

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zercepac 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Rekonstituovaný roztok obsahuje trastuzumabum 21 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Bílý až světle žlutý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prsu

Metastazující karcinom prsu

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

- v monoterapii k léčbě pacientů, kteří byli pro metastazující nádorové onemocnění již léčeni nejméně 2 režimy chemoterapie. Předchozí chemoterapie musela zahrnovat alespoň antracyklin a taxan, s výjimkou pacientů, pro které nejsou tyto látky vhodné. Pacienti s pozitivitou hormonálních receptorů museli rovněž podstoupit neúspěšnou hormonální léčbu, s výjimkou pacientů, pro které není hormonální léčba vhodná.
- v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastazujícího nádorového onemocnění a pro něž léčba antracyklinem není vhodná.
- v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastazujícího nádorového onemocnění.
- v kombinaci s inhibítorem aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastazujícím karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, které dosud nebyly léčeny trastuzumabem.

Časný karcinom prsu

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

- po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní) (viz bod 5.1).
- po adjuvantní chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem.
- v kombinaci s adjuvantní chemoterapií obsahující docetaxel a karboplatinu.
- v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií s následným podáním přípravku Zercepac v adjuvantní léčbě při lokálně pokročilém onemocnění (včetně inflamatorního) nebo nádoru > 2 cm v průměru (viz body 4.4 a 5.1).

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

Metastazující adenokarcinom žaludku

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Přípravek Zercepac k intravenóznímu podání není určený k subkutánnímu podání a smí být podán pouze intravenózní infuzí.

Aby nedošlo k záměně, je důležité zkontrolovat štítek injekční lahvičky a ujistit se, že připravovaný a podávaný lék je přípravek Zercepac (trastuzumab) a nikoliv přípravek Kadcyly (trastuzumab emtansin).

Dávkování

Metastazující karcinom prsu

Třítýdenní režim

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

Týdenní režim

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

Podávání v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem

V pivotních studiích (H0648g, M77001) byl paklitaxel nebo docetaxel podáván jeden den po první dávce trastuzumabu (informace o dávkování – viz Souhrn údajů o přípravku (SmPC) pro paklitaxel nebo docetaxel) a okamžitě po každé následující dávce trastuzumabu, pokud byla předchozí dávka trastuzumabu dobře tolerována.

Podávání v kombinaci s inhibítorem aromatázy

V pivotní studii (BO16216) byly trastuzumab a anastrozol podávány od prvního dne. Nebyla stanovena žádná omezení týkající se relativního načasování podání trastuzumabu a anastrozolu (dávkování viz SmPC pro anastrozol nebo další inhibitory aromatázy).

Časný karcinom prsu

Třítýdenní a týdenní režim

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

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

Dávkování kombinovaných režimů chemoterapie viz bod 5.1.

Metastazující adenokarcinom žaludku

Třítýdenní režim

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

Karcinom prsu a adenokarcinom žaludku

Trvání léčby

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

Snížení dávky

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

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

Vynechání dávky

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

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

Zvláštní populace

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

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Zercepac u pediatrické populace.

Způsob podání

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

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

Návod k rekonstituci přípravku Zercepac k intravenóznímu podání před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

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

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

Kardiální dysfunkce

Obecné faktory

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

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

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

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

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

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

Metastazující karcinom prsu

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

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

Časný karcinom prsu

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

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

Adjuvantní léčba

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

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

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

Neoadjuvantní a adjuvantní léčba

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

Pokud byli pacienti léčeni současně úplným režimem s nízkou dávkou antracyklinu a přípravkem Zercepac v neoadjuvantním podání, nemá být po operaci již podávána žádná další cytotoxická

chemoterapie. V ostatních situacích je rozhodnutí o nutnosti další cytotoxické chemoterapie založeno na individuálních faktorech.

