**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

KANJINTI 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

KANJINTI 420 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

# 2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

KANJINTI 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Un flacon conţine trastuzumab 150 mg, un anticorp monoclonal umanizat IgG1produs în suspensie de cultură de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) şi purificat prin cromatografie de afinitate şi de schimb ionic, incluzând proceduri de inactivare virală specifică şi de eliminare.

KANJINTI 420 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Un flacon conţine trastuzumab 420 mg, un anticorp monoclonal umanizat IgG1produs în suspensie de cultură de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) şi purificat prin cromatografie de afinitate şi de schimb ionic, incluzând proceduri de inactivare virală specifică şi de eliminare.

Soluţia reconstituită de KANJINTI conţine trastuzumab 21 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

# 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă până la galben pal.

# 4. DATE CLINICE

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Cancer mamar

## *Cancer mamar metastatic*

KANJINTI este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer mamar metastatic (CMM), HER2 pozitiv:

­ ca monoterapie în cazul pacienţilor trataţi anterior cu cel puţin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică. Chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puţin o antraciclină şi un taxan, cu excepţia cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate. Pacienţii cu receptori hormonali pozitivi trebuie de asemenea să fi prezentat un eşec la tratamentul hormonal, cu excepţia cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat.

­ în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienţilor care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică şi pentru care nu este indicat tratamentul cu antracicline.

­ în asociere cu docetaxel pentru tratamentul pacienţilor care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică.

­ în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru tratamentul pacientelor în perioada de postmenopauză, cu CMM cu receptori hormonali pozitivi, care nu au fost tratate anterior cu trastuzumab.

## *Cancer mamar incipient*

KANJINTI este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer mamar incipient (CMI), HER2 pozitiv:

­ după intervenţie chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) şi radioterapie (dacă este cazul) (vezi pct. 5.1).

­ după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină şi ciclofosfamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel.

­ în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel şi carboplatină.

­ în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapia adjuvantă cu KANJINTI, pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumori cu diametrul > 2 cm (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

KANJINTI trebuie utilizat numai la pacienţii cu cancer mamar metastatic sau incipient, ale căror tumori exprimă HER2 în exces sau care prezintă amplificarea genei HER2, determinate prin metode precise şi validate (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

## *Cancer gastric metastatic*

KANJINTI în asociere cu capecitabină sau 5-fluorouracil şi cisplatină este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu adenocarcinom gastric metastatic sau a joncţiunii gastroesofagiene HER2 pozitiv, cărora nu li s-a administrat anterior tratament împotriva cancerului pentru boala lor metastatică.

KANJINTI trebuie utilizat numai la pacienţii cu cancer gastric metastatic (CGM), ale căror tumori exprimă HER2 în exces, definite printr-un scor IHC 2+ şi confirmate printr-un rezultat SISH sau FISH sau un scor IHC 3+. Trebuie utilizate metode de testare precise şi validate (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

### **4.2 Doze şi mod de administrare**

Testarea HER2 este obligatorie înainte de iniţierea tratamentului (vezi pct. 4.4 şi 5.1). Tratamentul cu KANJINTI trebuie iniţiat numai de către un medic cu experienţă în administrarea chimioterapiei citotoxice (vezi pct. 4.4) şi trebuie administrat numai de către un profesionist din domeniul sănătăţii.

KANJINTI forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă nu se utilizează pentru administrare subcutanată şi trebuie administrată numai prin perfuzie intravenoasă.

În scopul prevenirii erorilor de medicaţie, este important să se verifice etichetele flaconului pentru a fi siguri că medicamentul care urmează să fie pregătit şi administrat este KANJINTI (trastuzumab) şi nu alte produse care conțin trastuzumab (de exemplu, trastuzumab emtansine sau trastuzumab deruxtecan).

## Doze

### Cancer mamar metastatic

#### Schema terapeutică la trei săptămâni

Doza iniţială de încărcare recomandată este de 8 mg/kg greutate corporală. Doza de întreţinere recomandată la intervale de trei săptămâni este de 6 mg/kg greutate corporală, începând la trei săptămâni după administrarea dozei de încărcare.

#### Schema terapeutică săptămânală

Doza iniţială de încărcare de KANJINTI recomandată este de 4 mg/kg greutate corporală. Doza de întreţinere săptămânală de KANJINTI recomandată este de 2 mg/kg greutate corporală, începând la o săptămână după administrarea dozei de încărcare.

#### Administrarea în asociere cu paclitaxel sau docetaxel

În studiile clinice pivot (H0648g, M77001), paclitaxel sau docetaxel a fost administrat în ziua care urmează primei doze de trastuzumab (pentru doze, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru paclitaxel sau docetaxel) şi imediat după dozele următoare de trastuzumab, dacă doza precedentă de trastuzumab a fost bine tolerată.

#### Administrarea în asociere cu un inhibitor de aromatază

Într-un studiu clinic pivot (BO16216), trastuzumab şi anastrozol au fost administrate din ziua 1. Nu au existat restricţii privind intervalele de administrare între trastuzumab şi anastrozol (pentru doze, vezi RCP pentru anastrozol sau alţi inhibitori de aromatază).

### Cancer mamar incipient

#### Schema terapeutică săptămânală şi la trei săptămâni

În schema terapeutică la trei săptămâni, doza iniţială de încărcare recomandată de KANJINTI este de 8 mg/kg greutate corporală. Doza de întreţinere recomandată de KANJINTI la intervale de trei săptămâni este de 6 mg/kg greutate corporală, începând la trei săptămâni după administrarea dozei de încărcare.

În schema terapeutică săptămânală (doza iniţială de încărcare este de 4 mg/kg, urmată de 2 mg/kg în fiecare săptămână), concomitent cu paclitaxel după chimioterapia cu doxorubicină şi ciclofosfamidă.

Vezi pct. 5.1 pentru dozele corespunzătoare chimioterapiei combinate.

### Cancer gastric metastatic

#### Schema terapeutică la trei săptămâni

Doză iniţială de încărcare recomandată este de 8 mg/kg greutate corporală. Doza de întreţinere recomandată la intervale de trei săptămâni este de 6 mg/kg greutate corporală, începând la trei săptămâni după administrarea dozei de încărcare.

## *Cancer mamar şi cancer gastric*

### Durata tratamentului

Pacienţii cu CMM sau CGM trebuie trataţi cu KANJINTI până la progresia bolii. Pacienţii cu CMI trebuie trataţi cu KANJINTI pe o perioadă de un an sau până la recurenţa bolii, oricare apare prima; nu se recomandă prelungirea perioadei de tratament după un an la pacienţii cu CMI (vezi pct. 5.1).

### Reducerea dozei

Nu s-au efectuat reduceri ale dozei de trastuzumab în cursul studiilor clinice. Pacienţii pot continua tratamentul în timpul perioadelor de mielosupresie reversibilă indusă de chimioterapie, dar în tot acest timp trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru identificarea complicaţiilor neutropeniei. A se studia RCP pentru paclitaxel, docetaxel sau inhibitor de aromatază, pentru informaţii privind reducerea dozelor sau întârzierea administrării.

Dacă procentul fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea iniţială ŞI sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar şi se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a îmbunătăţit sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată insuficienţa cardiacă congestivă simptomatică (ICC), trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului cu KANJINTI, cu excepţia cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depăşesc riscurile. Toţi aceşti pacienţi trebuie îndrumaţi către un medic cardiolog pentru evaluare şi trebuie monitorizaţi ulterior.

### Omiterea dozelor

Dacă pacientul a omis administrarea unei doze de KANJINTI, în interval de o săptămână sau mai puţin, atunci doza uzuală de întreţinere (schema terapeutică săptămânală: 2 mg/kg; schema terapeutică la trei săptămâni: 6 mg/kg) trebuie administrată cât mai curând posibil. Nu se aşteaptă până la ciclul următor planificat. Următoarele doze de întreţinere trebuie administrate după 7 zile, în cazul schemei terapeutice săptămânale, sau respectiv după 21 de zile, în cazul schemei terapeutice la trei săptămâni.

Dacă pacientul a omis administrarea unei doze de KANJINTI pentru un interval de timp mai mare de o săptămână, medicamentul trebuie să se administreze în doză de reîncărcare, în aproximativ 90 minute (schema terapeutică săptămânală: 4 mg/kg; schema terapeutică la trei săptămâni: 8 mg/kg), cât mai curând posibil. Următoarele doze de întreţinere de KANJINTI (schema terapeutică săptămânală: 2 mg/kg; schema terapeutică la trei săptămâni: 6 mg/kg) trebuie administrate după 7 zile, în cazul schemei terapeutice săptămânale sau după 21 de zile, în cazul schemei terapeutice la trei săptămâni.

### Grupe speciale de pacienţi

Nu au fost efectuate studii specifice de farmacocinetică la pacienţii vârstnici şi la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică. Într-o analiză populaţională a farmacocineticii, vârsta şi insuficienţa renală nu au afectat cinetica trastuzumab.

*Copii şi adolescenţi*

Trastuzumab nu prezintă utilizare relevantă la copii şi adolescenţi.

## Mod de administrare

KANJINTI este destinat numai administrării intravenoase. Doza de încărcare de KANJINTI trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 de minute. A nu se administra intravenos rapid şi nici în bolus. Perfuzia intravenoasă de KANJINTI trebuie administrată de personalul sanitar specializat în controlul anafilaxiei şi trebuie să fie disponibil un kit de urgenţă. Pacienţii trebuie supravegheaţi cel puţin şase ore după administrarea primei perfuzii şi timp de două ore după administrarea următoarelor perfuzii, pentru identificarea simptomelor precum febră, frisoane sau a altor simptome legate de administrarea perfuziei (vezi pct. 4.4 şi 4.8). Întreruperea sau administrarea lentă a perfuziei poate ajuta la controlul unor astfel de simptome. Perfuzia poate fi reluată când simptomele dispar.

Dacă doza iniţială de încărcare este bine suportată, dozele următoare pot fi administrate sub formă de perfuzii cu durata de 30 de minute.

Pentru instrucţiuni privind reconstituirea KANJINTI forma intravenoasă înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicaţii**

• Hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţi enumeraţi la pct. 6.1.

• Dispnee severă de repaus din cauza complicaţiilor afecţiunii maligne avansate sau care necesită oxigenoterapie suplimentară.

### **4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele comercial și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Testarea HER2 trebuie efectuată într-un laborator specializat care poate asigura validarea adecvată a procedurilor de testare (vezi pct. 5.1)

În prezent, nu sunt disponibile date din studiile clinice, privind repetarea tratamentului la pacienţii trataţi anterior cu trastuzumab ca tratament adjuvant.

## Disfuncţie cardiacă

### Consideraţii generale

Pacienţii trataţi cu KANJINTI prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea ICC (clasa II-IV conform New York Heart Association [NYHA]) sau disfuncţie cardiacă asimptomatică. Aceste evenimente au fost observate la pacienţii cărora li s-a administrat trastuzumab în monoterapie sau în asociere cu paclitaxel sau docetaxel, în special după chimioterapia cu antracicline (doxorubicină sau epirubicină). Acestea pot fi moderate până la severe şi au fost asociate cu deces (vezi pct. 4.8). Suplimentar, este necesară precauţie în cazul tratamentului pacienţilor cu risc cardiac crescut de exemplu, cu hipertensiune arterială, boală arterială coronariană documentată, ICC, FEVS < 55%, vârstă înaintată.

Toţi pacienţii candidaţi pentru tratamentul cu KANJINTI, în special cei expuşi anterior la o antraciclină şi la ciclofosfamidă (AC), au nevoie de o evaluare cardiacă iniţială care să includă anamneza şi examinarea fizică, electrocardiogramă (ECG), ecocardiogramă şi/sau angiografie radionuclidă (MUGA) sau imagistică prin rezonanţă magnetică. Monitorizarea poate ajuta la identificarea pacienţilor care dezvoltă disfuncţie cardiacă. Evaluările cardiace, aşa cum au fost efectuate iniţial, trebuie repetate la interval de 3 luni în timpul tratamentului şi la interval de 6 luni după încetarea tratamentului, timp de până la 24 de luni de la ultima administrare a KANJINTI. Înainte de a decide iniţierea tratamentului cu KANJINTI, trebuie efectuată o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc.

Conform analizei de farmacocinetică populaţională a tuturor datelor disponibile, trastuzumab poate rămâne în circulaţia sangvină timp de până la 7 luni după oprirea tratamentului cu KANJINTI (vezi pct. 5.2). Pacienţii trataţi cu antracicline după oprirea tratamentului cu KANJINTI pot prezenta risc crescut de disfuncţie cardiacă. Dacă este posibil, medicii trebuie să evite tratamentele bazate pe antracicline o perioadă de până la 7 luni după oprirea terapiei cu KANJINTI. Dacă sunt utilizate antraciclinele, funcţia cardiacă a pacientului trebuie monitorizată cu atenţie.

Evaluarea cardiologică standard trebuie luată în considerare la pacienţii la care există riscuri cardiovasculare după screening-ul iniţial. Funcţia cardiacă trebuie monitorizată în timpul tratamentului la toţi pacienţii (de exemplu, la interval de 12 săptămâni). Monitorizarea poate ajuta la identificarea pacienţilor care dezvoltă disfuncţie cardiacă. La pacienţii care dezvoltă disfuncţie cardiacă asimptomatică se pot face evaluări mai frecvente (de exemplu, la interval de 6-8 săptămâni). Dacă pacienţii prezintă o diminuare progresivă a funcţiei ventriculului stâng, dar rămân asimptomatici, medicul trebuie să ia în considerare întreruperea tratamentului, dacă nu s-a observat niciun beneficiu clinic al terapiei cu KANJINTI.

Siguranţa continuării sau reluării tratamentului cu trastuzumab la pacienţii care au prezentat disfuncţie cardiacă nu a fost studiată prospectiv. Dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea iniţială ŞI sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar şi se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a îmbunătăţit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepţia cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depăşesc riscurile. Toţi aceşti pacienţi trebuie îndrumaţi către un medic cardiolog pentru evaluare şi monitorizaţi ulterior.

Dacă pacienţii dezvoltă insuficienţă cardiacă simptomatică în timpul tratamentului cu KANJINTI, aceasta trebuie tratată cu medicamente pentru tratamentul standard al ICC. Majoritatea pacienţilor care au dezvoltat ICC sau disfuncţie cardiacă asimptomatică în studiile clinice pivot, au prezentat o ameliorare după administrarea tratamentului standard pentru ICC, care a constat într-un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) şi un beta-blocant. Majoritatea pacienţilor cu simptome cardiace şi dovezi ale beneficiilor clinice ale tratamentului cu trastuzumab au continuat terapia fără evenimente clinice cardiace suplimentare.

### Cancer mamar metastatic

KANJINTI şi antraciclinele nu trebuie administrate concomitent pentru tratamentul CMM.

Pacienţii cu CMM care au fost trataţi anterior cu antracicline prezintă, de asemenea, risc de disfuncţie cardiacă în cazul tratamentului cu KANJINTI, cu toate că riscul este mai redus decât în cazul utilizării terapiei asociate cu KANJINTI şi antracicline.

### Cancer mamar incipient

În cazul pacienţilor cu CMI, evaluările cardiace, aşa cum au fost realizate iniţial, trebuie repetate la interval de 3 luni în timpul tratamentului şi la interval de 6 luni după întreruperea tratamentului, timp de până la 24 de luni de la ultima administrare a KANJINTI. La pacienţii la care se administrează chimioterapie conţinând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare a KANJINTI, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.

Pacienţii cu antecedente de infarct miocardic (IM), angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II-IV NYHA), FEVS < 55%, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată (hipertensiune arterială controlată prin tratament medical standard optim) şi exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic, au fost excluşi din studiile clinice pivot cu tratamente adjuvante şi neoadjuvante cu trastuzumab desfăşurate la pacienţii cu CMI şi prin urmare, tratamentul nu este recomandat la aceşti pacienţi.

#### Tratament adjuvant

KANJINTI şi antraciclinele nu trebuie administrate concomitent în tratamentul adjuvant.

La pacienţii cu CMI a fost observată o creştere a incidenţei evenimentelor cardiace simptomatice şi asimptomatice la administrarea de trastuzumab după chimioterapia cu antracicline, comparativ cu administrarea unei scheme terapeutice care conţine docetaxel şi carboplatină fără antracicline şi a fost mai marcată atunci când trastuzumab a fost administrat concomitent cu taxani decât atunci când a fost administrat secvențial cu taxani. Indiferent de schema terapeutică utilizată, majoritatea evenimentelor cardiace simptomatice au apărut în primele 18 luni. În unul dintre cele 3 studii clinice pivot efectuate, în care a fost disponibilă o perioadă mediană de urmărire de 5,5 ani (BCIRG006) a fost observată o creştere continuă a frecvenţei cumulate a evenimentelor cardiace simptomatice sau a celor legate de FEVS la pacienţii la care s-a administrat trastuzumab concomitent cu un taxan după tratamentul cu antracicline, de până la 2,37% comparativ cu aproximativ 1% în două braţe comparatoare (antraciclină plus ciclofosfamidă urmate de taxan şi taxan, carboplatină şi trastuzumab).

