjeseca). Između ispitivanih skupina nije uočena razlika u vremenu potrebnom za postizanje odgovora ni trajanju odgovora. Medijan ukupnog preživljenja produljen je za 4,6 mjeseci u skupini koja je primala kombiniranu terapiju. Razlika nije bila statistički značajna, no više od polovine bolesnica koje su primale samo anastrozol, nakon progresije bolesti počelo je primati terapiju koja je uključivala Herceptin.

### Trotjedni ciklusi u liječenju metastatskog raka dojke

Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja monoterapije i kombinirane terapije lijekom Herceptin bez kontrolnih skupina prikazani su u Tablici 4:

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti iz nekomparativnih ispitivanja monoterapije i kombinirane terapije

Parametar	Monoterapija		Kombinirana terapija	
	Herceptin <sup>1</sup> N=105	Herceptin <sup>2</sup> N=72	Herceptin plus paklitaksel <sup>3</sup> N=32	Herceptin plus docetaksel <sup>4</sup> N=110
Stopa odgovora (95% CI)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Medijan trajanja odgovora (mjeseci) (raspon)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Medijan TTP (mjeseci) (95% CI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP = vrijeme do progresije; "ne" označava da nije bilo moguće procijeniti ili da još nije dostignuto.

1. Ispitivanje WO16229: udarna doza 8 mg/kg, zatim 6 mg/kg u trotjednim ciklusima
2. Ispitivanje MO16982: udarna doza 6 mg/kg tjedno kroz 3 tjedna, zatim 6 mg/kg u trotjednim ciklusima
3. Ispitivanje BO15935
4. Ispitivanje MO16419

### Mjesta progresije bolesti

Učestalost pojave metastaza u jetri bila je znatno smanjena u bolesnica liječenih kombinacijom lijeka Herceptin i paklitaksela u usporedbi sa samim paklitakselom (21,8 % naspram 45,7 %;  $p=0,004$ ). Pojava metastaza u središnjem živčanom sustavu bila je češća u bolesnica liječenih lijekom Herceptin i paklitakselom u odnosu na one liječene samo paklitakselom (12,6 % naspram 6,5 %;  $p=0,377$ ).

### Rani rak dojke (adjuvantno liječenje)

#### Intravenska formulacija

Rani rak dojke definira se kao primarni invazivni karcinom dojke bez metastaza.

U adjuvantnom je liječenju Herceptin ispitivan u 4 velika multicentrična, randomizirana ispitivanja:

- Ispitivanje BO16348 s ciljem usporedbe skupine liječene lijekom Herceptin u trotjednim ciklusima tijekom jedne i dvije godine i opservacijske skupine u bolesnica s HER2 pozitivnim tumorom dojke u ranom stadiju nakon kirurškog zahvata, završene kemoterapije i radioterapije (ako su provedeni). Osim toga, napravljena je usporedba dvogodišnjeg liječenja lijekom Herceptin naspram jednogodišnjeg liječenja lijekom Herceptin. Herceptin je u pogodnih bolesnica primjenjivan u početnoj dozi od 8 mg/kg, a zatim u dozi od 6 mg/kg svaka tri tjedna u trajanju od jedne ili dvije godine.
- Ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831, koja su obuhvaćena zajedničkom analizom, s ciljem istraživanja kliničke koristi kombiniranog liječenja lijekom Herceptin i paklitakselom nakon kemoterapije doksorubicinom i ciklofosamidom (AC protokol), a u ispitivanju NCCTG N9831 dodatno je istraživana sekvencijska terapija lijekom Herceptin nakon AC→P kemoterapije u bolesnica s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke nakon kirurškog zahvata.
- Ispitivanje BCIRG 006 s ciljem istraživanja kombiniranog liječenja lijekom Herceptin i docetakselom nakon AC kemoterapije ili u kombinaciji s docetakselom i karboplatinom u bolesnica s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke nakon kirurškog zahvata.

Rani rak dojke u ispitivanju BO16348 bio je ograničen isključivo na operabilni, primarni, invazivni adenokarcinom dojke, s pozitivnim ili negativnim aksilarnim čvorovima, ako je promjer tumora iznosio najmanje 1 cm.

U skupnoj analizi ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831, rani rak dojke je bio ograničen isključivo na žene s operabilnim rakom dojke visokog rizika, definiranim kao HER2 pozitivan s pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima ili HER2 pozitivan s negativnim aksilarnim limfnim čvorovima sa značajkama visokog rizika (veličina tumora > 1 cm i ER negativan ili veličina tumora > 2 cm, bez obzira na hormonski status).

U ispitivanju BCIRG 006 HER2 pozitivni rani rak dojke bio je definiran bilo kao tumor s pozitivnim limfnim čvorovima ili visokorizični tumor s negativnim limfnim čvorovima (pN0) te barem jednim od sljedećih čimbenika: tumor veći od 2 cm, negativni estrogenski i progesteronski receptori, histološki i/ili nuklearni gradus 2-3 ili dob < 35 godina.

Rezultati djelotvornosti dobiveni ispitivanjem BO16348, nakon medijana praćenja od 12 mjeseci\* i 8 godina\*\*, sažeti su u Tablici 5:

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja BO16348

Parametar	Medijan praćenja 12 mjeseci*		Medijan praćenja 8 godina**	
	Opservacija N=1693	Herceptin tijekom 1 godine N = 1693	Opservacija N= 1697***	Herceptin tijekom 1 godine N = 1702***
Preživljenje bez bolesti				
- broj bolesnica s događajem	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- broj bolesnica bez događaja	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-vrijednost naspram opservacije	< 0,0001		< 0,0001	
Omjer hazarda naspram opservacije	0,54		0,76	
Preživljenje bez povrata bolesti				
- broj bolesnica s događajem	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- broj bolesnica bez događaja	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-vrijednost naspram opservacije	< 0,0001		< 0,0001	
Omjer hazarda naspram opservacije	0,51		0,73	
Preživljenje bez udaljenih metastaza				
- broj bolesnica s događajem	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- broj bolesnica bez događaja	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-vrijednost naspram opservacije	< 0,0001		< 0,0001	
Omjer hazarda naspram opservacije	0,50		0,76	
Ukupno preživljenje (smrt)				
- broj bolesnica s događajem	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- broj bolesnica bez događaja	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P-vrijednost naspram opservacije	0,24		0,0005	
Omjer hazarda naspram opservacije	0,75		0,76	

\*Jedan od dvaju primarnih ishoda, preživljenje bez simptoma bolesti tijekom jedne godine naspram opservacije, dosegao je prethodno definiranu statističku graničnu vrijednost.

\*\*Završna analiza (uključujući prijelaz 52% bolesnika iz opservacijske skupine na Herceptin)

\*\*\*Postoji nesrazmjer u ukupnoj veličini uzorka zbog malog broja bolesnika koji su randomizirani nakon završnog datuma za analizu medijana praćenja od 12 mjeseci.

Rezultati djelotvornosti iz privremene analize djelotvornosti nadmašili su prethodno definiranu statističku graničnu vrijednost za usporedbu skupine liječene lijekom Herceptin tijekom 1 godine naspram opservacija. Nakon medijana praćenja od 12 mjeseci, omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za preživljenje bez simptoma bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS) iznosio je 0,54 (95% CI 0,44; 0,67), što znači da je apsolutno povoljan u smislu dvogodišnjeg preživljenja bez simptoma bolesti s razlikom od 7,6 postotnih bodova (85,8 % naspram 78,2 %) u korist skupine liječene lijekom Herceptin.

Završna analiza provedena nakon medijana praćenja od 8 godina ukazala je na smanjenje rizika od 24% u skupini liječenoj lijekom Herceptin tijekom 1 godine u usporedbi sa samo opservacijom (HR=0,76, 95% CI 0,67; 0,86). To ukazuje na apsolutnu povoljnost u smislu 8-godišnjeg preživljenja bez simptoma bolesti s razlikom od 6,4 postotnih bodova u korist skupine liječene 1 godinu lijekom Herceptin.

U toj završnoj analizi produljenje liječenja lijekom Herceptin na dvije godine nije pokazalo dodatne korisne učinke u odnosu na jednogodišnje liječenje [omjer hazarda za preživljenje bez simptoma bolesti (DFS HR) u populaciji koju se namjeravalo liječiti (ITT) tijekom 2 godine naspram 1 godine = 0,99 (95% CI: 0,87; 1,13), p-vrijednost = 0,90 i omjer hazarda za ukupno preživljenje (OS HR) = 0,98 (0,83; 1,15); p-vrijednost = 0,78]. Stopa asimptomatske disfunkcije srca bila je povećana u skupini liječenoj tijekom 2 godine (8,1% naspram 4,6% u skupini liječenoj tijekom 1 godine). Barem jedan štetni događaj stupnja 3 ili 4 pojavio se u više bolesnika u skupini liječenoj tijekom 2 godine (20,4%) u usporedbi sa skupinom liječenom tijekom 1 godine (16,3%).

U sklopu ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831 Herceptin je primjenjivan u kombinaciji s paklitakselom nakon AC kemoterapije.

Doksorubicin i ciklofosamid su primijenjeni istodobno na sljedeći način:

- brza intravenska injekcija doksorubicina u dozi od 60 mg/m<sup>2</sup>, svaka 3 tjedna u 4 ciklusa
- intravenski ciklofosamid u dozi od 600 mg/m<sup>2</sup> kroz 30 minuta, svaka 3 tjedna u 4 ciklusa

Paklitaksel je u kombinaciji s lijekom Herceptin primjenjivan na sljedeći način:

- intravenski paklitaksel – 80 mg/m<sup>2</sup> u kontinuiranoj intravenskoj infuziji, jednom tjedno tijekom 12 tjedana

ili

- intravenski paklitaksel – 175 mg/m<sup>2</sup> u kontinuiranoj intravenskoj infuziji svaka 3 tjedna u 4 ciklusa (1. dan svakog ciklusa)

Rezultati djelotvornosti iz skupne analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG 9831 u trenutku konačne analize preživljenja bez bolesti\* prikazani su sažeto u Tablici 6. Medijan trajanja praćenja iznosio je 1,8 godina za bolesnice u skupini koja je primila AC→P kemoterapiju i 2,0 godine za bolesnice u skupini koja je primala AC→PH kemoterapiju.