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

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

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

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

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

Reakce spojené s infuzí a hypersenzitivní reakce

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

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

Plicní příhody

V období po uvedení trastuzumabu na trh byly hlášeny závažné plicní příhody (viz bod 4.8). Tyto příhody měly občas za následek úmrtí pacienta. Dále byly zaznamenány případy výskytu intersticiální plicní nemoci, včetně plicních infiltrátů, akutního syndromu dechové tísně, pneumonie, pneumonitidy, pleurálního výpotku, respirační tísně, akutního plicního edému a dechové nedostatečnosti. K rizikovým faktorům souvisejícím s intersticiální plicní nemocí patří předchozí nebo souběžná léčba s jinou protinádorovou terapií, o které je známo, že je spojena s výskytem intersticiální plicní nemoci, jako jsou taxany, gemcitabin, vinorelbin a radioterapie. Tyto příhody mohou být součástí reakcí spojených s podáním infuze nebo k jejich výskytu může dojít později po podání přípravku. Zvýšené riziko plicních příhod bylo popsáno u pacientů s klidovou dušností, která vznikla jako následek pokročilé malignity a doprovázejících onemocnění. Z tohoto důvodu nesmějí být tito pacienti přípravkem Zerpecpac léčeni (viz bod 4.3). Je nutno věnovat pozornost výskytu pneumonitidy, zejména u pacientů souběžně léčených taxany.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Vliv trastuzumabu na farmakokinetiku jiných cytostatik

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

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

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

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

Vliv cytostatik na farmakokinetiku trastuzumabu

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zercepac má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8). Pacientům s příznaky spojenými s podáváním infuzí (viz bod 4.4) má být doporučeno, aby neřídili motorová vozidla a neobsluhovali stroje, dokud příznaky nevyjmí.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

V tomto bodě byly použity následující kategorie frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$), velmi vzácné

(<1/10000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny jsou nežádoucí účinky seřazeny dle klesající závažnosti.

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

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

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené při léčbě trastuzumabem k intravenóznímu podání v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií v pivotních klinických studiích (n = 8368) a v rámci postmarketingového sledování

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

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy nervového systému	¹ Tremor	Velmi časté
	Závratě	Velmi časté
	Bolest hlavy	Velmi časté
	Parestézie	Velmi časté
	Dysgeuzie	Velmi časté
	Periferní neuropatie	Časté
	Hypertonie	Časté
	Somnolence	Časté
	Ataxie	Časté
	Paréza	Vzácné
	Otok mozku	Není známo
Poruchy oka	Konjunktivitida	Velmi časté
	Zvýšené slzení	Velmi časté
	Suchost oka	Časté
	Otok papily	Není známo
	Krvácení do sítnice	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Hluchota	Méně časté
Srdeční poruchy	¹ Pokles krevního tlaku	Velmi časté
	¹ Vzestup krevního tlaku	Velmi časté
	¹ Nepravidelný srdeční rytmus	Velmi časté
	¹ Palpitace	Velmi časté
	¹ Srdeční flutter	Velmi časté
	Pokles ejekční frakce*	Velmi časté
	⁺ Srdeční selhání (městnavé)	Časté
	⁺ ¹ Supraventrikulární tachyarytmie	Časté
	Kardiomyopatie	Časté
	Perikardiální výpotek	Méně časté
	Kardiogenní šok	Není známo
	Perikarditida	Není známo
	Bradykardie	Není známo
	Cval (galop)	Není známo
Cévní poruchy	Návaly horka	Velmi časté
	⁺ ¹ Hypotenze	Časté
	Vazodilatace	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	⁺ ¹ Sípání	Velmi časté
	⁺ *Dyspnoe	Velmi časté
	Kašel	Velmi časté
	Epistaxe	Velmi časté
	Rinorea	Velmi časté
	⁺ Pneumonie	Časté
	Astma	Časté
	Poruchy plic	Časté
	⁺ Pleurální výpotek	Časté
	Pneumonitida	Vzácné
	⁺ Plicní fibróza	Není známo
	⁺ Dechová tíseň	Není známo
	⁺ Respirační selhávání	Není známo
	⁺ Infiltrace plic	Není známo
	⁺ Akutní otok plic	Není známo
	⁺ Syndrom akutní dechové tísně	Není známo
	⁺ Bronchospazmus	Není známo
	⁺ Hypoxie	Není známo
	⁺ Pokles saturace kyslíku	Není známo
	Otok hrtanu	Není známo

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

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

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

1 Označení nežádoucích účinků, které jsou hlášeny zpravidla v souvislosti s reakcí na infuzi.

Specifická incidence vyjádřená v procentech těchto příhod není známa.