Factorii de risc pentru un eveniment cardiac, identificaţi în patru studii ample adjuvante, au inclus vârsta înaintată (> 50 ani), valoarea scăzută a FEVS (< 55%) la momentul iniţial, înainte sau după iniţierea tratamentului cu paclitaxel, scăderea valorii FEVS cu 10-15 puncte şi utilizarea anterioară sau concomitentă a medicaţiei antihipertensive. La pacienţii cărora li s-a administrat trastuzumab după finalizarea unei chimioterapii adjuvante, riscul de disfuncţie cardiacă a fost asociat cu o creştere a dozei cumulative de antraciclină administrate înaintea iniţierii tratamentului cu trastuzumab şi a unui indice de masă corporală (IMC) > 25 kg/m2.

#### Tratament neoadjuvant-adjuvant

La pacienţii cu CMI eligibili pentru tratamentul neoadjuvant-adjuvant, KANJINTI trebuie utilizat concomitent cu antracicline doar la pacienţii care nu au mai fost trataţi anterior cu chimioterapie şi în asociere numai cu scheme terapeutice ce conţin doze reduse de antracicline, şi anume doze cumulative maxime de doxorubicină 180 mg/m2 sau de epirubicină 360 mg/m2.

Dacă, în cadrul tratamentului neoadjuvant, pacienţilor li s-a administrat un tratament complet care a constat în administrarea concomitentă a unor doze reduse de antracicline şi KANJINTI, nu trebuie administrată chimioterapie citotoxică adiţională după intervenţia chirurgicală. În alte situaţii, decizia de administrare a unei chimioterapii citotoxice suplimentare se ia pe baza factorilor individuali.

În prezent, experienţa privind administrarea concomitentă a trastuzumab cu scheme terapeutice ce conţin doze reduse de antracicline este limitată la două studii clinice (MO16432 şi BO22227).

În studiul clinic pivot MO16432, trastuzumab a fost administrat concomitent cu chimioterapie neoadjuvantă care a conţinut trei cicluri de doxorubicină (doză cumulativă de 180 mg/m2).

Incidenţa disfuncţiei cardiace simptomatice a fost de 1,7% în braţul de tratament cu trastuzumab.

În studiul clinic pivot BO22227, trastuzumab a fost administrat concomitent cu chimioterapia neoadjuvantă care a inclus patru cicluri de epirubicină (doza cumulativă de 300 mg/m2); după o perioadă de urmărire mediană de peste 70 de luni, incidenţa insuficienţei cardiace/insuficienţei cardiace congestive a fost de 0,3% în braţul de tratament cu trastuzumab administrat intravenos.

La pacienţii cu vârsta peste 65 de ani, experienţa clinică este limitată.

## Reacţii la administrarea perfuziei (RAP) şi hipersensibilitate

Au fost raportate RAP grave la administrarea perfuziei cu trastuzumab care includ dispnee, hipotensiune arterială, wheezing, hipertensiune arterială, bronhospasm, tahiaritmie supraventriculară, reducere a saturaţiei de oxigen, anafilaxie, detresă respiratorie, urticarie şi angioedem (vezi pct. 4.8). Premedicaţia poate fi utilizată pentru a reduce riscul de apariţie a acestor evenimente. Majoritatea acestor evenimente apar în timpul sau într-o perioadă de până la 2,5 ore de la începutul primei perfuzii. Dacă apar astfel de reacţii, perfuzia trebuie întreruptă sau viteza de perfuzare trebuie încetinită şi pacientul trebuie monitorizat până la dispariţia tuturor simptomelor observate (vezi pct. 4.2). Aceste simptome pot fi tratate cu un analgezic/antipiretic cum ar fi meperidina sau paracetamolul, sau cu un antihistaminic cum este difenhidramina. La majoritatea pacienţilor, simptomele dispar şi perfuziile de trastuzumab se pot administra în continuare. Reacţiile adverse grave au răspuns cu succes la terapia de susţinere cu oxigen, beta-agonişti şi corticosteroizi. În cazuri rare, aceste reacţii sunt asociate cu o evoluţie clinică letală. Pacienţii care prezintă dispnee de repaus, determinată de complicaţiile malignităţii avansate sau a comorbidităţilor, pot prezenta un risc mai mare de reacţii la administrarea perfuziei asociate cu evoluţie clinică letală. Prin urmare, aceşti pacienţi nu trebuie trataţi cu KANJINTI (vezi pct. 4.3).

De asemenea, a fost raportată o ameliorare iniţială urmată de deteriorare clinică şi reacţii întârziate cu deteriorare clinică rapidă. Au apărut decese în câteva ore sau în timp de până la o săptămână de la administrarea perfuziei. Pacienţii au experimentat în cazuri foarte rare un debut al simptomelor asociate perfuziei şi al simptomelor pulmonare la mai mult de şase ore de la începerea perfuziei cu trastuzumab. Pacienţii trebuie avertizaţi asupra posibilităţii unui asemenea debut tardiv şi trebuie să fie instruiţi să se adreseze medicului dacă apar aceste simptome.

## Evenimente pulmonare

În perioada ulterioară punerii pe piaţă au fost raportate evenimente pulmonare severe după utilizarea de trastuzumab (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au fost ocazional letale. În plus, au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstiţială, inclusiv infiltrate pulmonare, sindrom de detresă respiratorie acută, pneumonie, pneumonită, revărsat pleural, detrese respiratorii, edem pulmonar acut şi insuficienţă respiratorie. Factorii de risc asociaţi cu apariţia bolii pulmonare interstiţiale includ tratament anterior sau concomitent cu alte medicamente antineoplazice cunoscute ca fiind asociate cu aceasta, precum taxani, gemcitabină, vinorelbină şi radioterapie. Aceste evenimente pot să apară ca parte a reacţiilor adverse legate de perfuzie sau a reacţiilor cu debut tardiv. Pacienţii care prezintă dispnee de repaus determinată de complicaţiile malignităţii avansate sau a comorbidităţilor, pot prezenta un risc mai mare de evenimente pulmonare. Prin urmare, aceşti pacienţi nu trebuie trataţi cu KANJINTI (vezi pct. 4.3). Se recomandă precauţie pentru cazurile de pneumonită, în special la pacienţii trataţi concomitent cu taxani.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacţiunile medicamentoase. Nu au fost observate interacţiuni semnificative clinic între trastuzumab şi medicamentele administrate concomitent în studiile clinice.

### Efectul trastuzumab asupra farmacocineticii altor medicamente antineoplazice

Datele farmacocinetice din studiile clinice BO15935 şi M77004 efectuate la femei cu CMM HER2 pozitiv au sugerat faptul că expunerea la paclitaxel şi la doxorubicină (şi la metaboliţii lor principali, 6-α hidroxil-paclitaxel, POH şi doxorubicinol, DOL) nu s-a modificat în prezenţa trastuzumab (doză de încărcare de 8 mg/kg sau 4 mg/kg administrată intravenos, urmată de 6 mg/kg administrată intravenos la interval de trei săptămâni sau, respectiv, de 2 mg/kg administrată intravenos la interval de 1 săptămână). Cu toate acestea, trastuzumab poate determina creşterea expunerii globale la unul dintre metaboliţii doxorubicinei (7‑deoxi‑13‑dihidro‑doxorubicinonă, D7D). Bioactivitatea D7D şi impactul clinic al creşterii concentraţiei acestui metabolit nu au fost clare.

Datele din studiul JP16003, un studiu clinic cu un singur braţ, în care s-a administrat trastuzumab (4 mg/kg administrată intravenos doză de încărcare şi 2 mg/kg administrată intravenos la interval de 1 săptămână) şi docetaxel (60 mg/m2 i.v. administrat intravenos) la femei japoneze cu CMM HER2 pozitiv, au sugerat că administrarea concomitentă de trastuzumab nu a avut efect asupra farmacocineticii unei singure doze de docetaxel. Studiul clinic JP19959 a fost un substudiu al BO18255 (ToGA), desfăşurat la pacienţi japonezi, bărbaţi şi femei, cu cancer gastric avansat, pentru a studia farmacocinetica capecitabinei şi a cisplatinei atunci când sunt administrate în asociere sau nu cu trastuzumab. Rezultatele acestui substudiu au sugerat că expunerea la metaboliţii bioactivi ai capecitabinei (de exemplu, 5-FU) nu a fost afectată de administrarea concomitentă de cisplatină sau de administrarea concomitentă de cisplatină plus trastuzumab. Cu toate acestea, capecitabina a prezentat concentraţii mai mari şi un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare mai lung atunci când a fost administrată în asociere cu trastuzumab. De asemenea, datele sugerează faptul că farmacocinetica cisplatinei nu a fost afectată de administrarea concomitentă de capecitabină sau de administrarea concomitentă de capecitabină plus trastuzumab.

Datele farmacocinetice din studiul H4613g/GO01305 desfăşurat la pacienţi cu cancer local avansat inoperabil sau metastatic HER2 pozitiv, au sugerat faptul că, trastuzumab nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii carboplatinei.

### Efectul medicamentelor antineoplazice asupra farmacocineticii trastuzumab

Prin compararea concentraţiilor plasmatice de trastuzumab obţinute prin simulare după administrarea trastuzumab în monoterapie (4 mg/kg doză de încărcare administrată intravenos /2 mg/kg administrată intravenosla interval de 1 săptămână) şi a concentraţiilor plasmatice observate la femeile japoneze cu CMM HER2 pozitiv (studiul clinic JP16003), nu a fost identificat niciun efect farmacocinetic al administrării concomitente de docetaxel asupra farmacocineticii trastuzumab.

Compararea rezultatelor farmacocinetice din două studii clinice de fază II (BO15935 şi M77004) şi un studiu clinic de fază III (H0648g) în care pacienţii au fost trataţi concomitent cu trastuzumab şi paclitaxel, şi două studii clinice de fază II în care trastuzumab a fost administrat ca monoterapie (W016229 şi MO16982), desfăşurate la femei cu CMM HER2 pozitiv, indică faptul că valorile individuale şi medii ale concentraţiilor plasmatice minime ale trastuzumab au variat în cadrul studiilor clinice şi între acestea, dar nu a existat un efect clar al administrării concomitente de paclitaxel asupra farmacocineticii trastuzumab. Compararea datelor farmacocinetice din studiul M77004, în care pacientele cu CMM HER2 pozitiv au fost tratate concomitent cu trastuzumab, paclitaxel şi doxorubicină, cu datele farmacocinetice din studiile în care trastuzumab a fost administrat ca monoterapie (studiul H0649g) sau în asociere cu o antraciclină plus ciclofosfamidă sau paclitaxel (studiul H0648g), nu au sugerat niciun efect al doxorubicinei şi a paclitaxelului asupra farmacocineticii trastuzumab.

Datele farmacocinetice din studiul H4613g/GO01305 au sugerat faptul că, farmacocinetica trastuzumab nu a fost influenţată de carboplatină.

Administrarea concomitentă de anastrazol nu a părut să influenţeze farmacocinetica trastuzumab.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

### Femeile aflate în perioada fertilă/contracepţia

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie sfătuite să utilizeze o metodă contraceptivă eficace în timpul tratamentului cu KANJINTI şi timp de 7 luni după ce au încetat tratamentul (vezi pct. 5.2).

### Sarcina

Studii privind reproducerea, efectuate la maimuţe Cynomolgus, utilizându-se doze de trastuzumab forma intravenoasă de până la 25 ori mai mari decât doza de întreţinere săptămânală la om, de 2 mg/kg, nu au evidenţiat afectarea fertilităţii sau efecte dăunătoare asupra fătului. S-a observat că trastuzumab traversează bariera placentară în cursul dezvoltării fetale timpurii (zilele 20-50 de gestaţie) şi tardive (zilele 120-150 de gestaţie). Nu se cunoaşte dacă trastuzumab poate afecta capacitatea de reproducere. Pentru că studiile la animale privind reproducerea, nu sunt întotdeauna predictibile pentru reactivitatea umană, trebuie evitată administrarea de KANJINTI în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor când beneficiul potenţial pentru mamă depăşeşte riscul potenţial pentru făt.

În perioada ulterioară punerii pe piaţă, la gravidele cărora li s-a administrat trastuzumab au fost raportate cazuri de creştere şi/sau afectare a funcţiei renale la făt în asociere cu oligohidramnios, unele dintre acestea fiind asociate cu hipoplazia pulmonară letală a fătului. Femeile care rămân gravide trebuie avertizate asupra posibilităţii de lezare a fătului. Dacă o gravidă este tratată cu KANJINTI sau dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul tratamentului cu KANJINTI sau în decurs de 7 luni după administrarea ultimei doze de KANJINTI, este oportună monitorizarea atentă de către o echipă multidisciplinară.

### Alăptarea

Un studiu desfăşurat la maimuţe Cynomolgus utilizându-se doze de trastuzumab forma intravenoasă de 25 ori mai mari decât doza de întreţinere săptămânală la om, de 2 mg/kg, din ziua 120 pȃnă ȋn ziua 150 de sarcină a demonstrat că trastuzumab este excretat în lapte, după naştere. Expunerea trastuzumab „in utero” şi prezenţa trastuzumab în plasma puilor de maimuţă nou-născuţi nu a fost asociată cu nicio reacţie adversă asupra creşterii sau asupra dezvoltării de la naştere până la vârsta de o lună. Nu se cunoaşte dacă trastuzumab se excretă în laptele uman. Având în vedere că IgG1este secretată în laptele uman şi potenţialul de a dăuna copilului alăptat este necunoscut, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul terapiei cu KANJINTI şi timp de 7 luni după ultima doză.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la fertilitate.

#### **4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Trastuzumab are influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8). În timpul tratamentului cu KANJINTI pot apărea amețeli și somnolență (vezi pct. 4.8). Pacienţii care prezintă simptome legate de administrarea perfuziei (vezi pct. 4.4) trebuie sfătuiţi să nu conducă şi să nu folosească utilaje până la remisia simptomelor.

**4.8 Reacţii adverse**

## Rezumatul profilului de siguranţă

Printre cele mai grave şi/sau frecvente reacţii adverse raportate ca urmare a administrării de trastuzumab (forma farmaceutică intravenoasă şi subcutanată) se numără disfuncţia cardiacă, reacţiile la administrarea perfuziei, hematotoxicitatea (în special neutropenia), infecţiile şi reacţiile adverse pulmonare.

## Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

La acest punct, au fost utilizate următoarele categorii de frecvenţe: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1 000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1 000), foarte rare (< 1/10 000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Reacţiile adverse prezentate în Tabelul 1 sunt cele care au fost raportate în asociere cu administrarea de trastuzumab forma intravenoasă în monoterapie sau în combinaţie cu chimioterapie în studiile clinice pivot şi în perioada ulterioară punerii pe piaţă.

Toţi termenii incluşi au la bază cel mai mare procent observat în studiile clinice pivot. În plus, termenii raportați în perioada ulterioară punerii pe piaţă sunt incluși în Tabelul 1.