Tablica 6: Sažetak rezultata djelotvornosti iz skupne analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831 u trenutku konačne analize preživljenja bez bolesti\*

Parametar	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Omjer hazarda naspram AC→P (95% CI) p-vrijednost
Preživljenje bez bolesti: broj bolesnica s događajem (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001
Pojava udaljenih metastaza: broj bolesnica s događajem	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p<0,0001
Smrt (događaj ukupnog preživljenja): broj bolesnica s događajem	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p=0,014**

A: doksorubicin, C: ciklofosamid, P: paklitaksel, H: trastuzumab

\* Uz medijan trajanja praćenja od 1,8 godina za bolesnice u skupini koja je primala AC→P kemoterapiju i 2,0 godine za bolesnice u skupini koja je primala AC→PH kemoterapiju

\*\* p-vrijednost za ukupno preživljenje nije nadmašila prethodno definiranu statističku graničnu vrijednost za usporedbu AC→PH kemoterapije naspram AC→P kemoterapije

Za primarnu mjeru ishoda, preživljenje bez bolesti, dodavanje lijeka Herceptin kemoterapiji paklitakselom rezultiralo je smanjenjem rizika od ponovne pojave bolesti za 52%. Omjer hazarda apsolutno je povoljan u smislu trogodišnjeg preživljenja bez bolesti s razlikom od 11,8 postotnih bodova (87,2% naspram 75,4%) u korist skupine liječene AC→PH kemoterapijom (lijekom Herceptin).

U vrijeme kontrole sigurnosti primjene nakon medijana praćenja od 3,5-3,8 godina, analiza preživljenja bez bolesti ponovno je potvrdila značajnu korist prikazanu u konačnoj analizi preživljenja bez bolesti. Unatoč prijelazu na liječenje lijekom Herceptin u kontrolnoj skupini, dodavanje lijeka Herceptin kemoterapiji paklitakselom rezultiralo je smanjenjem rizika od ponovne pojave bolesti za 52%. Dodavanje lijeka Herceptin kemoterapiji paklitakselom rezultiralo je i smanjenjem rizika od smrti za 37%.

Unaprijed planirana konačna analiza ukupnog preživljenja iz skupne analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831 provedena je nakon 707 smrtnih slučajeva (medijan praćenja od 8,3 godine u skupini koja je primala AC→PH kemoterapiju). Liječenje AC→PH kemoterapijom dovelo je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja u usporedbi s liječenjem AC→P kemoterapijom (stratificirani omjer hazarda = 0,64; 95% CI [0,55, 0,74]; log-rang p-vrijednost < 0,0001). Procijenjena stopa preživljenja nakon 8 godina iznosila je 86,9% u skupini liječenoj AC→PH kemoterapijom te 79,4% u skupini koja je primala AC→P kemoterapiju, što ukazuje na apsolutnu korist od 7,4% (95% CI 4,9%, 10,0%).

Konačni rezultati ukupnog preživljenja iz skupne analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831 sažeto su prikazani u Tablici 7 u nastavku:

Tablica 7 Konačna analiza ukupnog preživljenja iz skupne analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831

Parametar	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	p-vrijednost naspram AC→P	Omjer hazarda naspram AC→P (95% CI)
Smrt (dogadjaj ukupnog preživljenja): broj bolesnika s događajem (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doksorubicin; C: ciklofosamid; P: paklitaksel; H: trastuzumab

Analiza preživljenja bez bolesti je također provedena prilikom konačne analize ukupnog preživljenja iz skupne analize ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831. Nadopunjeni rezultati analize preživljenja bez bolesti (stratificirani omjer hazarda = 0,61; 95% CI [0,54; 0,69]) pokazuju sličnu korist za preživljenje bez bolesti kao i konačna primarna analiza preživljenja bez bolesti, unatoč prijelazu 24,8% bolesnika iz skupine liječene AC→P kemoterapijom u skupinu koja je primala Herceptin. Nakon 8 godina, procijenjena stopa preživljenja bez bolesti iznosila je 77,2% (95% CI: 75,4; 79,1) u skupini liječenoj AC→PH kemoterapijom, što ukazuje na apsolutnu korist od 11,8% u usporedbi s liječenjem AC→P kemoterapijom.

U sklopu ispitivanja BCIRG 006 Herceptin je primjenjivan u kombinaciji s docetakselom nakon AC kemoterapije (AC→DH) ili u kombinaciji s docetakselom i karboplatinom (DCarbH).

Docetaksel je primjenjivan na sljedeći način:

- intravenski docetaksel – 100 mg/m<sup>2</sup> u intravenskoj infuziji tijekom 1 sata, svaka 3 tjedna u 4 ciklusa (2. dan 1. ciklusa docetaksela, a potom 1. dan svakog sljedećeg ciklusa)

ili

- intravenski docetaksel – 75 mg/m<sup>2</sup> u intravenskoj infuziji tijekom 1 sata, svaka 3 tjedna u 6 ciklusa (2. dan 1. ciklusa, a potom 1. dan svakog sljedećeg ciklusa)

nakon čega je slijedio:

- karboplatin – s ciljnom AUC = 6 mg/ml/min, primijenjen u intravenskoj infuziji tijekom 30-60 minuta, svaka 3 tjedna u ukupno 6 ciklusa

Herceptin je primjenjivan tjedno uz kemoterapiju i svaka 3 tjedna nakon toga, ukupno 52 tjedna.

Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja BCIRG 006 sažeto su prikazani u Tablicama 8 i 9. Medijan praćenja iznosio je 2,9 godina u AC→D skupini i 3,0 godine u skupinama AC→DH i DcarbH.

Tablica 8: Pregled analize djelotvornosti u ispitivanju BCIRG 006; AC→D naspram AC→DH

Parametar	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Omjer hazarda naspram AC→D (95% CI) p-vrijednost
Preživljenje bez bolesti broj bolesnica s događajem	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001
Pojava udaljenih metastaza broj bolesnica s događajem	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p<0,0001
Smrt (događaj ukupnog preživljenja) broj bolesnica s događajem	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p=0,0024

AC→D = doksorubicin i ciklofosamid nakon kojih slijedi docetaksel; AC→DH = doksorubicin i ciklofosamid nakon kojih slijede docetaksel i trastuzumab; CI = interval pouzdanosti

Tablica 9: Pregled analize djelotvornosti u ispitivanju BCIRG 006; AC→D naspram DCarbH

Parametar	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Omjer hazarda u odnosu na AC→D (95% CI)
Preživljenje bez bolesti broj bolesnica s događajem	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Pojava udaljenih metastaza broj bolesnica s događajem	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p=0,0008
Smrt (događaj ukupnog preživljenja) broj bolesnica s događajem	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p=0,0182

AC→D = doksorubicin i ciklofosamid nakon kojih slijedi docetaksel; DCarbH = docetaksel, karboplatin i trastuzumab; CI = interval pouzdanosti

Za primarnu mjeru ishoda ispitivanja BCIRG 006, preživljenje bez bolesti, omjer hazarda apsolutno je povoljan u smislu trogodišnjeg preživljenja bez bolesti s razlikom od 5,8 postotnih bodova (86,7% naspram 80,9%) u korist AC→DH skupine (Herceptin) i 4,6 postotnih bodova (85,5% naspram 80,9%) u korist DCarbH skupine (Herceptin) u usporedbi s AC→D skupinom.

U ispitivanju BCIRG 006 je 213/1075 bolesnica u skupini DCarbH (TCH), 221/1074 bolesnica u skupini AC→DH (AC→TH) i 217/1073 bolesnica u skupini AC→D (AC→T) imalo Karnofsky status ≤ 90 (bilo 80 ili 90). Nije primijećena prednost u pogledu preživljenja bez bolesti u toj podskupini bolesnica (omjer hazarda = 1,16; 95% CI [0,73; 1,83] za skupinu DCarbH (TCH), naspram AC→D (AC→T); omjer hazarda od 0,97; 95% CI [0,60; 1,55] za AC→DH (AC→TH) naspram AC→D).

Dodatno je provedena *post-hoc* eksplorativna analiza podataka dobivenih iz skupne analize kliničkih ispitivanja NSABP B-31/NCCTG N9831 i BCIRG006, koja uključuje preživljenje bez bolesti i simptomatske srčane događaje. Rezultati su sažeto prikazani u Tablici 10:

Tablica 10: Rezultati *post-hoc* eksplorativne analize podataka dobivenih iz skupne analize kliničkih ispitivanja NSABP B-31/NCCTG N9831\* i BCIRG006, koja uključuje događaje preživljenja bez simptoma bolesti i simptomatske srčane događaje

	AC→PH (naspram AC→P) (NSABP B-31 i NCCTG N9831)*	AC→DH (naspram AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (naspram AC→D) (BCIRG 006)
Primarna analiza djelotvornosti Omjeri hazarda za preživljenje bez bolesti (95% CI) p-vrijednost	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Analiza djelotvornosti tijekom dugoročnog praćenja** Omjeri hazarda za preživljenje bez bolesti (95% CI) p-vrijednost	0,61 (0,54; 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p=0,0011
<i>Post-hoc</i> eksplorativna analiza s preživljenjem bez bolesti i simptomatskim srčanim događajima Dugoročno praćenje** Omjeri hazarda (95% CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doksorubicin, C: ciklofosamid, P: paklitaksel, D: docetaksel, Carb: karboplatin, H: trastuzumab

CI = interval pouzdanosti

\* U trenutku konačne analize preživljenja bez bolesti. Medijan trajanja praćenja iznosio je 1,8 godina u skupini koja je primala AC→P kemoterapiju i 2,0 godine u skupini koja je primala AC→PH kemoterapiju

\*\* Medijan trajanja dugoročnog praćenja za klinička ispitivanja obuhvaćena zajedničkom analizom iznosio je 8,3 godine (raspon: 0,1 do 12,1) u skupini koja je primala AC→PH kemoterapiju te 7,9 godina (raspon: 0,0 do 12,2) u skupini koja je primala AC→P kemoterapiju; medijan trajanja dugoročnog praćenja za ispitivanje BCIRG 006 iznosio je 10,3 godine i u skupini koja je primala AC→D (raspon: 0,0 do 12,6) i u onoj koja je primala DCarbH kemoterapiju (raspon: 0,0 do 13,1), dok je u skupini koja je primala AC→DH kemoterapiju iznosio 10,4 godine (raspon: 0,0 – 12,7)

### Rani rak dojke – (neoadjuvantno-adjuvantno liječenje)

#### *Intravenska formulacija*

Za sada nema rezultata usporedbe djelotvornosti lijeka Herceptin davanog s kemoterapijom kao adjuvantno liječenje i kao neoadjuvantno/adjuvantno liječenje.