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kardiální dysfunkce

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

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

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

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

V pivotních studiích s trastuzumabem pro intravenózní podání u metastazujícího onemocnění se incidence kardiální dysfunkce pohybovala mezi 9 % a 12 % při kombinaci s paklitaxelem ve srovnání s 1 % až 4 % při léčbě samotným paklitaxelem. Při monoterapii byl výskyt 6 % až 9 %. Nejvyšší výskyt kardiálních dysfunkcí byl pozorována při souběžné léčbě trastuzumabem podávaným souběžně s antracyklinem/cyklofosfamidem (27 %) a byl významně vyšší než při léčbě samotným antracyklinem/cyklofosfamidem (7 % až 10 %). V následné studii s prospektivním sledováním

srdečních funkcí byla incidence symptomatického městnavého srdečního selhávání 2,2 % u pacientů léčených trastuzumabem a docetaxelem v porovnání s 0 % u pacientů léčených samotným docetaxelem. U většiny pacientů (79 %), u nichž v těchto studiích vznikla kardiální dysfunkce, došlo ke zlepšení po standardní léčbě městnavého srdečního selhávání.

Reakce na infuzi, reakce podobné alergii a hypersenzitivita

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

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

V ojedinělých případech byly pozorovány anafylaktoidní reakce.

Hematologická toxicita

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

Plicní nežádoucí účinky

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

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

Imunogenita

V neoadjuvantní a adjuvantní studii (BO2227) při mediánu doby sledování delším než 70 měsíců vznikly protilátky proti trastuzumabu u 10,1 % (30/296) pacientů léčených trastuzumabem k intravenóznímu podání. Po zahájení léčby trastuzumabem k intravenóznímu podání byly neutralizující protilátky proti trastuzumabu zjištěny ve vzorcích u 2 ze 30 pacientů v rameni s trastuzumabem k intravenóznímu podání.

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

Data o imunogenitě trastuzumabu u adenokarcinomu žaludku nejsou k dispozici.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Zercepac je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

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

Mechanismus účinku

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

Detekce zvýšené exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2

Detekce zvýšené exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 u karcinomu prsu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Detekce zvýšené exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 u adenokarcinomu žaludku

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Metastazující karcinom prsu

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

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

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

Kritériem pro zařazení pacientek do pivotních studií s trastuzumabem v monoterapii nebo s trastuzumabem plus paklitaxelem byla zvýšená exprese HER2, která byla zjištěna pomocí imunohistochemického barvení k detekci HER2 ve fixovaném materiálu z tkáně karcinomu prsu za použití myších monoklonálních protilátek CB11 a 4D5. Tkáň byla fixována formalinem nebo

Boinovým fixativem. Tyto testy pro klinickou studii byly provedeny v centrální laboratoři a k jejich hodnocení byla použita stupnice 0 až 3+. Pacientky s barvením klasifikovaným jako 2+ nebo 3+ byly zařazeny do studie, při barvení 0 nebo 1+ byly vyřazeny. Více než 70 % zařazených patientek vykazovalo nadměrnou expresi 3+. Data naznačují, že léčebný benefit byl větší u patientek s vyšší úrovní nadměrné exprese HER2 (3+).