**Tabelul 1. Reacţii adverse raportate în cazul tratamentului cu trastuzumab forma intravenoasă administrat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie, în studiile clinice pivot (N = 8 386) şi în perioada ulterioară punerii pe piaţă**

| **Aparate, sisteme şi organe** | **Reacţia adversă**  | **Frecvenţa**  |
| --- | --- | --- |
| Infecţii şi infestări | Infecţie | Foarte frecvente |
|  | Rinofaringită | Foarte frecvente |
|  | Sepsis neutropenic | Frecvente |
|  | Cistită | Frecvente |
|  | Gripă | Frecvente |
|  | Sinuzită | Frecvente |
|  | Infecţie cutanată | Frecvente |
|  | Rinită | Frecvente |
|  | Infecţie la nivelul tractului respirator superior | Frecvente |
|  | Infecţie la nivelul tractului urinar | Frecvente |
|  | Faringită | Frecvente |
| Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi) | Progresie a tumorii maligne | Frecvenţă necunoscută |
| Progresie a tumorii | Frecvenţă necunoscută |
| Tulburări hematologice şi limfatice | Neutropenie febrilă | Foarte frecvente |
| Anemie | Foarte frecvente |
| Neutropenie | Foarte frecvente |
| Scădere a numărului de leucocite/leucopenie | Foarte frecvente |
| Trombocitopenie | Foarte frecvente |
| Hipoprotrombinemie | Frecvenţă necunoscută |
| Trombocitopenie imună | Frecvenţă necunoscută |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Hipersensibilitate | Frecvente |
| +Reacţie anafilactică | Rare |
| +Şoc anafilactic | Rare |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | Scădere ponderală | Foarte frecvente |
| Anorexie | Foarte frecvente |
| Sindrom de liză tumorală | Frecvenţă necunoscută |
| Hiperkaliemie | Frecvenţă necunoscută |
| Tulburări psihice | Insomnie | Foarte frecvente |
|  | Anxietate | Frecvente |
|  | Depresie | Frecvente |
| Tulburări ale sistemului nervos | 1Tremor | Foarte frecvente |
| Ameţeli | Foarte frecvente  |
|  | Cefalee | Foarte frecvente  |
|  | Parestezie | Foarte frecvente |
|  | Disgeuzie | Foarte frecvente |
|  | Neuropatie periferică | Frecvente |
|  | Hipertonie | Frecvente |
|  | Somnolenţă | Frecvente |
| Tulburări oculare | Conjunctivită | Foarte frecvente |
| Creştere a secreţiei lacrimale  | Foarte frecvente |
| Xeroftalmie  | Frecvente |
| Edem papilar | Frecvenţă necunoscută |
| Hemoragie retiniană | Frecvenţă necunoscută |
| Tulburări acustice şi vestibulare | Surditate | Mai puţin frecvente |
| Tulburări cardiace | 1Hipotensiune arterială | Foarte frecvente |
|  | 1Hipertensiune arterială | Foarte frecvente |
|  | 1Bătăi neregulate ale inimii | Foarte frecvente |
|  | 1Flutter cardiac | Foarte frecvente |
|  | Scădere a fracţiei de ejecţie\* | Foarte frecvente |
|  | +Insuficienţă cardiacă (congestivă) | Frecvente |
|  | +1Tahiaritmie supraventriculară | Frecvente |
|  | Cardiomiopatie | Frecvente |
|  | 1Palpitații | Frecvente |
|  | Exudat pericardic | Mai puţin frecvente |
|  | Şoc cardiogen | Frecvenţă necunoscută |
|  | Zgomot de galop prezent | Frecvenţă necunoscută |
| Tulburări vasculare | Bufeuri | Foarte frecvente |
| +1Hipotensiune arterială | Frecvente |
| Vasodilataţie | Frecvente |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | +Dispnee | Foarte frecvente  |
| Tuse | Foarte frecvente |
| Epistaxis | Foarte frecvente |
| Rinoree | Foarte frecvente |
| +Pneumonie | Frecvente |
| Astm bronşic | Frecvente |
| Tulburări pulmonare | Frecvente |
| +Revărsat pleural | Frecvente |
| +1Wheezing | Mai puţin frecvente |
| Pneumonită | Mai puţin frecvente |
| +Fibroză pulmonară | Frecvenţă necunoscută |
| +Detresă respiratorie | Frecvenţă necunoscută |
| +Insuficienţă respiratorie | Frecvenţă necunoscută |
| +Infiltrate pulmonare | Frecvenţă necunoscută |
| +Edem pulmonar acut | Frecvenţă necunoscută |
| +Sindrom de detresă respiratorie acută | Frecvenţă necunoscută |
| +Bronhospasm | Frecvenţă necunoscută |
| +Hipoxie | Frecvenţă necunoscută |
| +Scădere a saturaţiei în oxigen | Frecvenţă necunoscută |
| Edem laringian | Frecvenţă necunoscută |
| Ortopnee | Frecvenţă necunoscută |
| Edem pulmonar | Frecvenţă necunoscută |
| Boală pulmonară interstiţială | Frecvenţă necunoscută |
| Tulburări gastro-intestinale | Diaree | Foarte frecvente |
| Vărsături | Foarte frecvente |
| Greaţă | Foarte frecvente |
| 1Edem al buzelor | Foarte frecvente |
| Durere abdominală | Foarte frecvente  |
| Dispepsie | Foarte frecvente |
| Constipaţie | Foarte frecvente |
| Stomatită | Foarte frecvente |
| Hemoroizi | Frecvente |
| Xerostomie | Frecvente |
| Tulburări hepatobiliare | Afectare hepatocelulară | Frecvente  |
|  | Hepatită | Frecvente |
|  | Sensibilitate hepatică | Frecvente |
|  | Icter | Rare |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Eritem | Foarte frecvente |
| Erupţie cutanată tranzitorie | Foarte frecvente |
| 1Edem facial | Foarte frecvente |
| Alopecie | Foarte frecvente |
| Modificări ale unghiilor | Foarte frecvente |
| Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară | Foarte frecvente |
| Acnee | Frecvente |
| Xerodermie | Frecvente |
| Echimoze | Frecvente |
| Hiperhidroză | Frecvente |
| Erupţie cutanată maculopapulară tranzitorie | Frecvente |
| Prurit | Frecvente |
| Onicoclazie | Frecvente |
| Dermatită | Frecvente |
| Urticarie | Mai puţin frecvente |
| Angioedem | Frecvenţă necunoscută |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Artralgie | Foarte frecvente |
| 1Contractură musculară | Foarte frecvente |
| Mialgie | Foarte frecvente |
| Artrită | Frecvente |
| Dorsalgie | Frecvente |
| Durere osoasă | Frecvente |
| Spasme musculare | Frecvente |
| Durere cervicală | Frecvente |
| Durere la nivelul extremităţilor | Frecvente |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | Tulburări renale | Frecvente |
| Glomerulonefrită membranoasă | Frecvenţă necunoscută |
| Glomerulonefropatie | Frecvenţă necunoscută |
| Insuficienţă renală | Frecvenţă necunoscută |
| Condiţii în legătură cu sarcina, perioada puerperală şi perinatală | Oligohidramnios | Frecvenţă necunoscută |
| Hipoplazie renală | Frecvenţă necunoscută |
| Hipoplazie pulmonară | Frecvenţă necunoscută |
| Tulburări ale aparatului genital şi sânului | Inflamaţie a sânilor/mastită | Frecvente |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Astenie | Foarte frecvente |
| Durere toracică | Foarte frecvente |
| Frisoane | Foarte frecvente |
| Fatigabilitate | Foarte frecvente |
| Simptome asemănătoare gripei | Foarte frecvente |
| Reacţii asociate perfuziei | Foarte frecvente |
| Durere | Foarte frecvente |
| Pirexie | Foarte frecvente |
| Inflamaţie a mucoaselor | Foarte frecvente |
| Edem periferic | Foarte frecvente |
| Stare generală de rău | Frecvente |
| Edem | Frecvente |
| Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate | Contuzii | Frecvente |

+ Denotă reacţiile adverse care au fost raportate în asociere cu o evoluţie letală.

1 Denotă reacţiile adverse care au fost raportate în mare măsură în asociere cu reacţiile asociate administrării perfuziei. Nu sunt disponibile procente specifice.

\* Observate în terapia asociată după antracicline şi în asociere cu taxani.

## Descrierea reacţiilor adverse selectate

### Disfuncţie cardiacă

Insuficienţa cardiacă congestivă (clasa II-IV NYHA) este o reacţie adversă frecventă care a fost observată la administrarea de trastuzumab și a fost asociată cu deces (vezi pct. 4.4). La pacienţii cărora li s-a administrat trastuzumab au fost observate semne şi simptome ale disfuncţiei cardiace precum dispnee, ortopnee, tuse crescândă, edem pulmonar, galop Z3 sau fracţie de ejecţie ventriculară scăzută (vezi pct. 4.4).

În 3 studii clinice pivot în care s-a administrat tratamentul adjuvant cu trastuzumab în asociere cu chimioterapie, incidenţa disfuncţiei cardiace de grad 3/4 (în special insuficienţă cardiacă congestivă simptomatică) a fost similară cu cea observată la pacienţii cărora li s-a administrat chimioterapie ca monoterapie (nu li s-a administrat trastuzumab) şi la pacienţii cărora li s-a administrat trastuzumab secvenţial după un taxan (0,3%-0,4%). Cea mai mare incidenţă a fost la pacienţii la care trastuzumab a fost administrat concomitent cu un taxan (2,0%). În tratamentul neoadjuvant, experienţa privind administrarea concomitentă de trastuzumab cu scheme terapeutice ce conţin doze reduse de antracicline este limitată (vezi pct. 4.4).

Atunci când trastuzumab a fost administrat după finalizarea chimioterapiei adjuvante, insuficienţa cardiacă clasa III-IV NYHA a fost observată la 0,6% dintre pacienţi în braţul cu durata tratamentului de un an, după o perioadă mediană de urmărire de 12 luni. În studiul BO16348, după o perioadă mediană de urmărire de 8 ani, incidenţa ICC severe (clasa III şi IV NYHA) în braţul de tratament cu trastuzumab administrat pe o perioadă de 1 an a fost de 0,8%, iar incidenţa disfuncţiei ventriculului stâng simptomatice şi asimptomatice uşoare a fost de 4,6%.

Reversibilitatea ICC severe (confirmată de cel puţin două valori consecutive ale FEVS ≥ 50% după eveniment) a fost evidentă la 71,4% dintre pacienţii trataţi cu trastuzumab. Reversibilitatea disfuncţiei ventriculului stâng simptomatice şi asimptomatice uşoare a fost observată la 79,5% dintre pacienţi. Aproximativ 17% dintre evenimentele legate de funcţia cardiacă au apărut după terminarea tratamentului cu trastuzumab.

În studiile clinice pivot în care trastuzumab forma intravenoasă a fost administrat pacienţilor cu CMM, incidenţa disfuncţiei cardiace a variat între 9% şi 12% atunci când a fost administrat în asociere cu paclitaxel, comparativ cu 1%-4% atunci când paclitaxel a fost administrat în monoterapie. În cazul monoterapiei, incidenţa a variat între 6%-9%. Cea mai mare incidenţă a disfuncţiei cardiace a fost observată la pacienţii cărora li s-a administrat trastuzumab concomitent cu antracicline/ciclofosfamidă (27%) şi a fost semnificativ mai mare decât în cazul monoterapiei cu antracicline/ciclofosfamidă (7%‑10%). Ulterior, într-un studiu clinic prospectiv care a monitorizat funcţia cardiacă, incidenţa ICC simptomatică a fost de 2,2% la pacienţii cărora li s-a administrat trastuzumab şi docetaxel, comparativ cu 0% la pacienţii cărora li s-a administrat docetaxel în monoterapie. Majoritatea pacienţilor (79%) care au dezvoltat disfuncţie cardiacă în timpul acestor studii clinice, au prezentat o îmbunătăţire a stării lor după ce li s-a administrat tratament standard pentru ICC.

### Reacţii la administrarea perfuziei, reacţii anafilactoide şi hipersensibilitate

Se estimează că aproximativ 40% dintre pacienţii trataţi cu trastuzumab vor prezenta unele forme de reacţii legate de perfuzie. Cu toate acestea, majoritatea reacţiilor legate de perfuzie sunt de intensitate uşoară până la moderată (clasificarea NCI-CTC) şi tind să apară mai devreme în timpul tratamentului, adică în timpul primei, celei de-a doua sau a treia perfuzii şi mai puţin frecvent la perfuziile următoare. Reacţiile includ frisoane, febră, dispnee, hipotensiune arterială, wheezing, bronhospasm, tahicardie, scădere a saturaţiei în oxigen, detresă respiratorie, erupţie cutanată tranzitorie, greaţă, vărsături şi cefalee (vezi pct. 4.4). Frecvenţa reacţiilor la administrarea perfuziei de toate gradele a variat între studii în funcţie de indicaţie, de metodologia de colectare a datelor şi de administrarea trastuzumab fie concomitent cu chimioterapie, fie ca monoterapie.

Reacţiile anafilactice severe care au necesitat o intervenţie suplimentară imediată şi au fost asociate cu deces pot apărea în timpul administrării primei sau celei de-a doua perfuzii cu trastuzumab (vezi pct. 4.4). Reacţiile anafilactoide au fost observate în cazuri izolate.

### Hematotoxicitate

Neutropenia febrilă, leucopenia, anemia, trombocitopenia şi neutropenia au apărut foarte frecvent. Frecvenţa cu care a apărut hipoprotrombinemia nu este cunoscută. Riscul de apariţie a neutropeniei poate fi uşor crescut atunci când trastuzumab este administrat cu docetaxel după tratamentul cu antracicline.

### Evenimente pulmonare

Reacţiile adverse pulmonare severe au apărut în asociere cu utilizarea de trastuzumab şi au fost asociate cu deces. Acestea includ, dar nu sunt limitate la, infiltrate pulmonare, sindrom de detresă respiratorie acută, pneumonie, pneumonită, revărsat pleural, detresă respiratorie, edem pumonar acut şi insuficienţă respiratorie (vezi pct. 4.4).

Detalii privind măsurile de reducere la minimum a riscului, care sunt în concordanţă cu Planul de management al riscului sunt prezentate la punctul “Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare” (vezi pct. 4.4).

## *Imunogenitate*

În studiul în care s-a administrat tratamentul neoadjuvant-adjuvant al CMI (BO22227), după o perioadă de urmărire mediană care a depăşit 70 de luni, 10,1% (30/296) dintre pacienţii trataţi cu forma farmaceutică intravenoasă a trastuzumab au dezvoltat anticorpi împotriva trastuzumab. Anticorpii neutralizanţi anti-trastuzumab au fost depistaţi în probe prelevate după momentul iniţial, la 2 din 30 pacienţi cărora li s-a administrat în braţul de tratament cu trastuzumab.

Relevanţa clinică a acestor anticorpi nu este cunoscută. Prezenţa anticorpilor anti-trastuzumab nu a avut nici un impact asupra farmacocineticii, eficacităţii (determinată prin Răspunsul Complet patologic [RCp], supravieţuirii fără evenimente [SFE]) şi siguranţei, determinate conform incidenţei reacţiilor adverse legate de administrare (RAA) pentru trastuzumab forma intravenoasă.

Nu sunt disponibile date privind imunogenitatea trastuzumab în cancerul gastric.

## Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

### **4.9 Supradozaj**

În studiile clinice la om nu există experienţă privind utilizarea unei doze mai mari decât cea recomandată. În studiile clinice nu s-a administrat trastuzumab în monoterapie la o doză unică mai mare de 10 mg/kg; o doză de menţinere de 10 mg/kg administrată o dată la fiecare 3 săptămâni, urmată de o doză de încărcare de 8 mg/kg a fost studiată într-un studiu clinic la pacienţi cu cancer gastric metastatic. Dozele până la această valoare au fost bine tolerate.

# 5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

## **5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice şi imunomodulatoare, medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali şi conjugate anticorp-medicament, codul ATC: L01FD01

KANJINTI este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab este un anticorp monoclonal IgG1umanizat recombinant, anti receptor al factorului de creştere epidermal uman 2 (HER2). Exprimarea în exces a HER2 este observată în 20-30% din cazurile de cancere mamare primare. Studiile privind procentele prezenţei HER2 pozitiv din cancerul gastric (CG) utilizând o metodă imunohistochimică (IHC) şi hibridizarea florescentă *in situ* (FISH) sau hibridizarea cromogenică *in situ* (CISH), au demonstrat că există o variaţie largă a prezenţei HER2 pozitiv, cuprinsă între 6,8% şi 34,0% pentru IHC şi între 7,1% şi 42,6% pentru FISH. Studiile indică faptul că pacienţii cu cancer mamar ale căror tumori prezintă exprimare în exces a HER2,au o durată mai mică de supravieţuire fără semne de boală decât cei ale căror tumori nu prezintă HER2 în exces. Porţiunea extracelulară a receptorului (ECD, p105) poate fi eliberată în circuitul sanguin şi măsurată în probe sanguine.

## Mecanism de acţiune

Trastuzumab se leagă cu afinitate şi specificitate înaltă de subdomeniul IV, o regiune juxta‑membranară a porţiunii extracelulare a HER2. Legarea trastuzumab de HER2 inhibă semnalizarea HER2 independent de ligand şi previne clivajul proteolitic al domeniului său extracelular, un mecanism de activare a HER2. Ca rezultat, în studiile *in vitro* şi la animale s-a arătat că trastuzumab inhibă proliferarea celulelor tumorale umane cu exprimare în exces a HER2. În plus, trastuzumab este un mediator puternic al citotoxicităţii mediate celular dependentă de anticorpi (ADCC). *In vitro*, acest tip de citotoxicitate mediată de trastuzumab este orientată preferenţial asupra celulelor tumorale cu HER2 în exces, în comparaţie cu celulele tumorale care nu au această caracteristică.

## Detectarea exprimării în exces a HER2 sau a amplificării genei HER2

### Detectarea exprimării în exces a HER2 sau a amplificării genei HER2 în cancerul mamar

KANJINTI trebuie utilizat numai la pacienţii ale căror tumori prezintă exprimare în exces a HER2 sau amplificarea genei HER2, determinate printr-o metodă precisă şi validată. Excesul HER2 trebuie determinat utilizând o metodă imunohistochimică (IHC) la nivelul blocurilor tumorale fixe (vezi pct.4.4). Amplificarea genei HER2 trebuie detectată prin utilizarea hibridizării fluorescente *in situ* (FISH) sau a hibridizării cromogenice *in situ* (CISH) a blocurilor tumorale fixe. Pacienţii sunt eligibili pentru tratamentul cu KANJINTI dacă prezintă o exprimare în exces accentuată a HER2, exprimată printr-un scor IHC 3+ sau rezultat pozitiv la testarea FISH sau CISH.

Pentru asigurarea acurateţii şi a reproductibilităţii rezultatelor, testele trebuie efectuate în laboratoare specializate care pot asigura validarea metodelor de testare.