U sklopu neoadjuvantnog-adjuvantnog liječenja, multicentrično randomizirano ispitivanje MO16432 osmišljeno je kako bi se ispitala klinička djelotvornost istodobne primjene lijeka Herceptin s neoadjuvantnom kemoterapijom, koja je uključivala i antraciklin i taksan, nakon čega je slijedilo adjuvantno liječenje lijekom Herceptin do ukupno 1 godine liječenja. U ispitivanje su uključivane bolesnice s novodijagnosticiranim, lokalno uznapredovalim rakom dojke (stadija III) ili upalnim ranim rakom dojke. Bolesnice s HER2+ tumorima randomizirane su da primaju bilo neoadjuvantnu kemoterapiju istodobno s neoadjuvantnim-adjuvantnim lijekom Herceptin ili samo neoadjuvantnu kemoterapiju.

U ispitivanju MO16432, Herceptin (udarna doza od 8 mg/kg, zatim doza održavanja od 6 mg/kg svaka 3 tjedna) je davan istodobno s 10 ciklusa neoadjuvantne kemoterapije

kako slijedi:

- doksorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> i paklitaksel 150 mg/m<sup>2</sup>, svaka 3 tjedna u 3 ciklusa,

a zatim

- paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup>, svaka 3 tjedna u 4 ciklusa,

a zatim

- CMF 1. i 8. dana, svaka 4 tjedna u 3 ciklusa

a zatim nakon kirurškog zahvata

- dodatni ciklusi adjuvantnog lijeka Herceptin (do dovršetka 1 godine liječenja)

Podaci o djelotvornosti liječenja iz ispitivanja MO16432 sažeto su prikazani u tablici 11. Medijan trajanja praćenja u skupini koja je primala Herceptin iznosio je 3,8 godina.

Tablica 11: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MO16432

Parametar	Kemoterapija + Herceptin (n=115)	Samo kemoterapija (n=116)	
Preživljenje bez događaja			Omjer hazarda (95% CI)
Broj bolesnica s događajem	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p=0,0275
Ukupan potpuni patološki odgovor* (95% CI)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	P=0,0014
Ukupno preživljenje			Omjer hazarda (95% CI)
Broj bolesnica s događajem	22	33	0,59 (0,35; 1,02) p=0,0555

\* definiran kao izostanak invazivnoga raka i u dojci i u aksilarnim čvorovima

Za skupinu koja je primala Herceptin procijenjena je apsolutna korist od 13 postotnih bodova za stopu trogodišnjeg preživljenja bez događaja (65% naspram 52%).

### *Supkutana formulacija*

Ispitivanje BO2227 bilo je dizajnirano tako da dokaže neinferiornost liječenja supkutanom formulacijom lijeka Herceptin u odnosu na intravensku formulaciju lijeka Herceptin na temelju dviju primarnih mjera ishoda - za farmakokinetiku i djelotvornost (C<sub>trough</sub> trastuzumaba prije primjene doze u 8. ciklusu odnosno pCR pri definitivnom kirurškom zahvatu). Ukupno je 595 bolesnica s HER2-pozitivnim, operabilnim ili lokalno uznapredovalim rakom dojke, uključujući upalni rak dojke, primilo osam ciklusa lijeka Herceptin u intravenskoj formulaciji ili lijeka Herceptin u supkutanoj formulaciji istodobno s kemoterapijom (4 ciklusa docetaksela u dozi od 75 mg/m<sup>2</sup> u intravenskoj infuziji, nakon čega su uslijedila 4 ciklusa FEC-a [5-fluorouracil u dozi od 500 mg/m<sup>2</sup>; epirubicin u dozi od 75 mg/m<sup>2</sup>; ciklofosamid u dozi od 500 mg/m<sup>2</sup>, svaki od njih primijenjen intravenskom bolusnom injekcijom ili infuzijom]), nakon čega je uslijedio kirurški zahvat i zatim nastavak liječenja lijekom Herceptin u intravenskoj ili supkutanoj formulaciji, ovisno o prvotnoj randomizaciji, tijekom dodatnih 10 ciklusa do ukupnog trajanja liječenja od jedne godine.

Rezultati analize primarne mjere ishoda za djelotvornost, potpunog patološkog odgovora (pCR), koji je definiran kao nepostojanje invazivnih neoplastičnih stanica u dojci, pokazali su stopu od 40,7%

(95% CI: 34,7; 46,9) u skupini koja je primala intravensku formulaciju lijeka Herceptin i 45,4% (95% CI: 39,2%; 51,7%) u skupini koja je primala Herceptin u supkutanoj formulaciji, što predstavlja razliku od 4,7 postotnih bodova u korist skupine koja je primala Herceptin u supkutanoj formulaciji. Donja granica jednostranog intervala pouzdanosti od 97,5% za razliku u stopama pCR-a iznosila je -4,0, što je potvrdilo neinferiornost lijeka Herceptin za supkutanu primjenu s obzirom na te primarne mjere ishoda.

Tablica 12: Sažetak potpunog patološkog odgovora (pCR)

	Herceptin i.v. (N = 263)	Herceptin s.c. (N=260)
pCR (nema invazivnih neoplastičnih stanica u dojci)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
Bolesnici bez odgovora	156 (59,3%)	142 (54,6%)
Točan 95% CI za stopu pCR-a*	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Razlika u pCR-u (s.c. skupina minus i.v. skupina)	4,70	
Donja granica jednostranog CI od 97,5% za razliku u pCR-u**	-4,0	

\*Interval pouzdanosti (CI) za binomni test na jednom uzorku primjenom Pearson-Clopperove metode.

\*\*U ovom je izračunu korištena Andersonova i Hauckova (1986.) korekcija za kontinuitet

Analize podataka prikupljenih tijekom dugotrajnijeg praćenja, čiji je medijan bio dulji od 40 mjeseci, podupirale su neinferiornu djelotvornost lijeka Herceptin za supkutanu primjenu u odnosu na lijek Herceptin za intravensku primjenu, uz usporedive rezultate i za preživljenje bez događaja (engl. event-free survival, EFS) i za OS (3-godišnja stopa EFS-a iznosila je 73% u skupini liječenoj lijekom Herceptin za intravensku primjenu te 76% u skupini liječenoj lijekom Herceptin za supkutanu primjenu, dok je 3-godišnja stopa OS-a iznosila 90% odnosno 92%).

Za neinferiornost primarne mjere ishoda za farmakokinetiku –  $C_{trough}$  trastuzumaba u stanju dinamičke ravnoteže na kraju 7. ciklusa liječenja – vidjeti dio 5.2 „Farmakokinetička svojstva“. Za usporedni sigurnosni profil vidjeti dio 4.8.

Završna analiza provedena nakon medijana praćenja od više od 70 mjeseci pokazala je sličnu stopu EFS-a i OS-a u bolesnika koji su primali Herceptin za intravensku primjenu i onih koji su primali Herceptin za supkutanu primjenu. U obje je skupine 6-godišnja stopa EFS-a iznosila 65% (ITT populacija: HR=0,98 [95% CI: 0,74; 1,29]), dok je stopa OS-a u obje skupine iznosila 84% (ITT populacija: HR=0,94 [95% CI: 0,61; 1,45]).

U ispitivanju MO28048, u kojem su se ocjenjivale sigurnost i podnošljivost supkutane formulacije lijeka Herceptin kao adjuvantne terapije u HER2 pozitivnih bolesnika s ranim rakom dojke uključenih ili u kohortu liječenu supkutanom formulacijom lijeka Herceptin u bočici (N=1868 bolesnika, uključujući 20 bolesnika koji su primali neoadjuvantnu terapiju) ili u kohortu koja je primala supkutanu formulaciju lijeka Herceptin u sustavu za primjenu (N=710 bolesnika, uključujući 21 bolesnika koji je primao neoadjuvantnu terapiju), nisu otkriveni novi sigurnosni signali. Rezultati su bili u skladu s poznatim sigurnosnim profilom formulacija lijeka Herceptin za intravensku i supkutanu primjenu. Osim toga, adjuvantno liječenje ranog raka dojke fiksnom dozom supkutane formulacije lijeka Herceptin u bolesnika manje tjelesne težine nije bilo povezano s povećanim sigurnosnim rizikom niti većim brojem štetnih događaja i ozbiljnih štetnih događaja u odnosu na bolesnike veće tjelesne težine. Konačni rezultati ispitivanja BO22227 nakon medijana praćenja od više od 70 mjeseci bili su u skladu i s poznatim profilom sigurnosti lijeka Herceptin za intravensku primjenu i lijeka Herceptin za supkutanu primjenu te nisu opaženi novi sigurnosni signali.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Herceptin u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

U ispitivanju faze III BO22227, farmakokinetika trastuzumaba u dozi od 600 mg primijenjene supkutano svaka tri tjedna uspoređena je s intravenskim putem primjene (udarna doza od 8 mg/kg, doza održavanja od 6 mg/kg svaka tri tjedna). Farmakokinetički rezultati za jednu od dvije primarne mjere ishoda,  $C_{\text{trough}}$  prije primjene doze u 8. ciklusu, pokazali su neinferiornost supkutane doze lijeka Herceptin u usporedbi s intravenskom dozom lijeka Herceptin prilagođenom prema tjelesnoj težini.