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

Týdenní dávkování při metastazujícím karcinomu prsu

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

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

Parametr	Monoterapie	Kombinovaná léčba			
	Trastuzumab ¹ n=172	Trastuzu mab plus paklitaxel ² n=68	Paklitaxel ² n=77	Trastuzu mab plus docetaxel ³ n=92	Docetaxel ³ n=94
Výskyt odpovědi (95% interval spolehlivosti)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Medián doby trvání odpovědi (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3 – 15,0)	5,7 (4,6 – 7,6)
Medián doby do progresu (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Medián přežití (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

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

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

Léčba kombinací trastuzumabu plus anastrozolu

Trastuzumab v kombinaci s anastrozolem byly studovány pro použití v první linii léčby postmenopauzálních patientek s metastazujícím karcinomem prsu s nadměrnou expresí HER2 a pozitivitou hormonálních receptorů (tj. estrogenního receptoru [ER] a/nebo progesteronového receptoru [PR]). Doba přežití bez progresu byla v rameni s trastuzumabem plus anastrozolem zdvojnásobena ve srovnání s anastrozolem (4,8 měsíce versus 2,4 měsíce). Z ostatních parametrů bylo zlepšení v rameni kombinované léčby dosaženo u celkové odpovědi (16,5 % versus 6,7 %), výskytu klinické prospěšnosti (42,7 % versus 27,9 %), doby do progresu (4,8 měsíce versus 2,4 měsíce). Nebyl zaznamenán rozdíl mezi oběma rameny pro dobu do dosažení odpovědi a dobu trvání odpovědi. Medián celkového přežití byl u patientek v rameni kombinované léčby o 4,6 měsíce delší. Tento

rozdíl nebyl statisticky významný, v rameni se samotným anastrozolem však více než polovina pacientek po progresi onemocnění přešla na léčbu režimem obsahujícím trastuzumab.

Třítýdenní dávkování při metastazujícím karcinomu prsu

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

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

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

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

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

Místa progresu onemocnění

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

Časný karcinom prsu (adjuvantní léčba)

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabulka 6: Výsledky účinnosti ve studii BO16348

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

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

**Konečná analýza (zahrnující přechod na trastuzumab u 52 % pacientů v rameni sledování)

***Neshoda v celkovém počtu zařazených pacientů vzhledem k malému počtu pacientů zařazených až po datu ukončení sběru údajů při mediánu sledování 12 měsíců

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

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

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

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

Doxorubicin a cyklofosfamid byly podávány souběžně následovně:

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

Paklitaxel v kombinaci s trastuzumabem byl podáván následovně:

- intravenózní paklitaxel – 80 mg/m² v intravenózní infuzi podávaný každý týden po dobu 12 týdnů.
- nebo
- intravenózní paklitaxel – 175 mg/m² v intravenózní infuzi podávaný každé 3 týdny ve 4 cyklech (v den 1 každého cyklu).

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

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

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

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

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

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

Při hodnocení primárního cílového parametru – přežití bez nemoci – vedlo přidání trastuzumabu k paklitaxelu k 52% poklesu rizika rekurence nemoci. Tento poměr rizik se promítá do absolutního benefitu tříletého přežití bez nemoci o 11,8 procentních bodů (87,2 % versus 75,4 %) ve prospěch ramene AC→PH (trastuzumab).

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

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

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

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

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

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

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

Docetaxel byl podáván následovně:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 a NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DKarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primární analýza účinnosti Poměry rizik pro přežití bez nemoci (95% interval spolehlivosti) Hodnota p	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Analýza účinnosti po dlouhodobém sledování** Poměry rizik pro přežití bez nemoci (95% interval spolehlivosti) Hodnota p	0,61 (0,54; 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p=0,0011
Post-hoc explorační analýza s dobou přežití bez nemoci a symptomatickými kardiálními příhodami Dlouhodobé sledování** Poměry rizik (95% interval spolehlivosti)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doxorubicin; C: cyklofosamid; P: paklitaxel; D: docetaxel; Karb: karboplatina; H: trastuzumab
* V době konečné analýzy přežití bez nemoci. Medián sledování byla 1,8 roku u pacientů v rameni AC→P a 2,0 roku u pacientů v rameni AC→PH

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

Časný karcinom prsu (neoadjuvantní a adjuvantní léčba)

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

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

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

a to následovně:

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

následně

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

následně

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

a po operaci následovaly

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

Výsledky účinnosti ve studii MO16432 shrnuje tabulka 12. Medián sledování v rameni s trastuzumabem byl 3,8 roku.