Sistemul de cuantificare recomandat pentru evaluarea gradului de coloraţie IHC este prezentat în Tabelul 2:

**Tabelul 2. Sistemul de cuantificare recomandat pentru evaluarea gradului de coloraţie IHC în cancerul mamar**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Scor** | **Gradul de coloraţie** | **Evaluarea** **exprimării în exces a****HER2** |
| 0 | Nu se observă colorarea membranei sau aceasta interesează < 10% din celulele tumorale. | Negativă |
| 1+ | La > 10% dintre celulele tumorale este detectată o colorare membranară vagă, abia perceptibilă. Membrana acestor celule este colorată numai parţial. | Negativă |
| 2+ | La > 10% dintre celulele tumorale este detectată o colorare completă a membranei, slabă până la moderată.  | Echivocă |
| 3+ | La > 10% dintre celulele tumorale este detectată o colorare completă a membranei, intensă.  | Pozitivă |

În general, FISH este considerat pozitiv dacă raportul dintre numărul de multiplicări ale genelor HER2 per celulă tumorală şi numărul multiplicărilor cromozomului 17 este mai mare sau egal cu 2, sau dacă există mai mult de 4 multiplicări ale genelor HER2 per celulă tumorală şi nu a fost utilizat controlul cu cromozomul 17.

În general, CISH este considerat pozitiv dacă există mai mult de 5 multiplicări ale genelor HER2 per nucleu la mai mult de 50% din celulele tumorale.

Pentru instrucţiuni complete asupra performanţelor testelor şi interpretare, vă rugăm să verificaţi instrucţiunile testelor validate de tip FISH sau CISH. De asemenea, se aplică recomandările oficiale pentru testarea HER2.

Pentru oricare alte metode care pot fi utilizate pentru evaluarea proteinei HER2 sau a exprimării genei, aceste analize trebuie efectuate doar de laboratoare care pot furniza o performanţă înaltă a metodelor validate. În mod obligatoriu aceste metode trebuie să fie precise şi cu o acurateţe suficient de mare pentru a demonstra exprimarea în exces a HER2 şi trebuie să fie capabile să distingă între un grad moderat (corespunzător cu +2) şi un grad intens (corespunzător cu +3) a exprimării în exces a HER2.

*Detectarea exprimării în exces a HER2 sau a amplificării genei HER2 în cancerul gastric*

Pentru detectarea exprimării în exces sau a amplificării genei HER2 trebuie utilizate numai metode precise şi validate. IHC este recomandată ca primă modalitate de testare şi în cazurile în care status-ul amplificării genei HER2 este, de asemenea, necesar, trebuie aplicată hibridizarea *in situ* prin amplificarea semnalului cu argint (SISH) sau o tehnică FISH. Cu toate acestea, tehnologia SISH este recomandată pentru a permite evaluarea în paralel a histologiei şi morfologiei tumorii. Pentru a asigura validarea procedurilor de testare şi generarea de rezultate precise şi reproductibile, testarea HER2 trebuie realizată într-un laborator prevăzut cu personal instruit. Instrucţiuni complete privind performanţa metodei şi interpretarea rezultatelor trebuie luate din informaţiile din prospectul medicamentului furnizate de metodele de testare a HER2 utilizate.

În studiul clinic ToGA (BO18255), pacienţii ale căror tumori au fost fie IHC3+ sau FISH pozitiv au fost definiţi ca HER2 pozitiv şi astfel incluşi în studiu. Pe baza rezultatelor din studiile clinice, efectele benefice au fost limitate la pacienţii cu valoarea cea mai mare a exprimării în exces a proteinei HER2, definite printr-un scor IHC 3+ sau un scor IHC 2+ şi un rezultat pozitiv la testarea FISH.

Într-un studiu comparativ al metodelor (studiul D008548) a fost observat un grad mare de concordanţă (> 95%) între tehnicile SISH şi FISH utilizate pentru detectarea amplificării genei HER2 la pacienţii cu cancer gastric.

Exprimarea în exces a HER2 trebuie determinată utilizând o metodă imunohistochimică (IHC) a blocurilor tumorale fixe; amplificarea genei HER2 trebuie detectată prin utilizarea hibridizării *in situ* utilizând metoda SISH sau FISH a blocurilor tumorale fixe.

Sistemul de cuantificare recomandat pentru evaluarea gradului de coloraţie IHC este prezentat în Tabelul 3:

**Tabelul 3. Sistemul de cuantificare recomandat pentru evaluarea gradului de coloraţie IHC în cancerul gastric**

| **Scor** | **Specimen chirurgical - gradul de coloraţie** | **Specimen de biopsie – gradul de coloraţie** | **Evaluarea exprimării în exces** **a HER2** |
| --- | --- | --- | --- |
| 0 | Nicio reactivitate sau reactivitate membranoasă la < 10% din celulele tumorale | Nicio reactivitate sau reactivitate membranoasă la niciuna din celulele tumorale | Negativă |
| 1+ | La ≥ 10% dintre celulele tumorale o reactivitate membranoasă slabă/foarte puţin perceptibilă; membrana acestor celule este reactivă numai parţial | Grup de celule tumorale cu o reactivitate membranoasă slabă/foarte puţin perceptibilă indiferent de procentul de celule tumorale colorate | Negativă |
| 2+ | La ≥ 10% dintre celulele tumorale o reactivitate membranoasă bazolaterală sau laterală, slabă până la moderată complet | Grup de celule tumorale cu o reactivitate membranoasă bazolaterală sau laterală, slabă până la moderată complet, indiferent de procentul de celule tumorale colorate | Echivocă |
| 3+ | La ≥ 10% dintre celulele tumorale o reactivitate membranoasă bazolaterală sau laterală, complet intensă. | Grup de celule tumorale cu o reactivitate membranoasă bazolaterală sau laterală, complet intensă, indiferent de procentul de celule tumorale colorate | Pozitivă |

În general, SISH sau FISH este considerată pozitivă dacă raportul dintre numărul de multiplicări a genelor HER2 per celulă tumorală şi numărul multiplicărilor cromozomului 17 este mai mare sau egal cu 2.

## Eficacitate şi siguranţă clinică

### Cancer mamar metastatic

Trastuzumab a fost administrat în studii clinice ca monoterapie (trastuzumab singur) la pacienţii cu CMM, ale căror tumori exprimau HER2 în exces şi la care tratamentul bolii lor metastatice cu una sau mai multe scheme chimioterapice a fost ineficace.

Trastuzumab a fost administrat, de asemenea, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel, la pacienţii care nu au utilizat anterior chimioterapie pentru boala lor metastatică. Pacienţii care au utilizat anterior chimioterapie adjuvantă care conţinea antracicline, au fost trataţi cu paclitaxel (175 mg/m2 în perfuzie cu durata de 3 ore) asociat sau nu cu trastuzumab. Într-un studiu clinic pivot cu docetaxel (100 mg/m2 administrat în perfuzie cu durata de o oră), administrat în asociere sau nu cu trastuzumab, 60% dintre pacienţi au utilizat anterior chimioterapie adjuvantă care conţine antracicline. Pacienţii au fost trataţi cu trastuzumab până la progresia bolii.

Eficacitatea asocierii de trastuzumab cu paclitaxel la pacienţii care nu au utilizat anterior chimioterapie adjuvantă cu antracicline nu a fost studiată. În orice caz, asocierea trastuzumab cu docetaxel a fost eficace, indiferent dacă pacienţii au urmat sau nu tratament anterior adjuvant cu antracicline.

Metoda de evaluare a exprimării în exces a HER2, utilizată pentru a stabili eligibilitatea pacienţilor în studiile clinice pivot pentru tratamentul cu trastuzumab în monoterapie şi trastuzumab plus paclitaxel, s-a bazat pe tehnici de colorare imunohistochimică pentru HER2 pe eşantioane fixate din tumori mamare, utilizând anticorpi monoclonali murinici CB11 şi 4D5. Aceste ţesuturi tumorale au fost fixate cu formol sau fixator Bouin. Evaluarea acestei investigaţii s-a realizat într-un laborator central utilizând o scală de la 0 la 3+. Pacienţii clasificaţi ca nivel de coloraţie 2+ sau 3+ au fost incluşi în studiu, iar cei cu 0 sau 1+ au fost excluşi. Mai mult de 70% dintre pacienţii incluşi au prezentat HER2 de grad 3+. Datele obţinute sugerează că efectele benefice au fost mai mari la pacienţii cu grad mai mare de exprimare în exces a HER2 (3+).

Metoda principală de testare utilizată pentru a determina pozitivitatea HER2 în studiul pivot cu docetaxel, cu sau fără trastuzumab, a fost imunohistochimia. Un număr mic de pacienţi au fost testaţi utilizând hibridizarea fluorescentă *in situ* (FISH). În acest studiu clinic, 87% dintre pacienţii incluşi erau IHC3+ iar 95% dintre pacienţii incluşi erau IHC3+ şi/sau FISH-pozitiv.

#### Schema terapeutică săptămânală în cancer mamar metastatic

Rezultatele privind eficacitatea din studiile cu utilizarea în monoterapie şi în terapie asociată sunt prezentate în Tabelul 4.

**Tabelul 4. Rezultatele privind eficacitatea din studiile cu utilizare în monoterapie şi în terapie asociată**

| **Parametru** | **Monoterapie** | **Terapie asociată** |
| --- | --- | --- |
|  | **Trastuzumab1****N = 172** | **Trastuzumab plus****paclitaxel2****N = 68** | **Paclitaxel2****N = 77** | **Trastuzumab plus****docetaxel3****N = 92** | **Docetaxel3****N = 94** |
| **Rata de răspuns****(IÎ 95%)** | 18%(13 - 25) | 49%(36 - 61) | 17%(9 - 27) | 61%(50 - 71) | 34%(25 - 45) |
| **Durata mediană a răspunsului (luni)** **(IÎ 95%)** | 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) |
| **Durata mediană a TTP (luni) (IÎ 95%)** | 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) |
| **Durata mediană a supravieţuirii** **(luni) (IÎ 95%**) | 16,4(12,3 - ne) | 24,8(18,6 - 33,7) | 17,9(11,2 - 23,8) | 31,2(27,3 - 40,8) | 22,74(19,1 - 30,8) |

TTP = timpul până la progresia bolii;’’ne’’ –indică faptul că nu s-a putut estima sau nu a fost atins încă.

1).Studiul H0649g: subpopulaţia de pacienţi IHC3+

2).Studiul H0648g: subpopulaţia de pacienţi IHC3+

3).Studiul M77001: Set de analiză complet (intenţie de tratament), rezultate la 24 luni

#### Tratament asociat cu trastuzumab şi anastrozol

Trastuzumab în asociere cu anastrozol a fost studiat ca tratament de primă linie la pacientele în perioada de postmenopauză, cu CMM cu receptori HER2 exprimaţi în exces, cu status-ul receptorilor hormonali (adică receptori de oestrogen (ER) şi/sau receptori de progesteron (PR)) pozitiv. Supravieţuirea fără progresie a bolii a fost de două ori mai mare în braţul trastuzumab plus anastrozol comparativ cu braţul cu anastrozol (4,8 luni comparativ cu 2,4 luni). Alţi parametri pentru care s-au observat îmbunătăţiri în cazul tratamentului asociat, sunt: răspunsul general (16,5% comparativ cu 6,7%); rata beneficiului clinic (42,7% comparativ cu 27,9%); timpul până la progresie (4,8 luni comparativ cu 2,4 luni). Nu s-a înregistrat nicio diferenţă între cele două braţe de tratament, privind timpul până la răspuns şi durata răspunsului. Valoarea mediană a supravieţuirii generale a fost extinsă cu 4,6 luni pentru pacienţii din braţul cu tratament asociat. Diferenţa nu a fost semnificativă statistic şi, cu toate acestea, mai mult de jumătate dintre pacientele din braţul cu anastrozol în monoterapie, după progresia bolii, au fost transferate în braţul cu schema terapeutică cu trastuzumab.

#### Schema terapeutică la trei săptămâni în cancer mamar metastatic

Rezultatele privind eficacitatea din studiile cu utilizarea în monoterapie non-comparativă şi în terapie asociată sunt prezentate în Tabelul 5:

**Tabelul 5. Rezultatele privind eficacitatea din studiile cu utilizare în monoterapie non-comparativă şi în terapie asociată**

| **Parametru** | **Monoterapie** | **Terapie asociată** |
| --- | --- | --- |
|  | **Trastuzumab1****N = 105** | **Trastuzumab2****N = 72** | **Trastuzumab plus paclitaxel3****N = 32** | **Trastuzumab plus docetaxel4****N = 110** |
| **Rata de răspuns****(IÎ 95%)** | 24%(15 - 35) | 27%(14 - 43) | 59%(41 - 76) | 73%(63 - 81) |
| **Durata mediană a răspunsului (luni) (limite)** | 10,1(2,8 - 35,6) | 7,9(2,1 - 18,8) | 10,5(1,8 - 21) | 13,4(2,1 - 55,1) |
| **Durata mediană a TTP (luni)** **(IÎ 95%)** | 3,4(2,8 - 4,1) | 7,7(4,2 - 8,3) | 12,2(6,2 - ne) | 13,6(11 - 16) |
| **Durata mediană a supravieţuirii (luni) (IÎ 95%**) | ne | ne | ne | 47,3(32 - ne) |

TTP = timpul până la progresia bolii;’’ne’’ –indică faptul că nu s-a putut estima sau nu a fost atins încă.

1. Studiul clinic WO16229: doza de încărcare de 8 mg/kg, urmată de 6 mg/kg schemă terapeutică la 3 săptămâni

2. Studiul clinic MO16982: doza de încărcare de 6 mg/kg pe săptămână timp de trei săptămâni; urmată de 6 mg/kg schemă terapeutică la 3 săptămâni

3. Studiul clinic BO15935

4. Studiul clinic MO16419

#### Localizări ale progresiei bolii

Frecvenţa progresiei la nivel hepatic a fost semnificativ redusă la pacienţii trataţi cu asocierea de trastuzumab cu paclitaxel, comparativ cu administrarea de paclitaxel în monoterapie (21,8% comparativ cu 45,7%; p = 0,004). Mai mulţi pacienţi trataţi cu trastuzumab şi paclitaxel au prezentat progresia bolii la nivelul sistemului nervos central, comparativ cu cei trataţi numai cu paclitaxel (12,6% comparativ cu 6,5%; p = 0,377).

### Cancer mamar incipient (tratament adjuvant)

Cancerul mamar incipient este definit ca un carcinom mamar primar, invaziv, fără metastaze.

Ca tratament adjuvant, trastuzumab a fost investigat în 4 studii clinice ample, randomizate, multicentrice.

­ Studiul clinic BO16348 a fost realizat cu scopul de a compara tratamentul cu trastuzumab administrat o dată la interval de trei săptămâni, cu durata de unu şi doi ani, cu braţul observaţional, la pacienţii cu CMI HER2 pozitiv, după intervenţie chirurgicală, chimioterapie standard şi radioterapie (dacă a fost cazul). Suplimentar, a fost comparat tratamentul cu trastuzumab cu durata de doi ani, cu tratamentul cu trastuzumab cu durata de un an. Pacienţilor desemnaţi pentru tratamentul cu trastuzumab li s-a administrat o doză iniţială de încărcare de 8 mg/kg, urmată de doze de 6 mg/kg administrate o dată la interval de trei săptămâni, pe o perioadă de unul sau doi ani.

­ Studiile clinice NSABP B-31 şi NCCTG N9831 care cuprind analiza comună au fost efectuate pentru a investiga utilitatea clinică a asocierii tratamentului cu trastuzumab cu paclitaxel după chimioterapia cu AC; în plus studiul clinic NCCTG N9831 a investigat, de asemenea, adăugarea secvenţială de trastuzumab la chimioterapia AC→P la pacienţii cu CMI HER2 pozitiv, după intervenţie chirurgicală.

­ Studiul clinic BCIRG 006 a fost efectuat pentru a investiga asocierea tratamentului cu trastuzumab cu docetaxel fie după chimioterapia cu AC sau în combinaţie cu docetaxel şi carboplatină la pacienţii cu CMI HER2 pozitiv, după intervenţie chirurgicală.

În studiul clinic HERA, cancerul mamar incipient a fost limitat la adenocarcinom mamar primar, invaziv, operabil, cu sau fără afectarea ganglionilor limfatici axilari dacă tumorile au diametrul de cel puţin 1 cm.

În analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 şi NCCTG N9831, CMI a fost limitat la femeile cu cancer mamar operabil cu risc ridicat, definit ca HER2 pozitiv şi cu afectarea ganglionilor limfatici axilari sau HER2 pozitiv şi fără afectarea ganglionilor limfatici axilari cu caracteristici ce presupun un risc crescut (dimensiunea tumorii > 1 cm şi RE negativ sau dimensiunea tumorii > 2 cm, indiferent de status-ul hormonal).

În studiul clinic BCIRG 006, CMI HER2 pozitiv a fost definit ca pacienţi fie cu afectarea ganglionilor limfatici, fie cu risc crescut fără afectarea ganglionilor (pN0), şi cel puţin 1 din următorii factori: dimensiunea tumorii mai mare de 2 cm, receptor oestrogenic şi receptor pentru progesteron negativi, gradul histologic şi/sau nuclear 2-3, sau vârsta < 35 de ani.

Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic BO16348, după o perioadă mediană de urmărire de 12 luni\* şi de 8 ani\*\*, sunt rezumate în Tabelul 6:

**Tabelul 6. Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic BO16348**

|  | **Perioadă mediană de urmărire de 12 luni\*** | **Perioadă mediană de urmărire de 8 ani\*\*** |
| --- | --- | --- |
| **Parametru** | **Braţ****observaţional****N = 1 693** | **Trastuzumab 1 an****N = 1 693** | **Braţ observaţional****N = 1 697\*\*\*** | **Trastuzumab****1 an****N = 1 702\*\*\*** |
| Supravieţuirea fără semne de boală (SFSB)-Nr. pacienţi cu evenimente-Nr. pacienţi fără evenimenteValoarea p comparativ cu braţul observaţionalRiscul relativ (RR) comparativ cu braţul observaţional | 219 (12,9%) 127 (7,5%) 1 474 (87,1%) 1 566 (92,5%)< 0,00010,54 | 570 (33,6%) 471 (27,7%) 1 127 (66,4%) 1 231 (72,3%)< 0,00010,76 |
| Supravieţuirea fără recurenţă-Nr. pacienţi cu evenimente-Nr. pacienţi fără evenimenteValoarea p comparativ cu braţul observaţionalRiscul relativ comparativ cu braţul observaţional | 208 (12,3%) 113 (6,7%)1 485 (87,7%) 1 580 (93,3%)< 0,00010,51 | 506 (29,8%) 399 (23,4%)1 191 (70,2%) 1 303 (76,6%)< 0,00010,73 |
| Supravieţuirea fără semne de boală la distanţă-Nr. pacienţi cu evenimente-Nr. pacienţi fără evenimenteValoarea p comparativ cu braţul observaţionalRiscul relativ comparativ cu braţul observaţional | 184 (10,9%) 99 (5,8%)1 508 (89,1%) 1 594 (94,6%)< 0,00010,50 | 488 (28,8%) 399 (23,4%)1 209 (71,2%) 1 303 (76,6%)< 0,00010,76 |
| Supravieţuirea globală (SG) (decesul)-Nr. pacienţi cu evenimente-Nr. pacienţi fără evenimenteValoarea-p comparativ cu braţul observaţionalRiscul relativ comparativ cu braţul observaţional | 40 (2,4%) 31 (1,8%)1 653 (97,6%) 1 662 (98,2%)0,240,75 | 350 (20,6%) 278 (16,3%)1 347 (79,4%) 1 424 (83,7%)0,00050,76 |

\*Obiectivele co-primare pentru SFSB în cazul tratamentului cu durata de 1 an comparativ cu braţul observaţional, s-au încadrat în limitele statistice predefinite

\*\*Analiza finală (inclusiv trecerea a 52% dintre pacienţii din braţul observaţional în braţul cu trastuzumab) \*\*\*Există o discrepanţă în mărimea totală a lotului din cauza unui număr mic de pacienţi care au fost randomizaţi după închiderea bazei de date, în cazul analizei perioadei mediane de urmărire de 12 luni

Rezultatele privind eficacitatea din analiza intermediară a eficacităţii au depăşit limita statistică prestabilită a protocolului în cazul tratamentului cu trastuzumab cu durata de 1 an, comparativ cu braţul observaţional. După o perioadă mediană de urmărire de 12 luni, RR pentru SFSB a fost de 0,54 (IÎ 95%: 0,44, 0,67), ceea ce înseamnă un beneficiu absolut pentru rata supravieţuirii fără semne de boală la 2 ani, de 7,6% (85,8% comparativ cu 78,2%) în favoarea braţului cu trastuzumab.

O analiză finală efectuată după o perioadă mediană de urmărire de 8 ani, a arătat că tratamentul cu trastuzumab cu durata de 1 an este asociat cu o reducere de 24% a riscului, comparativ cu braţul observaţional (RR = 0,76, IÎ 95%: 0,67, 0,86). Aceasta reprezintă un beneficiu absolut pentru rata supravieţuirii fără semne de boală la 8 ani, de 6,4% în favoarea tratamentului cu trastuzumab cu durata de 1 an.

În această analiză finală, prelungirea tratamentului cu trastuzumab la 2 ani nu a arătat beneficii suplimentare în comparaţie cu tratamentul cu durata de 1 an [RR al SFSB la populaţia cu intenţie de tratament (ITT) la 2 ani comparativ cu 1 an = 0,99 (IÎ 95%: 0,87, 1,13), valoarea p = 0,90 iar RR pentru SG = 0,98 (0,83, 1,15); valoarea p = 0,78]. Incidenţa disfuncţiei cardiace asimptomatice a fost mai mare în braţul de tratament cu durata de 2 ani (8,1% comparativ cu 4,6% în braţul de tratament cu durata de 1 an). Mai mulţi pacienţi au prezentat cel puţin o reacție adversă de grad 3 sau 4 în cazul tratamentului cu durata de 2 ani (20,4%) comparativ cu braţul de tratament cu durata de 1 an (16,3%).

În studiile clinice NSABP B-31 şi NCCTG N9831, trastuzumab a fost administrat în asociere cu paclitaxel, după chimioterapia cu AC.

Doxorubicina şi ciclofosfamida au fost administrate concomitent după cum urmează:

­ doxorubicină administrată intravenos în *bolus*, 60 mg/m2, la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri terapeutice.

­ ciclofosfamidă administrată intravenos, 600 mg/m2 în decurs de 30 minute, la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri terapeutice.

Paclitaxel în asociere cu trastuzumab a fost administrat după cum urmează:

­ paclitaxel administrat intravenos **–** 80 mg/m2 sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la interval de o săptămână, timp de 12 săptămâni.

sau

­ paclitaxel administrat intravenos **–** 175 mg/m2 sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri terapeutice (în ziua 1 a fiecărui ciclu terapeutic).

Rezultatele privind eficacitatea din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 şi NCCTG N9831 la momentul analizei definitive a SFSB\*, sunt prezentate în Tabelul 7. Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 1,8 ani pentru pacienţii din braţul AC→P şi de 2,0 ani pentru pacienţii din braţul AC→PH.

**Tabelul 7. Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 şi NCCTG N9831 la momentul analizei definitive a SFSB\***

| **Parametru** | **AC→P****(n = 1 679)** | **AC→PH****(n = 1 672)** | **Riscul relativ****comparativ cu AC→P****(IÎ 95%)****Valoarea p** |
| --- | --- | --- | --- |
| Supravieţuirea fără semne de boală Nr. pacienţi cu evenimente (%) | 261 (15,5) | 133 (8,0) | 0,48 (0,39, 0,59)p < 0,0001 |
| Recurenţa la distanţă Nr. pacienţi cu evenimente | 193 (11,5) | 96 (5,7) | 0,47 (0,37, 0,60)p < 0,0001 |
| Deces (eveniment SG)Nr. pacienţi cu evenimente (%) | 92 (5,5) | 62 (3,7) | 0,67 (0,48, 0,92)p = 0,014\*\* |

A: doxorubicină; C: ciclofosfamidă; P: paclitaxel; H: trastuzumab

\*La o durată mediană a perioadei de urmărire de 1,8 ani pentru pacienţii din braţul AC→P şi de 2,0 ani pentru pacienţii din braţul AC→PH

\*\*Valoarea p pentru SG nu a trecut peste limita statistică predefinită în cazul comparaţiei AC→PH cu AC→P

Pentru criteriul de evaluare primar al studiului, SFSB, adăugarea trastuzumab la chimioterapia cu paclitaxel a determinat o scădere cu 52% a riscului de recurenţă al bolii. Riscul relativ obiectivat ca beneficiu absolut pentru rata de supravieţuire fără semne de boală la 3 ani, a fost de 11,8% (87,2% comparativ cu 75,4%) în favoarea braţului cu AC→PH (trastuzumab).

La momentul actualizării datelor de siguranţă, după o perioadă mediană de urmărire de 3,5-3,8 ani, o analiză a SFSB reconfirmă amplitudinea beneficiului demonstrată prin analiza definitivă a SFSB. În pofida trecerii pacienţilor din braţul de control în braţul cu trastuzumab, adăugarea trastuzumab la chimioterapia cu paclitaxel a determinat o scădere cu 52% a riscului de recurenţă al bolii. De asemenea, adăugarea trastuzumab la chimioterapia cu paclitaxel a determinat o scădere cu 37% a riscului de deces.

Analiza finală planificată anterior a SG, din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 şi NCCTG N9831, a fost efectuată în momentul în care au avut loc 707 decese (perioada de urmărire mediană de 8,3 ani în grupul AC→PH). Tratamentul cu AC→PH a dus la o îmbunătăţire semnificativă statistic a SG comparativ cu AC→P (RR stratificat = 0,64; IÎ 95% [0,55, 0,74]; valoarea p log-rank < 0,0001). La 8 ani, rata de supravieţuire a fost estimată la 86,9% în braţul cu AC→PH şi de 79,4% în braţul cu AC→P, ceea ce înseamnă un beneficiu absolut de 7,4% (IÎ 95%: 4,9%, 10,0%).

Rezultatele finale ale SG din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 şi NCCTG N9831 sunt prezentate mai jos, în Tabelul 8:

**Tabelul 8. Analiza finală a supravieţuirii generale din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 şi NCCTG N9831**

| **Parametru** | **AC→P****(n = 2 032)** | **AC→PH****(n = 2 031)** | **Valoarea p comparativ cu** **AC→P** | **Riscul relativ comparativ cu** **AC→P****(IÎ 95%)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Deces (eveniment SG):Nr. pacienţi cu evenimente (%) | 418 (20,6%) | 289 (14,2%) | < 0,0001 | 0,64(0,55, 0,74) |

A: doxorubicină; C: ciclofosfamidă; P: paclitaxel; H: trastuzumab

Analiza SFSB a fost efectuată, de asemenea, la finalul analizei SG din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 şi NCCTG N9831. Rezultatele actualizate ale analizei SFSB (RR stratificat = 0,61; IÎ 95% [0,54, 0,69]) au arătat un beneficiu similar în ceea ce priveşte SFSB, în comparaţie cu analiza primară definitivă a SFSB, chiar dacă un procent de 24,8% dintre pacienţii din braţul AC→P au trecut în celălalt braţ pentru a li se administra trastuzumab. La 8 ani, rata supravieţuirii fără semne de boală a fost estimată la 77,2% (IÎ 95%: 75,4, 79,1) în braţul AC→PH, ceea ce înseamnă un beneficiu absolut de 11,8%, comparativ cu braţul AC→P.

În studiul clinic BCIRG 006, trastuzumab a fost administrat fie în asociere cu docetaxel, după chimioterapia cu AC (AC→DH), fie în asociere cu docetaxel şi carboplatină (DCarbH).

Docetaxel a fost administrat după cum urmează:

­ docetaxel administrat intravenos **–** 100 mg/m2 sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 1 oră, la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri terapeutice (ziua 2 a primului ciclu de docetaxel, apoi ziua 1 a fiecărui ciclu următor)

sau

­ docetaxel administrat intravenos **–** 75 mg/m2 sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 1 oră, la interval de 3 săptămâni timp de 6 cicluri terapeutice (ziua 2 a ciclului 1, apoi ziua 1 a fiecărui ciclu următor)

care a fost urmat apoi de:

­ carboplatină – ASC ţintă = 6 mg/ml şi min administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 30-60 minute, repetată la interval de 3 săptămâni pentru un total de 6 cicluri terapeutice

Trastuzumab a fost administrat săptămânal cu chimioterapie şi ulterior la 3 săptămâni un total de 52 de săptămâni.

Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic BCIRG 006 sunt prezentate în Tabelele 9 şi 10. Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 2,9 ani pentru pacienţii din braţul AC→D şi de 3,0 ani pentru fiecare din braţele AC→DH şi DCarbH.

**Tabelul 9. Sumar al analizei eficacităţii în studiul clinic BCIRG 006 AC→D comparativ cu AC→DH**

| **Parametru** | **AC→D****(N = 1 073)** | **AC→DH****(N = 1 074)** | **Riscul relativ****comparativ cu** **AC→D****(IÎ 95%)****Valoarea p** |
| --- | --- | --- | --- |
| Supravieţuirea fără semne de boală Nr. pacienţi cu evenimente | 195 | 134 | 0,61 (0,49, 0,77)p < 0,0001 |
| Recurenţa la distanţă Nr. pacienţi cu evenimente | 144 | 95 | 0,59 (0,46, 0,77)p < 0,0001 |
| Deces (eveniment SG)Nr.pacienţi cu evenimente | 80 | 49 | 0,58 (0,40, 0,83)p = 0.0024 |

AC→D = doxorubicină plus ciclofosfamidă, urmate de docetaxel; AC→DH = doxorubicină plus ciclofosfamidă, urmate de docetaxel plus trastuzumab; IÎ = interval de încredere

**Tabelul 10. Sumar al analizei eficacităţii în studiul clinic BCIRG 006 AC→D comparativ cu DCarbH**

| **Parametru** | **AC→D****(N = 1 073)** | **DCarbH****(N = 1 074)** | **Riscul relativ****comparativ cu AC→D****(IÎ 95%)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Supravieţuirea fără semne de boală Nr. pacienţi cu evenimente | 195 | 145 | 0,67 (0,54, 0,83)p = 0,0003 |
| Recurenţa la distanţă Nr. pacienţi cu evenimente | 144 | 103 | 0,65 (0,50, 0,84)p = 0,0008 |
| Deces (eveniment OS)Nr. pacienţi cu evenimente | 80 | 56 | 0,66 (0,47, 0,93)p = 0,0182 |

AC→D = doxorubicină plus ciclofosfamidă, urmate de docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatină şi trastuzumab; IÎ = interval de încredere

În studiul clinic BCIRG 006, pentru criteriul de evaluare primar al studiului, SFSB, riscul relativ obiectivat ca beneficiu absolut pentru rata de supravieţuire fără semne de boală la 3 ani, a fost de 5,8 puncte procentuale (86,7% comparativ cu 80,9%) în favoarea braţului cu AC→DH (trastuzumab) şi de 4,6 puncte procentuale (85,5% comparativ cu 80,9%) în favoarea braţului cu DCarbH (trastuzumab) comparativ cu AC→D.

În studiul clinic BCIRG 006, 213/1075 pacienţi din braţul DCarbH (TCH), 221/1074 pacienţi din braţul AC→DH (AC→TH) şi 217/1073 pacienţi din braţul AC→D (AC→T) au avut un indice de performanţă fizică Karnofsky ≤ 90 (80 sau 90). În acest subgrup de pacienţi nu a fost observat niciun beneficiu pentru supravieţuirea fără semne de boală (SFSB) (riscul relativ = 1,16, IÎ 95% [0,73, 1,83] pentru DCarbH (TCH) comparativ cu AC→D (AC→T); riscul relativ 0,97, IÎ 95% [0,60, 1,55] pentru AC→DH (AC→TH) comparativ cu AC→D).

În plus, a fost efectuată o analiză exploratorie retrospectivă a seturilor de date din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31/NCCTG N9831\* şi BCIRG 006 care combină evenimentele SFSB şi evenimentele cardiace simptomatice şi care este prezentată sumar în Tabelul 11:

**Tabelul 11. Rezultatele analizei exploratorii post-hoc obţinute din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31/NCCTG N9831\* şi BCIRG006, care combină evenimentele SFSB şi evenimentele cardiace simptomatice**

|  | **AC→PH****(comparativ cu****AC→P)****(NSABP B-31 şi****NCCTG N9831)\*** | **AC→DH****(comparativ cu****AC→D)****(BCIRG 006)** | **DCarbH****(comparativ cu****AC→D)****(BCIRG 006)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Analiza de eficacitate primarăSFSB Riscul relativ(IÎ 95%)Valoarea 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 |
| Analiza de eficacitate a perioadei de urmărire pe termen lung\*\*SFSB Riscul relativ(IÎ 95%)Valoarea 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 |
| Analiza exploratorie post-hoc cu SFSB şi evenimente cardiace simptomaticePerioada de urmărire pe termen lung\*\*Riscul relativ(IÎ 95%) | 0,67(0,60, 0,75) | 0,77(0,66, 0,90) | 0,77(0,66, 0,90) |

A: doxorubicină; C: ciclofosfamidă; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatină; H: trastuzumab; IÎ = interval de încredere

\* La momentul analizei definitive a SFSB. Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 1,8 ani pentru pacienţii din braţul AC→P şi de 2,0 ani pentru pacienţii din braţul AC→PH

\*\* Durata mediană a perioadei de urmărire pe termen lung rezultată din analiza comună a studiilor clinice a fost de 8,3 ani (interval: 0,1 până la 12,1) pentru braţul AC→PH şi de 7,9 ani (interval: 0,0 până la 12,2) pentru braţul AC→P; Durata mediană a perioadei de urmărire pe termen lung pentru studiul clinic BCIRG 006 a fost de 10,3 ani atât pentru pacienţii din braţul AC→D (interval: 0,0 până la 12,6), cât şi pentru cei din braţul DCarbH (interval: 0,0 până la 13,1 ani) şi de 10,4 ani (interval: 0,0 până la 12,7 ani) pentru pacienţii din braţul AC→DH

### Cancer mamar incipient (tratament neoadjuvant-adjuvant)

Până în prezent nu sunt disponibile rezultate care să compare eficacitatea trastuzumab administrat în asociere cu chimioterapie în tratamentul adjuvant cu rezultatele obţinute în tratamentul neoadjuvant/adjuvant.