Srednja vrijednost  $C_{\text{trough}}$  tijekom neoadjuvantne faze liječenja, u trenutku prije primjene doze u 8. ciklusu, bila je viša u skupini koja je primala Herceptin u supkutanoj formulaciji (78,7  $\mu\text{g/ml}$ ) nego u skupini koja je primala intravensku formulaciju lijeka Herceptin (57,8  $\mu\text{g/ml}$ ). Tijekom adjuvantne faze liječenja, u trenutku prije primjene doze u 13. ciklusu, srednje vrijednosti  $C_{\text{trough}}$  iznosile su 90,4  $\mu\text{g/ml}$  odnosno 62,1  $\mu\text{g/ml}$ . Na temelju podataka opaženih u ispitivanju BO22227, kod primjene intravenske formulacije, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je u 8. ciklusu. Kod primjene lijeka Herceptin u supkutanoj formulaciji, koncentracije su približno postigle stanje dinamičke ravnoteže nakon primjene doze u 7. ciklusu (prije primjene doze u 8. ciklusu), uz malo povećanje koncentracije (<15%) do 13. ciklusa. Srednja vrijednost  $C_{\text{trough}}$  prije supkutane primjene lijeka u 18. ciklusu iznosila je 90,7  $\mu\text{g/ml}$  i bila je sličan onoj u 13. ciklusu, što ukazuje na to da nakon 13. ciklusa koncentracije više ne rastu.

Medijan vrijednosti  $T_{\text{max}}$  nakon supkutane primjene bio je približno 3 dana, uz visoku interindividualnu varijabilnost (raspon od 1-14 dana). Srednja vrijednost  $C_{\text{max}}$  bila je očekivano niža u skupini koja je primala Herceptin u supkutanoj formulaciji (149  $\mu\text{g/ml}$ ) nego u skupini koja je primala intravensku formulaciju lijeka (vrijednost na kraju infuzije: 221  $\mu\text{g/ml}$ ).

Nakon primjene doze u 7. ciklusu, srednja vrijednost  $AUC_{0-21 \text{ dan}}$  bila je približno 10% veća kod primjene lijeka Herceptin u supkutanoj formulaciji nego kod primjene intravenske formulacije lijeka Herceptin, pri čemu su srednje vrijednosti AUC-a bile 2268  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dan}$ , odnosno 2056  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dan}$ . Nakon primjene doze u 12. ciklusu  $AUC_{0-21 \text{ dan}}$  bio je približno 20% veći kod primjene lijeka Herceptin u supkutanoj formulaciji nego kod primjene intravenske formulacije lijeka Herceptin, pri čemu su srednje vrijednosti AUC-a iznosile 2610  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dan}$ , odnosno 2179  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dan}$ . Zbog značajnog utjecaja tjelesne težine na klirens trastuzumaba i činjenice da se za supkutanu primjenu koristi fiksna doza, razlika u izloženosti između supkutane i intravenske primjene ovisila je o tjelesnoj težini: u bolesnica tjelesne težine < 51 kg srednja vrijednost AUC-a trastuzumaba u stanju dinamičke ravnoteže bila je približno 80% viša nakon supkutane primjene nego nakon intravenske terapije, dok je u skupini s najvećom tjelesnom težinom (> 90 kg) AUC bio 20% niži nakon supkutane primjene u odnosu na intravensku terapiju.

Populacijski farmakokinetički model s paralelnom linearnom i nelinearnom eliminacijom iz središnjeg odjeljka izrađen je na temelju objedinjenih farmakokinetičkih podataka za supkutanu formulaciju lijeka Herceptin i intravensku formulaciju lijeka Herceptin iz ispitivanja faze III (BO22227) kako bi se opisale farmakokinetičke koncentracije primijećene nakon primjene intravenske formulacije lijeka Herceptin i supkutane formulacije lijeka Herceptin u bolesnika s ranim rakom dojke. Procijenjena bioraspoloživost trastuzumaba primijenjenog u supkutanoj formulaciji iznosila je 77,1%, dok je procijenjena konstanta brzine apsorpcije prvog reda iznosila 0,4 dana<sup>-1</sup>. Linearni klirens iznosio je 0,111 l/dan, a volumen središnjeg odjeljka ( $V_c$ ) 2,91 l. Vrijednost Michaelis-Mentenova parametra iznosila je 11,9 mg/dan za  $V_{\text{max}}$  te 33,9  $\mu\text{g/ml}$  za  $K_m$ . Tjelesna težina i razina alanin aminotransferaze u serumu (SGPT/ALT) imale su statistički značajan utjecaj na farmakokinetiku, ali simulacije su pokazale da nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s ranim rakom dojke. Vrijednosti parametara farmakokinetičke izloženosti predviđene za populaciju (medijan i 5. do 95. percentil) uz režime doziranja supkutane formulacije lijeka Herceptin u bolesnika s ranim rakom dojke prikazane su u nastavku, u Tablici 13.

Tablica 13: Vrijednosti farmakokinetičke izloženosti predviđene za populaciju (medijan i 5. do 95. percentil) uz režim doziranja supkutane formulacije lijeka Herceptin u dozi od 600 mg jedanput svaka 3 tjedna u bolesnika s ranim rakom dojke

Vrsta primarnog tumora i režim	Ciklus	N	C <sub>min</sub> (µg/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-21dan</sub> (µg.dan/ml)
Rani rak dojke 600 mg lijeka Herceptin u supkutanoj formulaciji jedanput svaka 3 tjedna	1. ciklus	297	28,2 (14,8 – 40,9)	79,3 (56,1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	7. ciklus (stanje dinamičke ravnoteže)	297	75,0 (35,1 - 123)	149 (86,1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

#### Ispiranje trastuzumaba

Razdoblje ispiranja trastuzumaba ocijenjeno je nakon supkutane primjene lijeka uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modela. Rezultati tih simulacija pokazuju da će najmanje 95% bolesnika postići koncentracije <1 µg/ml (približno 3% vrijednosti C<sub>min,ss</sub> predviđene za populaciju ili ispiranje od približno 97%) do 7. mjeseca.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### Herceptin za intravensku primjenu

Nije bilo dokaza akutne toksičnosti niti toksičnosti povezane s višekratnim dozama u ispitivanjima trajanja do 6 mjeseci, kao ni dokaza reprodukcije toksičnosti u teratološkim ispitivanjima, ispitivanjima ženske plodnosti ili ispitivanjima kasne gestacijske toksičnosti/prolaza kroz placentu. Herceptin nije genotoksičan. Ispitivanja trehaloze, glavne pomoćne tvari u sastavu lijeka, nisu pokazala toksičan učinak.

Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama s ciljem utvrđivanja kancerogenog potencijala lijeka Herceptin ili njegovih učinaka na plodnost muškaraca.

#### Herceptin za supkutanu primjenu

Provedeno je ispitivanje jednokratne doze na kunićima i 13-tjedno ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza na makaki majmunima. Ispitivanje na kunićima provedeno je kako bi se specifično ispitali aspekti lokalne podnošljivosti. Trinaestotjedno istraživanje provedeno je kako bi se potvrdilo da promjena puta primjene te primjena nove pomoćne tvari, rekombinantne humane hijaluronidaze (rHuPH20) ne utječu na sigurnosne značajke lijeka Herceptin. Herceptin u supkutanoj formulaciji pokazao je dobru lokalnu i sistemsku podnošljivost.

Hijaluronidaza se nalazi u većini tkiva u ljudskom tijelu. Neklinički podaci za rekombinantnu humanu hijaluronidazu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, uključujući mjere ishoda sigurnosne farmakologije. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti s rHuPH20 ukazala su na embriofetotoksičnost u miševa pri visokim razinama sistemske izloženosti, ali nisu pokazala teratogeni potencijal.



## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

rekombinantna humana hijaluronidaza (rHuPH20)  
L-histidin  
L-histidinklorid hidrat  
 $\alpha,\alpha$ -trehaloza dihidrat  
L-metionin  
polisorbat 20  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Herceptin u supkutanoj formulaciji je otopina spremna za primjenu koja se ne smije miješati ni razrjeđivati s drugim lijekovima.

Nisu zamijećene inkompatibilnosti između lijeka Herceptin u formulaciji za supkutanu primjenu i polipropilenskih ili polikarbonatnih materijala za štrcaljke kao ni igala za izvlačenje i injiciranje od nehrđajućeg čelika i polietilenskih „Luer cone“ čepova.

### **6.3 Rok valjanosti**

21 mjeseci.

Nakon prebacivanja iz bočice u štrcaljku, lijek je fizikalno i kemijski stabilan tijekom 28 dana na temperaturi od 2°C – 8°C te tijekom 6 sati (ukupno uzevši vrijeme u bočici i u štrcaljki) na sobnoj temperaturi (maks. 30°C) pri difuznoj dnevnoj svjetlosti.

S obzirom da Herceptin ne sadrži antimikrobni konzervans, s mikrobiološkog stajališta lijek se mora odmah primijeniti.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Kada se izvadi iz hladnjaka, Herceptin u supkutanoj formulaciji mora se primijeniti unutar 6 sati i ne smije se čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Uvjete čuvanja otvorenoga lijeka vidjeti u dijelu 6.3 i 6.6.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Jedna prozirna staklena bočica od 6 ml (staklo tipa I) s butilnim gumenim čepom presvučenim fluoro-rezinskim filmom sadrži 5 ml otopine (600 mg trastuzumaba).