Tabulka 12: Výsledky účinnosti ve studii MO16432

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

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

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

Metastazující adenokarcinom žaludku

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

Chemoterapie byla podávána následovně:

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

nebo

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

Každý z nich byl podáván společně s:

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

Výsledky účinnosti ve studii BO18225 jsou shrnuty v tabulce 13:

Tabulka 13: Výsledky účinnosti ve studii BO18225

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

FP+H: Fluoropyrimidin/cisplatina + trastuzumab

FP: Fluoropyrimidin/cisplatina

a poměr šancí

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*** doba na dosažení 90% rovnovážného stavu

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

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

Vymývací perioda trastuzumabu

Za použití populačního farmakokinetického modelu byla stanovena doba vymývací periody (wash-out) trastuzumabu po nitrožilním podávání v týdenním nebo třítýdenním režimu. Výsledky těchto

simulací ukazují, že u nejméně 95 % pacientů bude dosaženo koncentrace $<1 \mu\text{g/ml}$ (přibližně 3 % populačně predikované hodnoty $C_{\text{min,ss}}$ nebo kolem 97% eliminace) do 7 měsíců.

Cirkulující uvolněný HER2 ECD

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát histidin-hydrochloridu
Histidin
Dihydrát trehalózy
Polysorbát 20

6.2 Inkompatibility

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

Neředit s roztoky glukózy vzhledem k možnosti agregace proteinů.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky

Po aseptické rekonstituci a ředění

Po aseptické rekonstituci vodou pro injekci byla prokázána chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku na dobu 48 hodin při teplotě $2 \text{ }^\circ\text{C} - 8 \text{ }^\circ\text{C}$.

Po aseptickém naředění ve vacích z polypropylenu s obsahem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) byla prokázána chemická a fyzikální stabilita přípravku Zercepac až na dobu 7 dnů při teplotě $2 \text{ }^\circ\text{C} - 8 \text{ }^\circ\text{C}$ a poté na dobu 24 hodin při teplotě $30 \text{ }^\circ\text{C}$.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok a Zercepac infuzní roztok použit okamžitě. Není-li přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před

použitím jsou v odpovědnosti uživatele, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Rekonstituovaný roztok nezmrazujte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Podmínky uchovávání tohoto rekonstituovaného a naředěného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodu 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml z čirého skla třídy I se zátkou z bromobutylové pryže obsahující 150 mg trastuzumabu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Zercepac se dodává ve sterilních, nepyrogenních injekčních lahvičkách bez konzervačních látek, určených k jednorázovému použití.

Vzhledem k tomu, že léčivý přípravek neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační nebo bakteriostatické látky, je třeba používat vhodnou aseptickou techniku pro rekonstituci a ředění. Musí se pečlivě zajistit sterilita připravovaných roztoků.

Aseptická příprava, zacházení a uchovávání:

Příprava infuze má být:

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

Návod k aseptické rekonstituci:

1) Sterilní stříkačkou pomalu vstříkujte 7,2 ml sterilní vody pro injekci do injekční lahvičky (není součástí balení) obsahující lyofilizovaný přípravek Zercepac; proud roztoku směřujte přímo do lyofilizovaného koláče. Jiné roztoky k rekonstituci se nemají používat.

2) Jemným kroužením lahvičkou napomáhejte rekonstituci. NETŘEPAT!

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

Takto je připraveno 7,5 ml roztoku pro jednorázovou dávku obsahující přibližně 21 mg/ml trastuzumabu s pH přibližně 6,0. Přebytek objemu o 5 % zajišťuje, že z každé lahvičky může být natažena deklarovaná dávka 150 mg.

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

Rekonstituovaný roztok nesmí zmrznout.