În tratamentul neoadjuvant-adjuvant, MO16432, un studiu clinic randomizat, multicentric, a fost realizat pentru a investiga eficacitatea clinică a administrării concomitente de trastuzumab cu chimioterapia neoadjuvantă incluzând o antraciclină şi un taxan, urmate de tratamentul adjuvant cu trastuzumab, cu o durată totală a tratamentului de până la 1 an. În studiu au fost incluşi pacienţi cu cancer mamar local avansat (Stadiul III) diagnosticat recent sau CMI inflamator. Pacienţii cu tumori HER2 pozitiv au fost repartizaţi randomizat pentru a li se administra fie chimioterapie neoadjuvantă concomitent cu trastuzumab neoadjuvant-adjuvant, fie numai chimioterapie neoadjuvantă.

În studiul clinic MO16432, trastuzumab (8 mg/kg doză de încărcare, urmată de 6 mg/kg doză de întreţinere la interval de 3 săptămâni) a fost administrat concomitent cu 10 cicluri terapeutice de chimioterapie neoadjuvantă după cum urmează:

­ Doxorubicină 60 mg/m2 şi paclitaxel 150 mg/m2, administrate la interval de 3 săptămâni timp de 3 cicluri terapeutice,

care a fost urmată de

­ Paclitaxel 175 mg/m2 administrat la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri terapeutice,

care a fost urmat de

­ CMF (Ciclofosfamidă, Metotrexat, 5-fluorouracil) în ziua 1 şi ziua 8 la interval de 4 săptămâni timp de 3 cicluri terapeutice

care au fost urmate după intervenţia chirurgicală de

­ cicluri suplimentare de trastuzumab adjuvant (pentru a completa 1 an de tratament)

Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic MO16432 sunt prezentate în Tabelul 12. Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 3,8 ani în braţul cu trastuzumab.

**Tabelul 12. Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic MO16432**

| **Parametru** | **Chimioterapie +****trastuzumab****(n = 115)** | **Numai chimioterapie****(n = 116)** |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Supravieţuire fără semne de boală |  |  | Risc relativ (IÎ 95%) |
| Nr. pacienţi cu evenimente | 46 | 59 | 0,65 (0,44, 0,96)p = 0,0275 |
| Răspuns complet patologic total\* (IÎ 95%) | 40%(31,0, 49,6) | 20,7%(13,7, 29,2) | P = 0,0014 |
| Supravieţuirea generală |  |  | Risc relativ (IÎ 95%) |
| Nr. pacienţi cu evenimente | 22 | 33 | 0,59 (0,35, 1,02)p = 0,0555 |

\*definit ca absenţa oricărei forme de cancer invaziv atât la nivelul sânului cât şi a ganglionilor axilari

A fost estimat un beneficiu absolut de 13 procente în favoarea braţului cu trastuzumab pentru supravieţuirea fără semne de boală la 3 ani (65% comparativ cu 52%).

### Cancer gastric metastatic

Trastuzumab a fost investigat într-un studiu clinic randomizat, deschis, de fază III, ToGA (BO18255) în asociere cu chimioterapie comparativ cu chimioterapia singură.

Chimioterapia a fost administrată după cum urmează:

­ capecitabină **–** 1 000 mg/m2 administrată oral de două ori pe zi, timp de 14 zile, la interval de 3 săptămâni pentru 6 cicluri (seara în ziua 1 până dimineaţa în ziua 15 a fiecărui ciclu terapeutic)

sau

­ 5-fluorouracil administrat intravenos – 800 mg/m2/zi sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, timp de 5 zile, la interval de 3 săptămâni pentru 6 cicluri terapeutice (zilele 1 până la 5 ale fiecărui ciclu)

Fiecare dintre aceste tratamente a fost administrat cu:

­ cisplatină – 80 mg/m2, la interval de 3 săptămâni pentru 6 cicluri, în ziua 1 a fiecărui ciclu terapeutic.

Rezultatele din studiul clinic BO18225 privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 13:

**Tabelul 13. Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic BO18225**

| **Parametru** | **FP****N = 290** | **FP+H****N = 294** | **RR (IÎ 95%)** | **Valoarea p** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Supravieţuirea generală, valoarea mediană în luni | 11,1 | 13,8 | 0,74 (0,60 - 0,91) | 0,0046 |
| Supravieţuirea fără progresia bolii, valoarea mediană în luni | 5,5 | 6,7 | 0,71 (0,59 - 0,85) | 0,0002 |
| Timpul până la progresia bolii, valoarea mediană în luni | 5,6 | 7,1 | 0,70 (0,58 - 0,85) | 0,0003 |
| Rata de răspuns generală, % | 34,5% | 47,3% | 1,70a (1,22, 2,38) | 0,0017 |
| Durata răspunsului, valoarea mediană în luni | 4,8 | 6,9 | 0,54 (0,40 - 0,73) | < 0,0001 |

FP+H: Fluoropirimidină/cisplatină + trastuzumab

FP: Fluoropirimidină/cisplatină

a Risc relativ estimat

Pacienţii care au fost recrutaţi în studiul clinic nu au fost anterior trataţi pentru adenocarcinom HER2 pozitiv, inoperabil, avansat local sau recurent şi/sau metastatic gastric sau a joncţiunii gastroesofagiene, neinfluenţat de tratamentul curativ. Criteriul de evaluare primar a fost supravieţuirea generală care a fost definită ca durata de timp de la data randomizării până la data decesului din orice cauză. La momentul analizei un total de 349 pacienţi randomizaţi au decedat: 182 pacienţi (62,8%) din braţul de control şi 167 pacienţi (56,8%) din braţul de tratament. Majoritatea cazurilor de deces au fost cauzate de evenimentele legate de afecţiunile asociate cancerului.

Analizele post-hoc de subgrup arată că efectele pozitive ale tratamentului sunt limitate la tumorile ţintă cu valori mai mari ale proteinei HER2 (IHC 2+/FISH+ sau IHC 3+). Pentru FP, respectiv FP+H, valoarea mediană a perioadei de supravieţuire generală pentru grupul cu exprimare mare a HER2 a fost de 11,8 luni, comparativ cu 16 luni, RR 0,65 (IÎ 95%: 0,51-0,83) şi valoarea mediană a perioadei de supravieţuire fără progresia bolii a fost de 5,5 luni faţă de 7,6 luni, RR 0,64 (IÎ 95%: 0,51-0,79). Pentru supravieţuirea generală, RR a fost de 0,75 (IÎ 95%: 0,51-1,11) în grupul IHC 2+/FISH+ şi de 0,58 (IÎ 95%: 0,41-0,81) în grupul IHC 3+/FISH+.

Într-o analiză exploratorie de subgrup efectuată în studiul clinic TOGA (BO18255), nu a existat un beneficiu aparent privind supravieţuirea generală la administrarea suplimentară de trastuzumab la pacienţii cu ECOG PS 2 la momentul iniţial [RR 0,96 (IÎ 95%: 0,51-1,79)], la cei cu boală necuantificabilă [RR 1,78 (IÎ 95%: 0,87-3,66)] şi la cei cu boală avansată local [RR 1,20 (IÎ 95%: 0,29-4,97)].

## Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu trastuzumab la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în cancerul mamar şi cancerul gastric (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

### **5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Profilul farmacocinetic al trastuzumab a fost evaluat prin intermediul unui model de farmacocinetică populaţională care a utilizat date cumulate provenite de la 1 582 de pacienţi, inclusiv pacienţi cu CMM, CMI, CGA sau alte tipuri de tumori cu status HER2 pozitiv şi voluntari sănătoşi, înrolaţi în 18 studii de fază I, II şi III, trataţi cu trastuzumab administrat intravenos. Un model bicompartimental cu eliminare paralelă lineară şi non-lineară din compartimentul central a descris profilul concentraţiei plasmatice a trastuzumab în funcţie de timp. Din cauza eliminării non-lineare, clearance-ul total a crescut o dată cu scăderea concentraţiei. Prin urmare, nu poate fi dedusă o valoare constantă a timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a trastuzumab. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare scade o dată cu scăderea concentraţiilor, în cadrul unui anumit interval de doze (vezi Tabelul 16). Pacienţii cu CMM şi CMI au avut valori similare ale parametrilor farmacocinetici (de exemplu clearance-ul (Cl), volumul în compartimentul central (Vc)) şi ale expunerilor la starea de echilibru prezise pe criterii populaţionale (Cmin, Cmax şi ASC). Clearance-ul linear a fost de 0,136 l/zi în cazul CMM, de 0,112 l/zi în cazul CMI şi de 0,176 l/zi pentru CGA. Valorile parametrilor de eliminare non-lineară au fost de 8,81 mg/zi pentru rata maximă de eliminare (Vmax) şi de 8,92 µg/ml pentru constanta Michaelis-Menten (Km) la pacienţii cu CMM, CMI şi CGA. Volumul în compartimentul central a fost de 2,62 l la pacienţii cu CMM şi CMI şi de 3,63 l la pacienţii cu CGA. În modelul final de farmacocinetică populaţională, s-a identificat faptul că, în afară de tipul tumorii primare, greutatea corporală şi valorile serice ale aspartat aminotransferazei şi albuminei sunt covariabile semnificative statistic care influenţează expunerea la trastuzumab. Cu toate acestea, amploarea efectului acestor covariabile asupra expunerii la trastuzumab sugerează că este puţin probabil ca acestea să aibă un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra concentraţiilor de trastuzumab.

Valorile parametrilor de expunere prezise conform farmacocineticii populaţionale (mediana se află între percentilele 5 - 95) şi valorile parametrilor farmacocinetici corespunzătoare concentraţiilor semnificative din punct de vedere clinic (Cmax şi Cmin) la pacienţi cu CMM, CMI şi CGA trataţi cu schemele de tratament aprobate, cu administrare săptămânală şi la fiecare trei săptămâni, sunt prezentate mai jos, în tabelul 14 (Ciclul 1), tabelul 15 (starea de echilibru) şi tabelul 16 (parametrii farmacocinetici).

**Tabelul 14. Valorile parametrilor de expunere prezise conform farmacocineticii populaţionale pentru ciclul 1 de tratament (mediana se află între percentilele 5 - 95) pentru administrarea intravenoasă atrastuzumab la pacienţi cu CMM, CMI şi CGA**

| **Schema de tratament** | **Tipul tumorii primare** | **N** | **Cmin****(µg/ml)** | **Cmax****(µg/ml)** | **ASC0-21 zile (µg.zi/ml)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 8 mg/kg +6 mg/kg la fiecare 3 săptămâni | CMM | 805 | 28,7(2,9 - 46,3) | 182(134 - 280) | 1 376(728 - 1 998) |
| CMI | 390 | 30,9(18,7 - 45,5) | 176(127 - 227) | 1 390(1 039 - 1 895) |
| CGA | 274 | 23,1(6,1 - 50,3) | 132(84,2 - 225) | 1 109(588 - 1 938) |
| 4 mg/kg +2 mg/kgsăptămânal | CMM | 805 | 37,4(8,7 - 58,9) | 76,5(49,4 - 114) | 1 073(597 - 1 584) |
| CMI | 390 | 38,9(25,3 - 58,8) | 76,0(54,7 - 104) | 1 074(783 - 1 502) |

**Tabelul 15. Valorile parametrilor de expunere prezise conform farmacocineticii populaţionale la starea de echilibru (mediana se află între percentilele 5 - 95) pentru administrarea intravenoasă a trastuzumab la pacienţi cu CMM, CMI şi CGA**

| **Schema de administrare** | **Tipul tumorii primare** | **N** | **Cmin,ss****(µg/ml)** | **Cmax,ss****(µg/ml)** | **ASCss, 0-21 zile (µg.zi/ml)** | **Timpul pâna la starea de****echilibru\*\*\*****(săptămâna)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 8 mg/kg +6 mg/kg la 3 fiecare săptămâni | CMM | 805 | 44,2(1,8 – 85,4) | 179(123 - 266) | 1 736(618 - 2 756) | 12 |
| CMI | 390 | 53,8(28,7 – 85,8) | 184(134 - 247) | 1 927(1 332‑2 771) | 15 |
| CGA | 274 | 32,9(6,1 – 88,9) | 131(72,5 - 251) | 1 338(557 - 2 875) | 9 |
| 4 mg/kg +2 mg/kg săptămânal | CMM | 805 | 63,1(11,7 - 107) | 107(54,2 - 164) | 1 710(581 - 2 715) | 12 |
| CMI | 390 | 72,6(46 - 109) | 115(82,6 - 160) | 1 893(1 309 - 2 734) | 14 |

\*Cmin,ss – Cmin la starea de echilibru

\*\*Cmax,ss = Cmax la starea de echilibru

\*\*\* timpul până la 90% din starea de echilibru

**Tabelul 16. Valorile parametrilor de expunere prezise conform farmacocineticii populaţionale la starea de echilibru pentru schemele de tratament cu trastuzumab administrat intravenos la pacienţi cu CMM, CMI şi CGA**

| **Schemă de administrare** | **Tipul tumorii primare** | **N** | **Limitele Cl total între Cmax,ss şi Cmin,ss****(l/zi)** | **Limitele t1/2 între Cmax,ss şi Cmin,ss****(zi)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 8 mg/kg + 6 mg/kg la fiecare trei săptămâni | CMM | 805 | 0,183 - 0,302 | 15,1 - 23,3 |
| CMI | 390 | 0,158 - 0,253 | 17,5 - 26,6 |
| CGA | 274 | 0,189 - 0,337 | 12,6 - 20,6 |
| 4 mg/kg + 2 mg/kg săptămânal | CMM | 805 | 0,213 - 0,259 | 17,2 - 20,4 |
| CMI | 390 | 0,184 - 0,221 | 19,7 - 23,2 |

### Perioada de eliminare a trastuzumab

Perioada de eliminare a trastuzumab a fost evaluată după administrarea intravenoasă săptămânală sau la fiecare trei săptămâni, folosind modelul de farmacocinetică populaţională. Rezultatele acestor simulări indică faptul că cel puţin 95% dintre pacienţi vor atinge concentraţii < 1 μg/ml (aproximativ 3% din valorile Cmin,ss prezise conform criteriilor populaţionale, sau eliminare în proporţie de 97%) la 7 luni.

### HER2 ECD liber circulant

Analizele exploratorii ale covariabilelor au sugerat că pacienţii cu o valoare mai mare a HER2-ECD liber au prezentat un clearance non-linear mai rapid (Km mai mică) (p < 0,001). Nu există nicio corelaţie între antigenul liber şi valorile SGOT/AST; o parte a efectului antigenului liber asupra clearance-ului se poate explica prin valorile SGOT/AST.

Valorile iniţiale ale HER2-ECD liber observate la pacienţi cu CGM au fost comparabile cu cele prezente la pacienţi cu CGM şi CGI, fără a se observa un impact asupra clearance-ului pentru trastuzumab.

#### **5.3 Date preclinice de siguranţă**

În studii cu durată de până la 6 luni, nu s-a evidenţiat toxicitate după administrarea de doză unică sau după administrarea de doze repetate şi nici fenomene toxice asupra funcţiei de reproducere în studiile de teratogenitate, de fertilitate feminină sau de toxicitate în gestaţia avansată/traversarea placentei. Trastuzumab nu este genotoxic. Un studiu referitor la trehaloză, un excipient major din compoziţia medicamentului nu a dovedit niciun fel de toxicitate.

Nu s-au realizat studii de lungă durată la animale pentru stabilirea potenţialului carcinogen al Trastuzumab sau pentru determinarea efectelelor sale asupra fertilităţii masculine.

# 6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

## **6.1 Lista excipienţilor**

Histidină

Clorhidrat de histidină monohidrat

Trehaloză dihidrat

Polisorbat 20

## **6.2 Incompatibilităţi**

Acest medicament nu trebuie amestecat sau diluat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

KANJINTI nu trebuie diluat cu soluţii de glucoză, deoarece acestea pot produce agregarea proteinelor.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacon nedeschis

3 ani.

Reconstituire aseptică și diluare

După reconstituirea aseptică cu apă pentru preparate injectabile, a fost demonstrată stabilitatea chimică şi fizică a soluţiei reconstituite timp de 48 de ore la 2°C - 8°C.

După diluarea aseptică în pungi din clorură de polivinil, polietilenă sau polipropilenă, care conţin soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), stabilitatea chimică și fizică a soluției de KANJINTI a fost demonstrată pentru cel mult 30 de zile la 2°C -8°C şi ulterior pentru 24 de ore la temperaturi ce nu depășesc 30°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluţia reconstituită şi soluţia perfuzabilă de KANJINTI trebuie utilizate imediat. Dacă soluţiile nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea în ceea ce priveşte timpul şi condiţiile de depozitare înainte de folosire revine utilizatorului și acest timp nu trebuie să fie în mod normal mai lung de 24 ore, la 2°C – 8°C, doar dacă reconstituirea și diluarea s-au efectuat în condiții de asepsie controlate și validate.