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Herceptin prije primjene treba pregledati da se uvjerite da ne sadrži čestice i da nije došlo do promjene boje.

Herceptin je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

S obzirom da Herceptin ne sadrži antimikrobni konzervans, s mikrobiološkog stajališta lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primjenjuje odmah, priprema se mora obaviti u kontroliranim i

validiranim aseptičkim uvjetima. Nakon prebacivanja otopine u štrcaljku, preporučuje se zamijeniti iglu korištenu za prijenos zaštitnim zatvaračem za štrcaljku kako bi se izbjeglo sušenje otopine u igli i narušavanje kvalitete lijeka. Hipodermalna igla za injekciju mora se pričvrstiti na štrcaljku neposredno prije primjene, nakon čega volumen treba prilagoditi na 5 ml.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/145/002

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28. kolovoza 2000.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. kolovoza 2010.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Roche Diagnostics GmbH,  
Pharma Biotech Penzberg  
Nonnenwald 2  
D-82377 Penzberg  
Njemačka

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

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

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

Lonza Portsmouth  
101 International Dr.  
Portsmouth, NH 03801  
SAD

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Herceptin 150 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
trastuzumab

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Bočica sadrži 150 mg trastuzumaba. Nakon rekonstitucije 1 ml koncentrata sadrži 21 mg trastuzumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

L-histidinklorid hidrat, L-histidin, polisorbat 20,  $\alpha,\alpha$ -trehaloza dihidrat.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Samo za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C)



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/145/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Herceptin 150 mg prašak za koncentrat  
trastuzumab  
Samo za intravensku primjenu

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Herceptin 600 mg otopina za injekciju u bočici  
trastuzumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna bočica sadrži 600 mg/5 ml trastuzumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Rekombinantna humana hijaluronidaza (rHuPH20)  
L-histidin  
L-histidinklorid hidrat  
 $\alpha,\alpha$ -trehaloza dihidrat  
L-metionin  
polisorbat 20  
voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Samo za supkutanu primjenu.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8 °C).  
Čuvati bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.  
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/145/002

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenašćenje Brailleovog pisma

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Herceptin 600 mg otopina za injekciju  
trastuzumab  
Samo za supkutanu primjenu

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

600 mg/5 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## UPUTA O LIJEKU: INFORMACIJE ZA KORISNIKA

### Herceptin 150 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju trastuzumab

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Herceptin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Herceptin
3. Kako ćete primati Herceptin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Herceptin
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Herceptin i za što se koristi**

Herceptin sadrži djelatnu tvar trastuzumab, koji je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela se vežu za specifične proteine ili antigene. Trastuzumab je dizajniran za selektivno vezanje na antigen koji se zove receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2). HER2 se u velikim količinama nalazi na površini nekih stanica raka te stimulira njihov rast. Kada se Herceptin veže na HER2, zaustavlja rast tih stanica i uzrokuje njihovo odumiranje.

Vaš liječnik Vam može propisati Herceptin za liječenje raka dojke i želuca ako:

- bolujete od ranog raka dojke s visokom razinom proteina koji se zove HER2.
- bolujete od metastatskog raka dojke (tumora dojke koji se proširio izvan dojke) s visokom razinom proteina HER2. Herceptin može biti propisan u kombinaciji s kemoterapijskim lijekovima paklitakselom ili docetakselom u prvoj liniji liječenja metastatskog raka dojke ili može biti propisan sam ako su se drugi oblici liječenja pokazali neuspješnima. Također se primjenjuje u kombinaciji s lijekovima koji se zovu inhibitori aromataze u liječenju bolesnika s visokom razinom proteina HER2 i metastatskim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore (rakom dojke kojeg spolni hormoni potiču na rast).
- bolujete od metastatskog raka želuca s visokom razinom proteina HER2, u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka, kapecitabinom ili 5-fluorouracilom i cisplatinom.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primati Herceptin**

##### **Nemojte primati Herceptin**

- ako ste alergični na trastuzumab, mišje proteine ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako zbog raka imate ozbiljnih poteškoća s disanjem u mirovanju ili Vam je potrebno liječenje kisikom.

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Liječnik će pomno nadzirati Vašu terapiju.

### **Kontrole rada srca**

Liječenje lijekom Herceptin samim ili u kombinaciji s taksanom može utjecati na srce, osobito ako ste nekada već uzimali antracikline (taksani i antraciklini su dvije vrste lijekova koji se koriste za liječenje raka). Učinci mogu biti umjereni do teški te mogu dovesti do smrti. Stoga će se srčana funkcija kontrolirati prije, tijekom (svaka tri mjeseca) i nakon (najviše dvije do pet godina) liječenja lijekom Herceptin. Ako se pojave znakovi zatajenja srca (srce nedostatno pumpa krv), možda ćete srčanu funkciju kontrolirati češće (svakih šest do osam tjedana), a možda ćete primiti terapiju za zatajenje srca ili ćete morati prekinuti liječenje lijekom Herceptin.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Herceptin:

- Ako ste imali zatajenje srca, bolest srčanih arterija, bolest srčanih zalistaka (šum na srcu), visok krvni tlak, ako ste uzimali lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka ili trenutno uzimate lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka.
- Ako ste ikada primali ili trenutno primete lijek koji se zove doksorubicin ili epirubicin (lijekovi za liječenje raka). Ti lijekovi (ili neki drugi antraciklini) mogu oštetiti srčani mišić i povećati rizik od srčanih problema pri primjeni lijeka Herceptin.
- Ako imate nedostatak zraka, osobito ako trenutno primete taksan. Herceptin može izazvati poteškoće u disanju, osobito prilikom prve primjene. Problemi mogu biti još ozbiljniji ako već imate osjećaj nedostatka zraka. Vrlo rijetko su bolesnici koji su i prije liječenja imali znatne poteškoće s disanjem preminuli nakon primjene lijeka Herceptin.
- Ako ste nekada primali bilo koju drugu terapiju za rak.

Ako primete Herceptin u kombinaciji s nekim drugim lijekom za liječenje raka, poput paklitaksela, docetaksela, inhibitora aromataze, kapecitabina, 5-fluorouracila ili cisplatina, pročitajte uputu o lijeku i za te lijekove.

### **Djeca i adolescenti**

Herceptin se ne preporučuje osobama mlađima od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Herceptin**

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Da bi se Herceptin uklonio iz tijela, potrebno je i do 7 mjeseci. Ako započnete uzimanje bilo kojeg novog lijeka tijekom 7 mjeseci nakon prestanka terapije lijekom Herceptin, recite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri da ste primali Herceptin.

### **Trudnoća**

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, morate se obratiti svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovaj lijek.
- Tijekom liječenja lijekom Herceptin i najmanje 7 mjeseci nakon završetka liječenja potrebno je koristiti učinkovitu kontracepciju.
- Liječnik će Vam objasniti rizike i koristi primjene lijeka Herceptin tijekom trudnoće. U rijetkim je slučajevima u trudnica koje primaju Herceptin primijećeno smanjenje količine (amnijske) tekućine koja okružuje bebu u razvoju unutar maternice. Ovo stanje može naškoditi Vašoj bebi u maternici i povezuje se sa smrću ploda uslijed nepotpunog razvoja pluća.

### **Dojenje**

Nemojte dojiti dijete za vrijeme terapije lijekom Herceptin ni 7 mjeseci nakon posljednje doze lijeka jer se Herceptin preko vašeg mlijeka može prenijeti na vaše dijete.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.



### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Herceptin može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Ukoliko tijekom liječenja primijetite simptome poput omaglice, pospanosti, zimice ili vrućice, ne smijete upravljati vozilima niti rukovati strojevima sve dok se ti simptomi ne povuku.

### **3. Kako ćete primati Herceptin**

Prije započinjanja terapije liječnik će odrediti razinu HER2 u Vašem tumoru. Lijekom Herceptin će biti liječeni samo bolesnici s visokom razinom HER2. Herceptin smije primijeniti samo liječnik ili medicinska sestra. Liječnik će Vam propisati dozu i način primjene koji **Vama** najviše odgovara. Potrebna doza lijeka Herceptin ovisi o Vašoj tjelesnoj težini.

Postoje dva različita oblika (formulacije) lijeka Herceptin:

- jedan koji se daje putem infuzije u venu (intravenskom infuzijom)
- drugi koji se daje putem injekcije pod kožu (supkutanom injekcijom).

Važno je provjeriti podatke na pakiranju lijeka kako bi se osiguralo da bolesnik primi odgovarajući oblik lijeka koji mu je propisan. Herceptin u intravenskoj formulaciji nije namijenjen za potkožnu primjenu i smije se primijeniti isključivo intravenskom infuzijom.

Vaš će liječnik možda razmotriti mogućnost da Vas prebaci s liječenja intravenskom formulacijom lijeka Herceptin na liječenje supkutanom formulacijom lijeka Herceptin (i obrnuto), ako bude smatrao da je to prikladno za Vas.

Herceptin u intravenskoj formulaciji se primjenjuje intravenskom infuzijom („drip“) direktno u venu. Tijekom primjene prve doze, koju ćete primati u infuziji trajanja 90 minuta, zbog mogućnosti razvoja nuspojava bit ćete pod nadzorom stručne medicinske osobe. U slučaju dobrog podnošenja prve doze, sljedeće se doze mogu primijeniti u infuziji trajanja 30 minuta (pogledajte dio 2 pod "Upozorenja i mjere opreza"). Broj infuzija koje ćete primiti ovisit će o načinu na koji reagirate na liječenje. O tome ćete detaljnije razgovarati s liječnikom.