Návod k aseptickému ředění rekonstituovaného roztoku:

Stanovení objemu roztoku:

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

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

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

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

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

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

Nebyly zaznamenány žádné inkompatibility mezi přípravkem Zercepac a vaky z polypropylenu.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1456/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. července 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

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

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

Charles River Laboratories
358 Technology Drive
Malvern, PA 19355
USA

WuXi AppTec, Inc.
4751 League Island Blvd.
Philadelphia, PA 19112
USA

Fisher BioServices
1001 Aldridge Road
Vacaville, CA 95688
USA

WuXi Biologics (Suzhou) Co., Ltd
1336 Wuzhong Avenue, Xinzhiyuan Building B
Wuzhong District
Suzhou, Jiangsu
Čína

Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd.
Building D, 1289 Yishan Road
Shanghai
Čína

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o
ul Lutomiarska 50, 95-200 Pabianice
Polsko

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
Harrow HA1 4HF
Velká Británie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

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

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zercepac 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

trastuzumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje trastuzumabum 150 mg. Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrátu trastuzumabum 21 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje také monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20 a dihydrát trehalózy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro intravenózní podání po rekonstituci a naředění

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1456/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Zercepac 150 mg prášek pro koncentrát
trastuzumabum
i.v. podání po rekonstituci a naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

Accord

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Zercepac 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok trastuzumabum

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci:

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

1. Co je přípravek Zercepac a k čemu se používá

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

Lékař Vám může předepsat přípravek Zercepac k léčbě karcinomu (zhoubného nádoru) prsu nebo žaludku, pokud:

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

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

Nepoužívejte přípravek Zercepac, jestliže:

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

Upozornění a opatření

Váš lékař bude na Vaši léčbu pečlivě dohlížet.

Vyšetření srdce

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

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

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

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

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek Zercepac

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

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

Těhotenství

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

Kojení

V průběhu léčby a ještě 7 měsíců po ukončení léčby přípravkem Zercepac nekojte své dítě, protože Zercepac může prostřednictvím mléka přecházet k Vašemu dítěti.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

3. Jak se přípravek Zercepac podává

Před zahájením léčby lékař stanoví množství bílkoviny HER2 v nádoru. Přípravkem Zercepac budou léčeni pouze pacienti s velkým množstvím HER2. Přípravek Zercepac může podat pouze lékař nebo zdravotní sestra. Váš lékař určí dávku a léčebný režim, který bude vhodný *přímo pro Vás*. Dávka přípravku Zercepac závisí na tělesné hmotnosti.

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

Aby nedošlo k záměně, je důležité zkontrolovat štítek injekční lahvičky a ujistit se, že připravovaný a podávaný lék je přípravek Zercepac (trastuzumab) a nikoliv trastuzumab emtansin.

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Zercepac

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

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Závažné nežádoucí účinky

Během infuze přípravku Zercepac se může objevit třesavka, horečka a další příznaky podobné chřipce. Tyto nežádoucí účinky jsou velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10). Dalšími nežádoucími účinky vznikajícími v souvislosti s podáním infuze jsou: nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, bolest, zvýšené svalové napětí a chvění, bolest hlavy, závratě, potíže s dýcháním, sípání,

zvýšení nebo snížení krevního tlaku, poruchy srdečního rytmu (bušení srdce, kmitání srdce nebo nepravidelný tep), otok tváře a rtů, vyrážka a pocit únavy. Některé z těchto příznaků mohou být závažné a několik pacientů zemřelo (viz bod 2 „Upozornění a opatření“).

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

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

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

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

Váš lékař Vám bude v průběhu léčby a po léčbě pravidelně monitorovat srdeční činnost, ale měl(a) byste ihned informovat svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z výše uvedených příznaků.