## **6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela soluţia reconstituită.

A se păstra în ambalajul original protejat de lumină.

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3 şi 6.6.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

KANJINTI 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Flacon cu capacitatea de 20 ml din sticlă transparentă de tip I cu dop din cauciuc butilic laminat cu film de fluoro-rezină și capac de aluminiu de tip flip-flop conţinând trastuzumab 150 mg.

Fiecare cutie contine un flacon.

KANJINTI 420 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Flacon cu capacitatea de 50 ml din sticlă transparentă de tip I cu dop din cauciuc butilic cu film de fluoro-rezină și capac de aluminiu de tip flip-flop conţinând trastuzumab 420 mg.

Fiecare cutie contine un flacon.

### **6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Pentru procedurile de reconstituire și diluare, trebuie utilizată o tehnică de asepsie adecvată. Trebuie avută grijă să se asigure sterilitatea soluțiilor preparate. Având în vedere că medicamentul nu conține niciun conservant antimicrobian sau agenți bacteriostatici, trebuie respectată tehnica de asepsie.

Prepararea, manipularea și depozitarea în condiţii aseptice

La prepararea perfuziei trebuie asigurată manipularea aseptică. Prepararea trebuie:

* să fie realizată în condiții aseptice de către personal instruit în conformitate cu regulile de bună practică, mai ales în ceea ce privește prepararea în condiții aseptice a medicamentelor cu administrare parenterală.
* să fie efectuată într-o hotă cu flux laminar sau într-o incintă de siguranță biologică, luând măsuri de precauție standard pentru manipularea substanţelor intravenoase în condiții de siguranță.
* să fie urmată de depozitarea adecvată a soluției preparate pentru perfuzie intravenoasă pentru a asigura menținerea în condiții aseptice.

În timpul reconstituirii, KANJINTI trebuie manipulat cu atenţie. Dacă la reconstituire sau la agitare se formează o cantitate excesivă de spumă, pot să apară probleme în ceea ce priveşte cantitatea de KANJINTI care se poate extrage din fiecare flacon.

A nu se congela soluţia reconstituită.

*KANJINTI 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă*

Fiecare flacon de KANJINTI de 150 mg se reconstituie cu 7,2 ml de apă pentru preparate injectabile (cutia nu conţine şi solventul). Trebuie evitată utilizarea altor solvenţi de reconstituire.

Se obţin 7,4 ml soluţie pentru o doză de unică utilizare, care conţine trastuzumab aproximativ 21 mg/ml, la un pH de aproximativ 6,1. O depăşire de volum de 4% asigură extragerea din fiecare flacon a dozei de 150 mg trastuzumab precizată pe etichetă.

## *KANJINTI 420 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă*

Fiecare flacon de KANJINTI de 420 mg se reconstituie cu 20 ml de apă pentru preparate injectabile (cutia nu conţine şi solventul). Trebuie evitată utilizarea altor solvenţi de reconstituire.

## Se obţin 21 ml soluţie pentru o doză de unică utilizare, care conţine trastuzumab aproximativ 21 mg/ml, la un pH de aproximativ 6,1. O depăşire de volum de 5% asigură extragerea din fiecare flacon a dozei de 420 mg trastuzumab precizată pe etichetă.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| KANJINTI flacon |  | Volum de apă pentru preparate injectabile |  | Concentraţie finală |
| 150 mg flacon | + | 7,2 ml | = | 21 mg/ml |
| 420 mg flacon | + | 20 ml | = | 21 mg/ml |

## Instrucţiuni pentru reconstituire aseptică

1) Cu ajutorul unei seringi sterile se injectează lent 7,2 ml apă pentru preparate injectabile în flaconul care conţine KANJINTI sub formă de liofilizat, direcţionând jetul către masa de liofilizat.

2) Rotiţi uşor flaconul pentru a favoriza reconstituirea soluţiei. NU AGITAŢI.

Uşoara spumare în timpul reconstituirii nu este neobişnuită. Flaconul trebuie lăsat nemişcat timp de aproximativ 5 minute. KANJINTI reconstituit se prezintă sub forma unei soluţii transparente, incolore până la galben pal, care trebuie să fie complet lipsită de particule vizibile.

Instrucţiuni pentru diluarea aseptică a soluţiei reconstituite

Determinarea volumului de soluţie necesar se face:

* în funcţie de doza de încărcare de 4 mg trastuzumab/kg sau de doza săptămânală de 2 mg trastuzumab/kg:

## **Volum** (ml) = **Greutatea corporală** (kg) × **doza** (**4**mg/kg pentru încărcare sau **2**mg/kg pentru întreţinere)

**21**(mg/ml, concentraţia soluţiei reconstituite)

* în funcţie de doza de încărcare de 8 mg trastuzumab/kg sau de dozele următoare de 6 mg trastuzumab/kg o dată la 3 săptămâni:

## **Volum** (ml) = **Greutatea corporală** (kg) × **doza** (**8**mg/kg pentru încărcare sau **6**mg/kg pentru întreţinere)

**21**(mg/ml, concentraţia soluţiei reconstituite)

Cantitatea necesară de soluţie trebuie extrasă din flacon utilizăndu-se un ac şi o seringă, ambele sterile şi se adaugă într-o pungă de perfuzie, care conţine 250 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Nu se utilizează soluţii care conţin glucoză (vezi pct. 6.2). Punga trebuie întoarsă uşor pentru omogenizarea soluţiei şi pentru a evita spumarea.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie să fie inspectate vizual înainte de utilizare, pentru decelarea oricăror particule sau modificări de culoare.

Nu s-au observat incompatibilităţi între KANJINTI şi pungile din clorură de polivinil, polietilenă sau polipropilenă.

KANJINTI este pentru administrare unică, deoarece medicamentul nu conţine conservanţi antimicrobieni. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

# 7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL‑4817 ZK Breda

Olanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/18/1281/001

EU/1/18/1281/002

# 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 16 mai 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei:

# 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru

Medicamente: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**ANEXA II**

1. **FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologic active

Immunex Rhode Island Corporation

40 Technology Way

West Greenwich

Rhode Island, 02817

Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Olanda

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerinţele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

KANJINTI 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

trastuzumab

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE** |

Un flacon conţine trastuzumab 150 mg.

După reconstituire, 1 ml concentrat conţine trastuzumab 21 mg.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Excipienți: Histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, dihidrat de trehaloză, polisorbat 20.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1 flacon

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire şi diluare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se păstra la frigider. A se păstra în ambalajul original protejat de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL‑4817 ZK Breda,

Olanda

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/18/1281/001

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille.

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE** **ETICHETA DE FLACON** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

KANJINTI 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

trastuzumab

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE** |

Un flacon conţine trastuzumab 150 mg.

După reconstituire, 1 ml concentrat conţine trastuzumab 21 mg.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, dihidrat de trehaloză, polisorbat 20.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

I.V.

Pentru administrare intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se păstra la frigider. A se păstra în ambalajul original protejat de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL‑4817 ZK Breda,

Olanda

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/18/1281/001

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

KANJINTI 420 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

trastuzumab

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE** |

Un flacon conţine trastuzumab 420 mg.

După reconstituire, 1 ml concentrat conţine trastuzumab 21 mg.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Excipienți: Histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, dihidrat de trehaloză, polisorbat 20.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1 flacon

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire şi diluare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se păstra la frigider. A se păstra în ambalajul original protejat de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL‑4817 ZK Breda,

Olanda

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/18/1281/002

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille.

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE****ETICHETA DE FLACON** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

KANJINTI 420 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

trastuzumab

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE** |

Un flacon conţine trastuzumab 420 mg.

După reconstituire, 1 ml concentrat conţine trastuzumab 21 mg.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, dihidrat de trehaloză, polisorbat 20.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Pentru administrare intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se păstra la frigider. A se păstra în ambalajul original protejat de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL‑4817 ZK Breda,

Olanda

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/18/1281/002

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**KANJINTI 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

**KANJINTI 420 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

trastuzumab

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

­ Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

­ Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

­ Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este KANJINTI şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să vi se administreze KANJINTI

3. Cum se administrează KANJINTI

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează KANJINTI

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

## **1. Ce este KANJINTI şi pentru ce se utilizează**

KANJINTI conţine ca substanţă activă trastuzumab, care este un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali se ataşează de proteine specifice sau antigene. Trastuzumab este conceput pentru a se lega selectiv de un antigen numit receptorul factorului de creştere epidermal uman 2 (HER2). HER2 se găseşte în cantităţi mari pe suprafaţa anumitor celule canceroase, stimulând creşterea acestora. Legarea trastuzumab de HER2 opreşte creşterea acestor celule şi le cauzează moartea.

Medicul dumneavoastră poate prescrie KANJINTI pentru tratamentul pacienţilor cu cancer de sân şi gastric atunci când:

• Aveţi cancer de sân incipient, cu niveluri crescute ale unei proteine numite HER2.

• Aveţi cancer de sân cu metastaze (cancer de sân care a diseminat dincolo de tumora iniţială) cu niveluri crescute ale HER2. KANJINTI poate fi prescris în asociere cu medicamentele chimioterapice paclitaxel sau docetaxel ca prim tratament pentru cancerul de sân metastatic sau poate fi prescris singur în condiţiile în care alte tratamente s-au dovedit fără succes. Este utilizat, de asemenea, în asociere cu medicamente numite inhibitori de aromatază, pentru tratamentul pacientelor cu cancer de sân metastatic cu niveluri crescute ale HER2 şi receptori hormonali pozitivi (cancerul care este sensibil la prezenţa hormonilor sexuali feminini).

• Aveţi cancer de stomac metastatic cu niveluri crescute ale HER2, situaţie în care este utilizat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul cancerului, capecitabină sau 5-fluorouracil şi cisplatină.

## **2. Ce trebuie să ştiţi înainte să vi se administreze KANJINTI**

**Nu utilizaţi KANJINTI dacă:**

• sunteţi alergic la trastuzumab, la proteine murinice (de şoarece) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);

• în repaus fiind, aveţi probleme severe de respiraţie din cauza bolii dumneavoastră sau dacă aveţi nevoie de tratament cu oxigen.

**Atenţionări şi precauţii**

Medicul dumneavoastră va supraveghea îndeaproape tratamentul dumneavoastră.

# Verificarea funcţiilor inimii

Tratamentul cu KANJINTI singur sau în asociere cu un taxan vă poate afecta inima, în special dacă aţi utilizat vreodată antracicline (taxanii şi antraciclinele sunt două tipuri de medicamente utilizate pentru tratamentul cancerului). Reacţiile pot fi moderate până la severe şi pot cauza decesul. Prin urmare, funcţiile inimii vă vor fi verificate înainte, în timpul (la interval de trei luni) şi după tratamentul cu KANJINTI (de la doi până la cinci ani). Dacă apar orice semne de insuficienţă cardiacă (pomparea insuficientă a sângelui de către inimă), funcţia inimii vă poate fi controlată mai des (la interval de șase până la opt săptămâni) şi este posibil să fie necesar să vă fie administrat un tratament pentru insuficienţă cardiacă sau să opriţi tratamentul cu KANJINTI.

Discutaţi cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra KANJINTI dacă:

• aţi fost diagnosticat cu insuficienţă cardiacă, boală coronariană ischemică, boală a valvelor inimii (murmur cardiac), tensiune arterială mare, dacă aţi luat sau luaţi orice medicament pentru tensiunea arterială mare.

• vi s-a administrat vreodată sau vi se administrează un medicament numit doxorubicină sau epirubicină (medicamente utilizate pentru tratamentul cancerului). Aceste medicamente (sau orice alte antracicline) pot dăuna muşchiului inimii şi pot creşte riscul apariţiei problemelor de inimă dacă utilizați KANJINTI.

• aveţi senzaţie de lipsă de aer, în special dacă vi se administrează în prezent un taxan. KANJINTI poate cauza dificultăţi de respiraţie, în special la prima administrare. Aceste probleme se pot agrava dacă aveţi deja senzaţie de lipsă de aer. Foarte rar, pacienţii cu dificultăţi de respiraţie severe înainte de începerea tratamentului au decedat în timpul administrării trastuzumab.

• vi s-au administrat vreodată alte tratamente pentru cancer.

Dacă vi se administrează KANJINTI împreună cu orice alt medicament pentru tratamentul cancerului, cum ar fi paclitaxel, docetaxel, un inhibitor de aromatază, capecitabină, 5-fluorouracil sau cisplatină trebuie de asemenea să citiţi şi prospectele acestor medicamente.

**Copii şi adolescenţi**

KANJINTI nu este recomandat persoanelor cu vârsta sub 18 ani.

# KANJINTI împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

Eliminarea KANJINTI din organism poate dura până la 7 luni. Prin urmare, dacă începeţi un tratament cu oricare alt medicament nou în primele 7 luni după întreruperea terapiei cu KANJINTI, trebuie să vă anunţaţi medicul, farmacistul sau asistenta medicală că aţi utilizat KANJINTI.

# Sarcina

• Dacă sunteţi gravidă, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să aveţi un copil, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

• Trebuie să utilizaţi o metodă de contracepţie eficace în decursul tratamentului cu KANJINTI şi timp de cel puţin 7 luni după ce aţi încetat tratamentul cu KANJINTI.

• Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscurile şi beneficiile tratamentului cu KANJINTI în timpul sarcinii. În cazuri rare, la pacientele gravide tratate cu trastuzumab s-a observat o reducere a cantităţii de lichid (amniotic) care înconjoară fătul în dezvoltare în interiorul uterului. Această afecţiune poate fi dăunătoare fătului în uter şi a fost asociată cu dezvoltarea incompletă a plămânilor, determinând moarte fetală.

# Alăptarea

Nu vă alăptaţi copilul în timpul tratamentului cu KANJINTI şi timp de 7 luni după ultima doză, deoarece KANJINTI poate trece în laptele matern.

Adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

# Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

KANJINTI vă poate afecta abilitatea de a conduce maşini sau de a folosi utilaje. Dacă în timpul tratamentului manifestaţi simptome precum amețeli, somnolență, frisoane sau febră, nu trebuie să conduceţi sau să folosiţi utilaje până la dispariţia acestor simptome.

**Sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum se administrează KANJINTI**

Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră va determina cantitatea de HER2 de la nivelul tumorii dumneavoastră. Numai pacienţii care prezintă valori mari ale HER2 vor fi trataţi cu KANJINTI. KANJINTI trebuie să fie administrat numai de către un medic sau o asistentă medicală. Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza şi schema de tratament potrivite pentru dumneavoastră. Doza de KANJINTI depinde de greutatea dumneavoastră corporală.

Este important să verificaţi etichetele medicamentului pentru a vă asigura că se administrează forma farmaceutică corectă, aşa cum a fost prescris. KANJINTI forma intravenoasă nu este destinat administrării subcutanate şi trebuie administrat numai sub formă de perfuzie intravenoasă.

KANJINTI forma intravenoasă se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă („picurare”) direct într-una dintre vene. Prima doză a tratamentului dumneavoastră este administrată în decurs de 90 minute iar în timpul administrării veţi fi urmărit de către un profesionist în domeniul sănătăţii, pentru a depista dacă aveţi vreo reacţie adversă. Dacă doza iniţială este bine tolerată, durata de administrare a următoarelor doze poate fi de 30 minute (vezi pct. 2 sub „Atenţionări şi precauţii”). Numărul de perfuzii care vi se administrează va depinde de modul cum răspundeţi la tratament. Medicul va discuta acest aspect cu dumneavoastră.

În scopul prevenirii erorilor de medicaţie, este important să verificaţi etichetele flaconului pentru a fi siguri că medicamentul care urmează să fie pregătit şi administrat este KANJINTI (trastuzumab) şi nu alte produse care conțin trastuzumab (de exemplu, trastuzumab emtansine sau trastuzumab deruxtecan).

În cancerul de sân incipient, cancerul de sân cu metastaze şi cancerul gastric cu metastaze, KANJINTI se administrează la interval de 3 săptămâni. În cancerul de sân cu metastaze, KANJINTI poate fi administrat, de asemenea, o dată pe săptămână.

# Dacă încetaţi să utilizaţi KANJINTI

Nu încetaţi să utilizaţi acest medicament fără a discuta, în prealabil, cu medicul dumneavoastră. Trebuie luate toate dozele la momentul potrivit, la interval de o săptămână sau de trei săptămâni (în funcţie de schema dumneavoastră de dozaj). Aceasta ajută ca medicamentul să îşi poată face efectul cât mai bine.

Eliminarea KANJINTI din organismul dumneavoastră poate dura până la 7 luni. De aceea, medicul dumneavoastră poate decide să continue verificarea funcţiilor inimii, chiar şi după ce aţi terminat tratamentul.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, KANJINTI poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre aceste reacţii adverse pot fi grave şi pot necesita spitalizare.