U svrhu sprečavanja medikacijskih pogrešaka, važno je provjeriti naljepnice na bočicama kako biste bili sigurni da je lijek koji se priprema i primjenjuje Herceptin (trastuzumab), a ne neki drugi lijek koji sadrži trastuzumab (npr. trastuzumab emtanzin ili trastuzumab derukstekan).

Za rani rak dojke, metastatski rak dojke i metastatski rak želuca, Herceptin se primjenjuje svaka 3 tjedna. Herceptin se također može davati jednom tjedno za metastatski rak dojke.

#### **Ako prestanete primati Herceptin**

Nemojte prestati primati Herceptin ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom. Svaku dozu treba primijeniti u odgovarajuće vrijeme svaki tjedan ili svaka tri tjedna (ovisno o vašem rasporedu doziranja). Na taj se način omogućuje najbolje djelovanje lijeka.

Može biti potrebno i do 7 mjeseci da se Herceptin ukloni iz Vašeg tijela. Stoga će liječnik možda odlučiti nastaviti kontrolirati Vašu srčanu funkciju čak i nakon završetka liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, Herceptin može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti ozbiljne i zahtijevati hospitalizaciju.

Za vrijeme infuzije lijeka Herceptin mogu se pojaviti zimica, vrućica i drugi simptomi nalik gripi. Oni su vrlo česti (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba). Ostale nuspojave povezane s infuzijom su: mučnina, povraćanje, bol, povećana napetost mišića i drhtanje, glavobolja, omaglica, otežano disanje,

visok ili nizak krvni tlak, poremećaji srčanog ritma (osjećaj lupanja srca, lepršanje srca ili nepravilni otkucaji srca), oticanje lica i usana, osip i umor. Neki od ovih simptoma mogu biti ozbiljni, a neke su bolesnice preminule (pogledajte dio 2 pod "Upozorenja i mjere opreza").

Ove nuspojave pojavljuju se uglavnom pri prvoj intravenskoj infuziji (drip u venu) i tijekom prvih nekoliko sati nakon početka infuzije. Obično su privremene. Za vrijeme infuzije i najmanje 6 sati nakon početka prve infuzije te 2 sata nakon početka sljedećih infuzija bit ćete pod nadzorom zdravstvenog radnika. Ako razvijete reakciju, infuziju će usporiti ili prekinuti te ćete možda primiti terapiju za suzbijanje nuspojava. Infuzija se može nastaviti nakon smanjenja simptoma.

Simptomi ponekad mogu početi i više od 6 sati nakon početka infuzije. Ako Vam se to dogodi, odmah se obratite svom liječniku. Ponekad se simptomi mogu ublažiti, a kasnije opet pogoršati.

### **Ozbiljne nuspojave**

Ostale nuspojave mogu se pojaviti bilo kada tijekom liječenja lijekom Herceptin, a ne samo u svezi s infuzijom. **Odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:**

- Ponekad se tijekom liječenja, a katkad i nakon prestanka liječenja mogu javiti srčane tegobe, koje mogu biti ozbiljne. One uključuju slabljenje srčanog mišića, što može uzrokovati zatajivanje srca, upalu srčane ovojnice i poremećaje srčanog ritma. To može dovesti do simptoma kao što su nedostatak zraka (uključujući nedostatak zraka tijekom noći), kašalj, zadržavanje tekućine (oticanje) u nogama ili rukama te osjećaj lupanja srca (lepršanje srca ili nepravilni otkucaji srca) (pogledajte odlomak „Kontrole rada srca“ u dijelu 2.).

Liječnik će Vam tijekom i nakon liječenja redovito kontrolirati srce, ali ako primijetite neki od gore navedenih simptoma o tome odmah obavijestite svog liječnika.

- Sindrom tumorske lize (skup metaboličkih komplikacija koje se javljaju nakon terapije za rak, a očituju se visokim razinama kalija i fosfata te niskim razinama kalcija u krvi). Simptomi mogu uključivati bubrežne tegobe (slabost, nedostatak zraka, umor i smetenost), srčane tegobe (lepršanje srca te ubrzani ili usporeni otkucaji srca), napadaje, povraćanje ili proljev te trnce u ustima, šakama ili stopalima.

Ako se neki od gore navedenih simptoma jave nakon prestanka liječenja lijekom Herceptin, javite se svojem liječniku i recite mu da ste prethodno bili liječeni lijekom Herceptin.

**Vrlo česte nuspojave lijeka Herceptin:** mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- infekcije
- proljev
- zatvor
- žgaravica (dispepsija)
- umor
- osipi na koži
- bol u prsnom košu
- bol u trbuhu
- bol u zglobovima
- nizak broj crvenih krvnih stanica i bijelih krvnih stanica (koje pomažu u borbi protiv infekcije), ponekad praćen vrućicom
- bol u mišićima
- konjunktivitis
- suzne oči
- krvarenje iz nosa
- curenje iz nosa
- gubitak kose

- nevoljno drhtanje
- navale vrućine
- omaglica
- promjene na noktima
- gubitak težine
- gubitak apetita
- nemogućnost spavanja (nesanica)
- poremećaj osjeta okusa
- nizak broj krvnih pločica
- stvaranje modrica
- utrnulost ili trnci u prstima ruku i nogu, koji se ponekad mogu proširiti na ostatak uda
- crvenilo, oticanje ili ranice u ustima i/ili grlu
- bol, oticanje, crvenilo ili trnci u šakama i/ili stopalima
- nedostatak zraka
- glavobolja
- kašalj
- povraćanje
- mučnina

**Česte nuspojave lijeka Herceptin:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- |  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| • alergijske reakcije                              | • suhoća usta i kože                |
| • infekcije grla                                   | • suhe oči                          |
| • infekcije mjehura i kože                         | • znojenje                          |
| • upala dojke                                      | • osjećaj slabosti i loše osjećanje |
| • upala jetre                                      | • tjeskoba                          |
| • poremećaji bubrega                               | • depresija                         |
| • povećani tonus ili napetost mišića (hipertonija) | • astma                             |
| • bol u rukama i/ili nogama                        | • plućna infekcija                  |
| • osip koji svrbi                                  | • plućni poremećaji                 |
| • pospanost (izrazita pospanost)                   | • bol u leđima                      |
| • hemoroidi  | • bol u vratu                       |
| • svrbež   | • bol u kostima                     |
|  | • akne                              |
|  | • grčevi u nogama                   |

**Manje česte nuspojave lijeka Herceptin:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- gluhoća
- uzdignuti osip
- piskanje
- upala ili ožiljci na plućima

**Rijetke nuspojave lijeka Herceptin:** mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- žutica
- anafilaktičke reakcije

**Ostale nuspojave koje su uočene pri primjeni lijeka Herceptin:** učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- abnormalno ili poremećeno zgrušavanje krvi
- visoke razine kalija

- oticanje ili krvarenje u pozadini oka
- šok
- abnormalan ritam srca
- respiratorni distres
- zatajenje disanja
- akutno nakupljanje tekućine u plućima
- akutno sužavanje dišnih puteva
- abnormalno niske razine kisika u krvi
- otežano disanje u ležećem položaju
- oštećenje jetre
- oticanje lica, usana i grla
- zatajenje bubrega
- abnormalno niska razina tekućine koja okružuje plod u maternici
- neuspjeli djetetov razvoj pluća u maternici
- abnormalni djetetov razvoj bubrega u maternici

Neke nuspojave koje primijetite mogu biti posljedica samog raka. Ako primete Herceptin u kombinaciji s kemoterapijom, neke od njih mogu biti i posljedica primljene kemoterapije.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Herceptin**

Herceptin će čuvati zdravstveni radnici u bolnici ili klinici.

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Neotvorenu bočicu treba čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
- Rekonstituirana otopina ne smije se zamrzavati.
- Infuzijske otopine potrebno je primijeniti odmah nakon razrjeđivanja. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe postaju odgovornost korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.
- Herceptin se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakve čestice ili promjenu boje prije primjene.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Herceptin sadrži**

- Djelatna tvar je trastuzumab. Jedna bočica sadrži 150 mg trastuzumaba koji treba otopiti u 7,2 ml vode za injekcije. Tako pripremljena otopina sadrži otprilike 21 mg/ml trastuzumaba.
- Drugi sastojci su L-histidinklorid hidrat, L-histidin,  $\alpha,\alpha$ -trehaloza dihidrat, polisorbitat 20.

## **Kako Herceptin izgleda i sadržaj pakiranja**

Herceptin je prašak za koncentrat za otopinu za intravensku infuziju, dostupan u staklenoj bočici s gumenim čepom te sadrži 150 mg trastuzumaba. Prašak čine bijele do blijedožute pelete. Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu s praškom.

## **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

### **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 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

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Magyarország**

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

**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 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 7039831

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU/EEA na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

## **Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim radnicima**

Herceptin za intravensku primjenu dolazi u sterilnim, nepirogenim bočicama za jednokratnu uporabu koje ne sadrže konzervanse.

U svrhu sprečavanja medikacijskih pogrešaka, važno je provjeriti naljepnice na bočicama kako biste bili sigurni da je lijek koji se priprema i primjenjuje Herceptin (trastuzumab), a ne neki drugi lijek koji sadrži trastuzumab (npr. trastuzumab emtanzin ili trastuzumab derukstekan).

Uvijek čuvajte ovaj lijek u zatvorenom originalnom pakiranju u hladnjaku na temperaturi od 2°C - 8°C.

Tijekom postupaka rekonstitucije i razrjeđivanja potrebno je primijeniti odgovarajuću aseptičku tehniku. Moraju se poduzeti mjere da bi se osigurala sterilnost pripremljenih otopina. Budući da lijek ne sadrži antimikrobne konzervanse ni bakteriostatska sredstva, mora se poštivati aseptička tehnika.