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

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

Další nežádoucí účinky

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

- infekce
- průjem
- zácpa
- pálení žáhy (trávicí obtíže)
- únava
- kožní vyrážka
- bolest na hrudi
- bolest břicha
- bolest kloubů
- snížení počtu červených krvinek a bílých krvinek (napomáhají v boji proti infekcím), někdy s horečkou
- bolest svalů
- zánět spojivek
- zvýšené slzení
- krvácení z nosu
- rýma

- vypadávání vlasů
- třes
- návaly horka
- závrať
- poruchy nehtů
- snížení tělesné hmotnosti
- nechutenství
- nespavost (insomnie)
- změněné vnímání chuti
- snížení počtu krevních destiček
- tvorba podlitin
- necitlivost nebo brnění prstů na ruce a nohou
- zčervenání, otok nebo bolest v ústech a/nebo krku
- bolest, otok, zčervenání nebo brnění rukou a/nebo nohou
- dušnost
- bolest hlavy
- kašel
- zvracení
- pocit na zvracení

Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 pacienta z 10

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

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

- hluchota
- kožní vyrážka s kopřivkovým výsevem
- infekce krve

Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 pacienta z 1000

- slabost
- žloutenka
- zánět nebo zjizvení plic

Nežádoucí účinky s neznámou četností: četnost nelze z dostupných údajů určit

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

Některé z těchto nežádoucích účinků mohou být způsobeny základním nádorovým onemocněním. Pokud používáte přípravek Zercepac v kombinaci s chemoterapií, některé nežádoucí účinky mohou být rovněž vyvolány chemoterapií.

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Zercepac uchovávat

Přípravek Zercepac budou uchovávat zdravotníci ve zdravotnickém zařízení.

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Neotevřenou injekční lahvičku uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).
- Rekonstituovaný roztok nezmrazujte.
- Infuzní roztoky je třeba použít ihned po jejich naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.
- Nepoužívejte přípravek Zercepac, pokud si před podáním všimnete, že roztok obsahuje jakékoli pevné částice nebo došlo ke změně jeho barvy.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zercepac obsahuje

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

Jak přípravek Zercepac vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Zercepac je prášek pro koncentrát pro intravenózní infuzi, který je dodáván ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou, která obsahuje 150 mg trastuzumabu. Prášek je bílá až světle žlutá peleta. Krabička obsahuje 1 injekční lahvičku s práškem.

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Španělsko

Výrobce

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o
ul Lutomiarska 50, 95-200 Pabianice
Polsko

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
Harrow HA1 4HF
Velká Británie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

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

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

Zercepac se dodává ve sterilních, nepyrogenních injekčních lahvičkách bez konzervačních látek, určených k jednorázovému použití.

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

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

Obsah injekční lahvičky přípravku Zercepac asepticky rekonstituovaný ve vodě pro injekci (není součástí balení) je chemicky a fyzikálně stabilní na dobu 48 hodin od rozpuštění, pokud je uchováván při teplotě 2 °C - 8 °C, a nesmí zmraznout.

Po aseptickém naředění ve vacích z polypropylenu s obsahem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) byla prokázána chemická a fyzikální stabilita přípravku Zercepac až po dobu 7 dnů při teplotě 2 °C – 8 °C a poté na dobu 24 hodin při teplotě 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok a Zercepac infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele, pokud rekonstituce a ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Aseptická příprava, zacházení a uchovávání:

Příprava infuze má být:

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

Návod k aseptické rekonstituci:

1) Sterilní stříkačkou injikujte pomalu 7,2 ml vody pro injekci (není součástí balení) do injekční lahvičky obsahující lyofilizovaný přípravek Zercepac; proud roztoku směřujte přímo do lyofilizovaného koláče. Jiné roztoky k rekonstituci se nemají používat.

2) Jemným kroužením s lahvičkou napomáhejte rekonstituci. NETŘEPAT!

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

Takto je připraveno 7,5 ml roztoku pro jednorázovou dávku obsahující přibližně 21 mg/ml trastuzumabu. Přebytek objemu o 5 % zajišťuje, že z každé lahvičky může být natažena deklarovaná dávka 150 mg.

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

Návod k aseptickému ředění rekonstituovaného roztoku:

Stanovení objemu roztoku:

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

Objem (ml) = těl. hmotnost (kg) x dávka (4 mg/kg pro nasyc. dávku nebo 2 mg/kg pro udržovací dávku)
21 (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)

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

Objem (ml) = těl. hmotnost (kg) x dávka (8 mg/kg pro nasyc. dávku nebo 6 mg/kg pro udržovací dávku)
21 (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)

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