În timpul perfuziei cu KANJINTI, pot să apară frisoane, febră şi alte simptome asemănătoare gripei. Acestea sunt foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane). Alte simptome legate de perfuzie sunt: senzaţie de rău (greaţă), vărsături, durere, creşterea tensiunii musculare şi tremurături, dureri de cap, ameţeli, dificultăţi în respiraţie, tensiune arterială mică sau mare, tulburări ale ritmului inimii (palpitaţii, vibraţii ale inimii şi bătăi neregulate ale inimii), umflare a feţei şi a buzelor, erupţie trecătoare pe piele şi senzaţie de oboseală. Unele din aceste simptome pot fi grave şi unii pacienţi au decedat (vezi pct. 2. sub „Atenţionări şi precauţii”).

Aceste reacţii adverse apar în principal la prima administrare sub formă de perfuzie intravenoasă (picurare într-o venă) şi în primele câteva ore după începerea acesteia. Acestea sunt, în general, temporare. În timpul perfuziilor veţi fi ţinut sub observaţie de către personalul medical timp de cel puţin şase ore după începerea primei perfuzii şi timp de două ore după începerea următoarelor perfuzii. Dacă prezentaţi o reacţie adversă, personalul medical va reduce viteza de administrare a perfuziei sau o va opri şi vi se va administra tratamentul necesar pentru contracararea reacţiilor adverse. Perfuzarea poate fi reluată după ameliorarea simptomelor.

Ocazional, simptomele apar mai târziu de şase ore de la începerea perfuziei. Dacă se întâmplă acest lucru, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră. Uneori simptomele se pot ameliora şi se agravează mai târziu.

**Reacții adverse grave**

Alte reacţii adverse pot apărea oricând în timpul tratamentului cu trastuzumab, fără a avea legătură imediată cu perfuzia. **Spuneţi imediat medicului dumneavoastră sau asistentei dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse:**

**•** Pot să apară uneori în timpul tratamentului şi ocazional după terminarea tratamentului, probleme ale inimii şi pot fi grave. Acestea includ slăbire a muşchiului inimii, care poate duce la insuficienţă cardiacă, inflamaţie a învelişului inimii şi tulburări ale ritmului inimii. Acestea pot provoca simptome precum senzaţie de lipsă de aer (inclusiv senzaţie de lipsă de aer în timpul nopţii), tuse, reţinere de lichide (umflare) la nivelul picioarelor sau braţelor, palpitaţii (“zbateri” ale inimii sau bătăi neregulate) (vezi pct. 2 Verificarea funcţiilor inimii).

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza inima în mod regulat în timpul şi după tratament, dar trebuie să-i spuneţi imediat dacă observaţi oricare dintre simptomele de mai sus.

**•** Sindrom de liză tumorală (un grup de complicaţii metabolice care apar după tratamentul cancerului prin creşterea valorii nivelurilor potasiului şi fosfatului din sânge şi scăderii valorii nivelului de calciu din sânge). Simptomele pot include probleme la nivelul rinichilor (slăbiciune, scurtare a respiraţiei, oboseală şi stare de confuzie), probleme la nivelul inimii (vibraţii ale inimii sau modificări ale bătăilor inimii, mai rapide sau mai lente), convulsii, vărsături sau diaree şi senzație de furnicături la nivelul gurii, mâinilor sau picioarelor.

Dacă prezentaţi oricare dintre simptomele de mai sus după ce tratamentul cu KANJINTI s-a terminat, trebuie să mergeţi la medicul dumneavoastră şi să-i spuneţi că aţi fost tratat anterior cu KANJINTI.

**Alte reacţii adverse**

**Reacţii adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

• infecţii

• diaree

• constipaţie

• senzaţie de arsură în capul pieptului (dispepsie)

* oboseală

• slăbiciune

• erupţie trecătoare pe piele

• durere în piept

• durere abdominală

• durere articulară

• număr mic de celule roşii şi celule albe (care ajută în lupta împotriva infecţiilor) din sânge, asociat uneori cu febră

• durere musculară

• conjunctivită

• lăcrimare excesivă

• sângerare din nas

• secreţii nazale abundente

• cădere a părului

• tremurături

• bufeuri

• ameţeli

• modificări ale unghiilor

• scădere în greutate

• pierderea poftei de mâncare

• incapacitatea de a adormi (insomnie)

• tulburări ale gustului

• număr mic de trombocite

• vânătăi

• amorţeală sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini şi picioare, care ocazional se poate extinde la restul membrelor

• roşeaţă, umflare sau leziuni la nivelul gurii şi/sau a gâtului

• durere, umflare, roşeaţă sau furnicături la nivelul mâinilor şi/sau picioarelor

• senzaţie de lipsă de aer

• durere de cap

• tuse

• vărsături

• greaţă

**Reacţii adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

• reacţii alergice

• infecţii în gât

• infecţii ale vezicii urinare şi ale pielii

• inflamaţie a sânilor

• inflamaţie a ficatului

• tulburări la nivelul rinichilor

• tonus sau tensiune musculară crescută (hipertonie)

• durere la nivelul braţelor şi/sau picioarelor

• erupţie trecătoare pe piele însoţită de mâncărime

• somnolenţă

• hemoroizi

* + mâncărime
	+ uscăciune a gurii şi a pielii
	+ ochi uscaţi
	+ transpiraţie
	+ senzaţie de slăbiciune şi de rău general
	+ anxietate
	+ depresie
	+ astm bronşic
	+ infecţie la nivelul plămânilor
	+ tulburări pulmonare
	+ durere de spate
	+ durere la nivelul gâtului
	+ durere osoasă
	+ acnee
	+ crampe la nivelul membrelor inferioare

**Reacţii adverse mai puţin frecvente (**pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

• surditate

• erupţie trecătoare pe piele însoţită de umflături

• respiraţie şuierătoare

• inflamaţie sau cicatrizare la nivelul plămânilor

**Reacţii adverse rare (**pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane):

• icter

• reacţii anafilactice

**Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută (**frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile):

• capacitate de coagulare a sângelui anormală sau afectată

• concentraţii mari de potasiu

• inflamaţie sau sângerare în spatele ochilor

• şoc

• ritm anormal al inimii

• tulburări respiratorii

• insuficienţă respiratorie

• acumulare anormală de lichid în plămâni

• îngustare acută a căilor respiratorii

• valori anormal de scăzute ale oxigenului în sânge

• dificultate la respiraţie când staţi întins

• leziuni la nivelul ficatului

• umflare a feţei, buzelor şi gâtului

• insuficienţă renală

• cantitate anormal de scăzută a lichidului (amniotic) care înconjoară fătul în uter

• afectare a dezvoltării plămânilor copilului în uter

• dezvoltare anormală a rinichilor copilului în uter

O parte din reacţiile adverse pe care le observaţi pot fi determinate de cancerul de bază. Dacă vi se administrează KANJINTI în asociere cu chimioterapie, o parte din acestea pot fi provocate de chimioterapie.

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

# Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează KANJINTI**

KANJINTI va fi depozitat de către cadrele medicale în spital sau în clinică.

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau pe eticheta flaconului, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela soluţia reconstituită. A se păstra în ambalajul original protejat de lumină.

Soluţiile perfuzabile trebuie utilizate imediat după diluare. Dacă soluţiile nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea în ceea ce priveşte timpul şi condiţiile de depozitare înainte de folosire revine utilizatorului și acest timp nu trebuie să fie în mod normal mai lung de 24 ore, la 2°C – 8°C. Nu utilizaţi KANJINTI dacă observaţi orice particule în suspensie sau modificări de culoare înainte de administrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

# Ce conţine KANJINTI

• Substanţa activă este trastuzumab. Fiecare flacon conţine fie:

* trastuzumab 150 mg care trebuie dizolvat în 7,2 ml apă pentru preparate injectabile sau
* trastuzumab 420 mg care trebuie dizolvat în 20 ml apă pentru preparate injectabile
* Soluţia rezultată conţine trastuzumab aproximativ 21 mg/ml.

• Celelalte componente sunt histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, trehaloză dihidrat, polisorbat 20.

# Cum arată KANJINTI şi conţinutul ambalajului

KANJINTI se prezintă sub formă de pulbere pentru concentrat pentru soluţie şi este disponibil într-un flacon din sticlă cu un dop din cauciuc, conţinând fie 150 mg trastuzumab fie 420 mg trastuzumab. Această pulbere este o peletă de culoare albă până la galben pal. Fiecare cutie conţine 1 flacon cu pulbere.

# Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă și fabricantul

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL‑4817 ZK Breda

Olanda

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL-4817 ZK Breda

Olanda

**Fabricantul**

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgia

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**s.a. Amgen n.v.Tél/Tel: +32 (0)2 7752711 | **Lietuva**Amgen Switzerland AG Vilniaus filialasTel: +370 5 219 7474 |
| **България**Амджен България ЕООДТел.: +359 (0)2 424 7440 | **Luxembourg/Luxemburg**s.a. Amgen Belgique/BelgienTél/Tel: +32 (0)2 7752711 |
| **Česká republika**Amgen s.r.o.Tel: +420 221 773 500 | **Magyarország**Amgen Kft.Tel.: +36 1 35 44 700 |
| **Danmark**Amgen, filial af Amgen AB, SverigeTlf: +45 39617500 | **Malta**Amgen S.r.l.Tel: +39 02 6241121 |
| **Deutschland**Amgen GmbHTel.: +49 89 1490960 | **Nederland**Amgen B.V.Tel: +31 (0)76 5732500 |
| **Eesti**Amgen Switzerland AG Vilniaus filialasTel: +372 586 09553 | **Norge**Amgen ABTlf: +47 23308000 |
| **Ελλάδα**Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε. Τηλ.: +30 210 3447000 | **Österreich**Amgen GmbH Tel: +43 (0)1 50 217 |
| **España**Amgen S.A.Tel: +34 93 600 18 60  | **Polska**Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.Tel.: +48 22 581 3000 |
| **France**Amgen S.A.S.Tél: +33 (0)9 69 363 363 | **Portugal**Amgen Biofarmacêutica, Lda.Tel: +351 21 4220606 |
| **Hrvatska**Amgen d.o.o.Tel: +385 (0)1 562 57 20 | **România**Amgen România SRLTel: +4021 527 3000 |
| **Ireland**Amgen Ireland LimitedTel: +353 1 8527400 | **Slovenija**AMGEN zdravila d.o.o.Tel: +386 (0)1 585 1767 |
| **Ísland**Vistor hf.Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**Amgen Slovakia s.r.o.Tel: +421 2 321 114 49 |
| **Italia**Amgen S.r.l.Tel: +39 02 6241121 | **Suomi/Finland**Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i FinlandPuh/Tel: +358 (0)9 54900500 |
| **Kύπρος**C.A. Papaellinas LtdΤηλ.: +357 22741 741 | **Sverige**Amgen AB Tel: +46 (0)8 6951100 |
| **Latvija**Amgen Switzerland AG Rīgas filiāleTel: +371 257 25888 | **United Kingdom (Northern Ireland)**Amgen LimitedTel: +44 (0)1223 420305 |

# Acest prospect a fost revizuit în

**Alte surse de informații**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente.

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Următoarele informaţii sunt destinate numai medicilor şi profesioniştilor din domeniul sănătăţii**

În scopul prevenirii erorilor de administrare a medicamentului, este important să se verifice etichetele flacoanelor pentru a fi sigur că medicamentul ce urmează să fie pregătit şi administrat este KANJINTI (trastuzumab) şi nu alte produse care conțin trastuzumab (de exemplu, trastuzumab emtansine sau trastuzumab deruxtecan).

Păstraţi întotdeauna acest medicament închis în ambalajul original în frigider la temperatura de 2°C - 8°C.

Pentru procedurile de reconstituire și diluare, trebuie utilizată o tehnică de asepsie adecvată. Trebuie avută grijă să se asigure sterilitatea soluțiilor preparate. Având în vedere că medicamentul nu conține niciun conservant antimicrobian sau agenți bacteriostatici, trebuie respectată tehnica de asepsie.

Un flacon de soluţia de KANJINTI reconstituită aseptic cu apă pentru preparate injectabile (cutia nu conţine şi fiola cu solvent) este stabil chimic și fizic timp de 48 ore la 2°C **-** 8°C după reconstituire şi nu trebuie congelată.

După diluarea aseptică în pungi din clorură de polivinil, polietilenă sau polipropilenă, care conţin soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), stabilitatea chimică și fizică a soluției de KANJINTI a fost demonstrată pentru cel mult 30 zile la 2°C - 8°C şi ulterior 24 de ore la temperaturi ce nu depășesc 30°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluţia reconstituită de KANJINTI şi soluţia perfuzabilă de KANJINTI trebuie utilizate imediat. Dacă soluţiile nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea în ceea ce priveşte timpul şi condiţiile de depozitare înainte de folosire revine utilizatorului și acest timp nu trebuie să fie în mod normal mai lung de 24 ore, la 2°C **-** 8°C, doar dacă reconstituirea și diluarea s-au efectuat în condiții de asepsie controlate și validate.

Prepararea, manipularea și depozitarea în condiţii aseptice

La prepararea perfuziei trebuie asigurată manipularea în condiţii aseptice. Prepararea trebuie:

• să fie realizată în condiții aseptice de către personal instruit în conformitate cu regulile de bună practică, mai ales în ceea ce privește prepararea în condiții aseptice a medicamentelor cu administrare parenterală.

• să fie efectuată într-o hotă cu flux laminar sau într-o incintă de siguranță biologică, luând măsuri de precauție standard pentru manipularea substanţelor intravenoase în condiții de siguranță.

• să fie urmată de o depozitare adecvată a soluției preparate pentru perfuzie intravenoasă pentru a asigura menținerea în condiții aseptice.

*KANJINTI 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă*

Fiecare flacon de KANJINTI 150 mg se reconstituie cu 7,2 ml apă pentru preparate injectabile (cutia nu conţine şi fiola de solvent). Trebuie evitată utilizarea altor solvenţi de reconstituire. Se obţin 7,4 ml de soluţie pentru o doză unică, care conţine aproximativ 21 mg/ml trastuzumab. O depăşire de volum de 4% asigură extragerea din fiecare flacon a dozei de 150 mg de KANJINTI precizată pe etichetă.

*KANJINTI 420 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă*

Fiecare flacon de KANJINTI 420 mg se reconstituie cu 20 ml apă pentru preparate injectabile (cutia nu conţine şi fiola de solvent). Trebuie evitată utilizarea altor solvenţi de reconstituire. Se obţin 21 ml de soluţie pentru o doză unică, care conţine aproximativ 21 mg/ml trastuzumab. O depăşire de volum de 5% asigură extragerea din fiecare flacon a dozei de 420 mg de KANJINTI precizată pe etichetă.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| KANJINTI flacon |  | Volumul de apă pentru preparate injectabile  |  | Concentrația finală |
| Flacon de 150 mg  | + | 7,2 ml | = | 21 mg/ml |
| Flacon de 420 mg | + | 20 ml | = | 21 mg/ml |

Instrucţiuni pentru reconstituire aseptică:

În timpul reconstituirii, KANJINTI trebuie manipulat cu atenţie. Dacă la reconstituire sau la agitare se formează o cantitate excesivă de spumă, pot să apară probleme în ceea ce priveşte cantitatea de KANJINTI care se poate extrage din flacon.

1) Cu ajutorul unei seringi sterile, se injectează lent volumul adecvat (specificat mai sus) de apă pentru preparate injectabile în flaconul care conţine KANJINTI sub formă de liofilizat, direcţionând jetul către masa de liofilizat.

2) Rotiţi uşor flaconul pentru a favoriza reconstituirea soluţiei. NU AGITAŢI!

Uşoara spumare în timpul reconstituirii nu este neobişnuită. Flaconul trebuie lăsat nemişcat timp de aproximativ 5 minute. KANJINTI reconstituit constă dintr-o soluţie transparentă, incoloră până la galben pal, care trebuie să fie complet lipsită de particule vizibile.

Instrucţiuni pentru diluarea aseptică a soluției reconstituite

Determinarea volumului de soluţie necesar se face:

• în funcţie de doza de încărcare de 4 mg trastuzumab/kg greutate corporală sau de doza săptămânală de 2 mg trastuzumab/kg greutate corporală:

**Volum** (ml) = **Greutatea corporală** (kg) × **doza** (**4**mg/kg pentru doza de încărcare sau **2**mg/kg pentru doza de întreţinere)

**21** (mg/ml, concentraţia soluţiei reconstituite)

• în funcţie de doza de încărcare de 8 mg trastuzumab/kg greutate corporală sau de dozele următoare de 6 mg trastuzumab/kg greutate corporală o dată la 3 săptămâni:

**Volum** (ml) = **Greutatea corporală** (kg) × **doza** (**8**mg/kg pentru doza de încărcare sau **6**mg/kg pentru doza de întreţinere)

**21** (mg/ml, concentraţia soluţiei reconstituite)

Cantitatea necesară de soluţie trebuie extrasă din flacon utilizȃndu-se un ac şi o seringă, ambele sterile şi adăugată în pungi de perfuzie din clorură de polivinil, polietilenă sau polipropilenă, care conţin 250 ml soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. Nu se utilizează soluţii care conţin glucoză. Punga trebuie întoarsă uşor pentru omogenizarea soluţiei şi pentru a evita spumarea. Înaintea administrării, soluţiile parenterale trebuie să fie examinate vizual, pentru a constata prezenţa de particule și a unor eventuale modificări de culoare.