Sadržaj bočice lijeka Herceptin koji je aseptički rekonstituiran sa sterilnom vodom za injekcije (nije priložena u pakiranju) kemijski je i fizički stabilan tijekom 48 sati na temperaturi od 2°C-8°C nakon rekonstitucije i ne smije se zamrzavati.

Nakon aseptičkog razrjeđivanja u polivinilkloridnoj, polietilenskoj ili polipropilenskoj vrećici koja sadrži otopinu 9 mg/ml (0,9 %) natrijevog klorida za injekciju, kemijska i fizička stabilnost lijeka Herceptin dokazana je do 30 dana na temperaturi od 2°C do 8°C i 24 sata na temperaturama ispod 30°C.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituiranu otopinu i infuzijsku otopinu lijeka Herceptin potrebno je odmah primijeniti. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe postaju odgovornost korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako su rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

### Aseptička priprema, rukovanje i čuvanje:

Kod pripreme infuzije moraju se osigurati aseptički uvjeti rukovanja.

- Pripremu mora provesti kvalificirano osoblje pod aseptičkim uvjetima i u skladu s pravilima dobre prakse, osobito onima koja se odnose na aseptičku pripremu lijekova za parenteralnu primjenu.
- Priprema se mora provesti u komori s laminarnim protokom ili mikrobiološkom zaštitnom kabinetu uz standardne mjere opreza za sigurno rukovanje lijekovima za intravensku primjenu.
- Pripremljena otopina za intravensku infuziju mora se čuvati na odgovarajući način, kako bi se osiguralo održavanje aseptičkih uvjeta.

Sadržaj jedne bočice lijeka Herceptin rekonstituirana se u 7,2 ml vode za injekcije (nije priložena u pakiranju). Uporabu drugih otapala za rekonstituciju potrebno je izbjegavati. Time se dobiva 7,4 ml otopine za jednokratnu primjenu, koja sadrži približno 21 mg/ml trastuzumaba. Višak volumena od 4 % jamči da se naznačena doza od 150 mg može izvući iz svake bočice.

Tijekom rekonstitucije, lijekom Herceptin treba rukovati oprezno. Stvaranje prevelike pjene tijekom rekonstitucije ili protresanje rekonstituiranog lijeka Herceptin može uzrokovati poteškoće s izvlačenjem odgovarajuće količine lijeka Herceptin iz bočice.

### Upute za aseptičku rekonstituciju:

- 1) Sterilnom štrcaljkom polagano ubrizgajte 7,2 ml vode za injekcije u bočicu koja sadrži liofilizirani Herceptin, usmjeravajući mlaz u liofilizirani kolačić.
- 2) Bočicu nježno zaokrećite kako bi se pospješila rekonstitucija. **NE TRESITE BOČICU!**

Nakon rekonstitucije pripravak se može lagano zapjeniti. Ostavite bočicu da odstoji približno 5 minuta. Rekonstituirani Herceptin je bezbojna do blijedožuta prozirna otopina bez vidljivih čestica.

### Upute za aseptičko razrjeđivanje rekonstituirane otopine

Odredite potrebni volumen otopine:

- za udarnu dozu trastuzumaba od 4 mg/kg tjelesne težine ili daljnje tjedne doze održavanja od 2 mg/kg tjelesne težine na sljedeći način:

$$\text{volumen (ml)} = \frac{\text{tjelesna težina (kg)} \times \text{doza (4 mg/kg udarna doza ili 2 mg/kg doze održavanja)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentracija rekonstituirane otopine)}}$$

- za udarnu dozu trastuzumaba od 8 mg/kg tjelesne težine ili daljnje trodnevne doze održavanja od 6 mg/kg tjelesne težine na sljedeći način:

$$\text{volumen (ml)} = \frac{\text{tjelesna težina (kg)} \times \text{doza (8 mg/kg udarna doza ili 6 mg/kg doze održavanja)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentracija rekonstituirane otopine)}}$$

Odgovarajuću količinu otopine potrebno je izvući iz bočice sterilnom iglom i štrcaljkom i dodati u polivinilkloridnu, polietilensku ili polipropilensku infuzijsku vrećicu koja sadržava 250 ml otopine 0,9 %-tnog natrijevog klorida. Ne smijete koristiti s otopinama koje sadrže glukozu. Vrećicu treba lagano okretati kako bi se otopina izmiješala bez stvaranja pjene. Parenteralnu otopinu prije davanja treba pregledati zbog mogućih zaostalih čestica ili promjene boje.



## UPUTA O LIJEKU: INFORMACIJE ZA KORISNIKA

### Herceptin 600 mg otopina za injekciju u bočici trastuzumab

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Herceptin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Herceptin
3. Kako ćete primati Herceptin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Herceptin
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Herceptin i za što se koristi**

Herceptin sadrži djelatnu tvar trastuzumab, koji je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela se vežu za specifične proteine ili antigene. Trastuzumab je dizajniran za selektivno vezanje na antigen koji se zove receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2). HER2 se u velikim količinama nalazi na površini nekih stanica raka te stimulira njihov rast. Kada se Herceptin veže za HER2, zaustavlja rast tih stanica i uzrokuje njihovo odumiranje.

Vaš liječnik Vam može propisati Herceptin za liječenje raka dojke ako:

- bolujete od ranog raka dojke s visokom razinom proteina koji se zove HER2.
- bolujete od metastatskog raka dojke (tumora dojke koji se proširio izvan dojke) s visokom razinom proteina HER2. Herceptin može biti propisan u kombinaciji s kemoterapijskim lijekovima paklitakselom ili docetakselom u prvoj liniji liječenja metastatskog raka dojke ili može biti propisan sam ako su se drugi oblici liječenja pokazali neuspješnima. Također se primjenjuje u kombinaciji s lijekovima koji se zovu inhibitori aromataze u liječenju bolesnika s visokom razinom proteina HER2 i metastatskim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore (rakom dojke koji ženski spolni hormoni potiču na rast).

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primati Herceptin**

##### **Nemojte primati Herceptin**

- ako ste alergični na trastuzumab (djelatnu tvar lijeka Herceptin), mišje proteine ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako zbog raka imate ozbiljnih poteškoća s disanjem u mirovanju ili Vam je potrebno liječenje kisikom

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Liječnik će pomno nadzirati Vašu terapiju.

##### **Kontrole rada srca**

Liječenje lijekom Herceptin samim ili u kombinaciji s taksanom može utjecati na srce, osobito ako ste nekada već uzimali antracikline (taksani i antraciklini su dvije vrste lijekova koji se koriste za liječenje raka). Učinci mogu biti umjereni do teški te mogu dovesti do smrti. Stoga će se srčana funkcija kontrolirati prije, tijekom (svaka tri mjeseca) i nakon (najviše dvije do pet godina) liječenja lijekom

Herceptin. Ako se pojave znakovi zatajenja srca (srce nedostatno pumpa krv), možda ćete srčanu funkciju kontrolirati češće (svakih šest do osam tjedana), a možda ćete primiti terapiju za zatajenje srca ili ćete morati prekinuti liječenje lijekom Herceptin.

### **Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Herceptin:**

- Ako ste imali zatajenje srca, bolest srčanih arterija, bolest srčanih zalistaka (šum na srcu) ili visok krvni tlak, ako ste uzimali lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka ili trenutno uzimate lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka.
- Ako ste ikada primali ili trenutno primite lijek koji se zove doksorubicin ili epirubicin (lijekovi za liječenje raka). Ti lijekovi (ili neki drugi antraciklini) mogu oštetiti srčani mišić i povećati rizik od srčanih problema pri primjeni lijeka Herceptin.
- Ako imate nedostatak zraka, osobito ako trenutno primite taksan. Herceptin može izazvati poteškoće s disanjem, osobito prilikom prve primjene. Problemi mogu biti još ozbiljniji ako već imate osjećaj nedostatka zraka. Vrlo rijetko su bolesnici koji su i prije liječenja imali znatne poteškoće s disanjem preminuli nakon primjene lijeka Herceptin.
- Ako ste nekada primali bilo koju drugu terapiju za rak.

Ako primite Herceptin u kombinaciji s nekim drugim lijekom za liječenje raka, poput paklitaksela, docetaksela, inhibitora aromataze, karboplatina ili cisplatina, pročitajte uputu o lijeku i za te lijekove.

### **Djeca i adolescenti**

Herceptin se ne preporučuje osobama mlađima od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Herceptin**

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Da bi se Herceptin uklonio iz tijela, potrebno je i do 7 mjeseci. Ako započnete uzimanje bilo kojeg novog lijeka tijekom 7 mjeseci nakon prestanka terapije lijekom Herceptin, recite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri da ste primali Herceptin.

### **Trudnoća**

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, morate se obratiti svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovaj lijek.
- Tijekom liječenja lijekom Herceptin i najmanje 7 mjeseci nakon završetka liječenja potrebno je koristiti učinkovitu kontracepciju.

Liječnik će Vam objasniti rizike i koristi primjene lijeka Herceptin tijekom trudnoće. U rijetkim je slučajevima u trudnica koje primaju Herceptin primijećeno smanjenje količine (amnijske) tekućine koja okružuje bebu u razvoju unutar maternice. Ovo stanje može naškoditi Vašoj bebi u maternici i povezuje se sa smrću ploda uslijed nepotpunog razvoja pluća.

### **Dojenje**

Nemojte dojiti dijete za vrijeme terapije lijekom Herceptin ni 7 mjeseci nakon posljednje doze lijeka jer se Herceptin preko vašeg mlijeka može prenijeti na vaše dijete.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Herceptin može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Ukoliko tijekom liječenja primijetite simptome poput omaglice, pospanosti, zimice ili vrućice, ne smijete upravljati vozilima niti rukovati strojevima sve dok se ti simptomi ne povuku.

## **Natrij**

Herceptin sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **3. Kako ćete primati Herceptin**

Prije započinjanja terapije liječnik će odrediti razinu HER2 u Vašem tumoru. Lijekom Herceptin će biti liječeni samo bolesnici s visokom razinom HER2. Herceptin smiju primijeniti samo liječnik ili medicinska sestra.

Postoje dva različita oblika (formulacije) lijeka Herceptin:

- jedan koji se daje putem infuzije u venu (intravenskom infuzijom)
- drugi koji se daje putem injekcije pod kožu (supkutanom injekcijom).

Važno je provjeriti podatke na pakiranju lijeka kako bi se osiguralo da bolesnik primi odgovarajući oblik lijeka koji mu je propisan. Herceptin u supkutanom formulaciji nije namijenjen za primjenu u venu i smije se primijeniti isključivo supkutanom injekcijom.

Vaš će liječnik možda razmotriti mogućnost da Vas prebaci s liječenja intravenskom formulacijom lijeka Herceptin na liječenje supkutanom formulacijom lijeka Herceptin (i obrnuto), ako bude smatrao da je to prikladno za Vas.

U svrhu sprečavanja medikacijskih pogrešaka, važno je provjeriti naljepnice na bočicama kako biste bili sigurni da je lijek koji se priprema i primjenjuje Herceptin (trastuzumab), a ne neki drugi lijek koji sadrži trastuzumab (npr. trastuzumab emtanzin ili trastuzumab derukstekan).

Preporučena doza iznosi 600 mg. Herceptin se primjenjuje supkutanom injekcijom (injekcijom pod kožu) tijekom 2 do 5 minuta svaka tri tjedna.

Injekciju treba naizmjenice davati u lijevo i desno bedro. Nove injekcije treba primijeniti najmanje 2,5 cm dalje od mjesta prethodne injekcije. Injekcije se ne smiju davati na područja gdje je koža crvena, s modricama, bolna na dodir ili tvrda.

Ako se tijekom ciklusa liječenja lijekom Herceptin primjenjuju i drugi lijekovi za potkožnu primjenu, njih treba primijeniti na neko drugo mjesto.

Herceptin se ne smije miješati niti razrjeđivati s drugim lijekovima.

#### **Ako prestanete primati Herceptin**

Nemojte prestati primati Herceptin ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom. Svaku dozu treba primijeniti u odgovarajuće vrijeme svaka tri tjedna. Na taj se način omogućuje najbolje djelovanje lijeka.

Može biti potrebno i do 7 mjeseci da se Herceptin ukloni iz Vašeg tijela. Stoga će liječnik možda odlučiti nastaviti kontrolirati Vašu srčanu funkciju čak i nakon završetka liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti ozbiljne i zahtijevati hospitalizaciju.

Za vrijeme liječenja lijekom Herceptin mogu se pojaviti zimica, vrućica i drugi simptomi nalik gripi. Oni su vrlo česti (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba). Ostale nuspojave su: mučnina, povraćanje, bol, povećana napetost mišića i drhtanje, glavobolja, omaglica, otežano disanje, visok ili nizak krvni

tlak, poremećaji srčanog ritma (osjećaj lupanja srca, lepršanje srca ili nepravilni otkucaji srca), oticanje lica i usana, osip i umor. Neki od ovih simptoma mogu biti ozbiljni, a neki su bolesnici preminuli (pogledajte dio "Upozorenja i mjere opreza").

Liječnik ili medicinska sestra promatrat će Vas zbog mogućih nuspojava tijekom primjene lijeka i još 30 minuta nakon prve primjene te 15 minuta nakon svake sljedeće primjene.

### **Ozbiljne nuspojave**

Ostale nuspojave mogu se pojaviti bilo kada tijekom liječenja lijekom Herceptin. **Odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:**

- Ponekad se tijekom liječenja, a katkad i nakon prestanka liječenja mogu javiti srčane tegobe, koje mogu biti ozbiljne. One uključuju slabljenje srčanog mišića, što može uzrokovati zatajivanje srca, upalu srčane ovojnice i poremećaje srčanog ritma. To može dovesti do simptoma kao što su nedostatak zraka (uključujući nedostatak zraka tijekom noći), kašalj, zadržavanje tekućine (oticanje) u nogama ili rukama te osjećaj lupanja srca (lepršanje srca ili nepravilni otkucaji srca) (pogledajte odlomak „Kontrola rada srca“ u dijelu 2).

Liječnik će Vam tijekom i nakon liječenja redovito kontrolirati srce, ali ako primijetite neki od gore navedenih simptoma, o tome odmah obavijestite svog liječnika.

- Sindrom tumorske lize (skup metaboličkih komplikacija koje se javljaju nakon terapije za rak, a očituju se visokim razinama kalija i fosfata te niskim razinama kalcija u krvi). Simptomi mogu uključivati bubrežne tegobe (slabost, nedostatak zraka, umor i smetenost), srčane tegobe (lepršanje srca te ubrzani ili usporeni otkucaji srca), napadaje, povraćanje ili proljev te trnce u ustima, šakama ili stopalima.

Ako se neki od gore navedenih simptoma jave nakon prestanka liječenja lijekom Herceptin, javite se svojem liječniku i recite mu da ste prethodno bili liječeni lijekom Herceptin.

Postoje dva različita oblika (formulacije) lijeka Herceptin:

- jedan se primjenjuje u venu tijekom 30 do 90 minuta,
- drugi se primjenjuje injekcijom pod kožu tijekom 2 do 5 minuta.

Pri usporedbi tih dvaju oblika u kliničkom ispitivanju infekcije i nuspojave koje utječu na srce i zahtijevaju bolničko liječenje bile su češće uz oblik za potkožnu primjenu. Također je bilo više lokalnih reakcija na mjestu primjene i češće je dolazilo do povišenja krvnog tlaka. Ostale nuspojave bile su podjednake.

**Vrlo česte nuspojave lijeka Herceptin:** mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- infekcije
- proljev
- zatvor
- žgaravica (dispepsija)
- umor
- osipi na koži
- bol u prsnom košu
- bol u trbuhu
- bol u zglobovima
- nizak broj crvenih krvnih stanica i bijelih krvnih stanica (koje pomažu u borbi protiv infekcije), ponekad praćen vrućicom
- bol u mišićima
- konjunktivitis
- suzne oči
- krvarenje iz nosa
- curenje iz nosa

- gubitak kose
- nevoljno drhtanje
- navale vrućine
- omaglica
- promjene na noktima
- gubitak težine
- gubitak apetita
- nemogućnost spavanja (nesanica)
- poremećaj osjeta okusa
- nizak broj krvnih pločica
- stvaranje modrica
- utrnulost ili trnci u prstima ruku i nogu, koji se ponekad mogu proširiti na ostatak uda
- crvenilo, oticanje ili ranice u ustima i/ili grlu
- bol, oticanje, crvenilo ili trnci u šakama i/ili stopalima
- nedostatak zraka
- glavobolja
- kašalj
- povraćanje
- mučnina

**Česte nuspojave lijeka Herceptin:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- |  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| • alergijske reakcije                              | • suhoća usta i kože                |
| • infekcije grla                                   | • suhe oči                          |
| • infekcije mjehura i kože                         | • znojenje                          |
| • upala dojke                                      | • osjećaj slabosti i loše osjećanje |
| • upala jetre                                      | • tjeskoba                          |
| • poremećaji bubrega                               | • depresija                         |
| • povećani tonus ili napetost mišića (hipertonija) | • astma                             |
| • bol u rukama i/ili nogama                        | • plućna infekcija                  |
| • osip koji svrbi                                  | • plućni poremećaji                 |
| • pospanost (izrazita pospanost)                   | • bol u leđima                      |
| • hemoroidi  | • bol u vratu                       |
| • svrbež   | • bol u kostima                     |
|  | • akne                              |
|  | • grčevi u nogama                   |

**Manje česte nuspojave lijeka Herceptin:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- gluhoća
- uzdignuti osip
- piskanje
- upala ili ožiljci na plućima

**Rijetke nuspojave lijeka Herceptin:** mogu se javiti u do 1 na 1 000 osoba

- žutica
- anafilaktičke reakcije

**Ostale nuspojave koje su prijavljene pri primjeni lijeka Herceptin:** učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- abnormalno ili poremećeno zgrušavanje krvi

- visoke razine kalija
- oticanje ili krvarenje u pozadini oka
- šok
- abnormalan ritam srca
- respiratorni distres
- zatajenje disanja
- akutno nakupljanje tekućine u plućima
- akutno sužavanje dišnih puteva
- abnormalno niske razine kisika u krvi
- otežano disanje u ležećem položaju
- oštećenje jetre
- oticanje lica, usana i grla
- zatajenje bubrega
- abnormalno niska razina tekućine koja okružuje plod u maternici
- neuspjeli djetetov razvoj pluća u maternici
- abnormalni djetetov razvoj bubrega u maternici

Neke nuspojave koje primijetite mogu biti posljedica samog raka dojke. Ako primete Herceptin u kombinaciji s kemoterapijom, neke od njih mogu biti i posljedica primljene kemoterapije.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Herceptin**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake "Rok valjanosti" ili EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

Nakon otvaranja bočice otopinu treba odmah upotrijebiti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakve čestice ili promjenu boje prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Herceptin sadrži

- Djelatna tvar je trastuzumab. Jedna bočica od 5 ml sadrži 600 mg trastuzumaba.
- Drugi sastojci su rekombinantna humana hijaluronidaza (rHuPH20), L-histidin, L-histidinklorid hidrat,  $\alpha, \alpha$ -trehaloza dihidrat, L-metionin, polisorbit 20, voda za injekcije.

### Kako Herceptin izgleda i sadržaj pakiranja

Herceptin je otopina za injekciju koja dolazi u staklenoj bočici s butilnim gumenim čepom, a sadrži 5 ml (600 mg) trastuzumaba. Otopina je prozirna do opalescentna te bezbojna do žućkasta.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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 a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

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

**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 46 40 50 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 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 7039831

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU/EEA na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.