

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Zercepac 60 mg prášok na infúzny koncentrát
Zercepac 150 mg prášok na infúzny koncentrát
Zercepac 420 mg prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Zercepac 60 mg prášok na infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka obsahuje 60 mg trastuzumabu, čo je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 vytvorená cicavčou (vaječník čínskeho škrečka) kultúrou bunkovej suspenzie a čistí sa afinitnou a iónomeničovou chromatografiou, vrátane špecifických postupov zameraných na inaktiváciu a odstránenie vírusov.

Zercepac 150 mg prášok na infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka obsahuje 150 mg trastuzumabu, čo je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 vytvorená cicavčou (vaječník čínskeho škrečka) kultúrou bunkovej suspenzie a čistí sa afinitnou a iónomeničovou chromatografiou, vrátane špecifických postupov zameraných na inaktiváciu a odstránenie vírusov.

Zercepac 420 mg prášok na infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka obsahuje 420 mg trastuzumabu, čo je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 vytvorená cicavčou (vaječník čínskeho škrečka) kultúrou bunkovej suspenzie a čistí sa afinitnou a iónomeničovou chromatografiou, vrátane špecifických postupov zameraných na inaktiváciu a odstránenie vírusov.

Rekonštituovaný roztok Zercepacu obsahuje 21 mg/ml trastuzumabu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát.

Biely až svetložltý lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

Metastatický karcinóm prsníka

Zercepac sa indikuje na liečbu dospelým pacientom s HER2 pozitívnym metastatickým karcinómom prsníka (MKP):

- ako monoterapia na liečbu tých pacientov, ktorí dostali aspoň dva režimy chemoterapie pre metastatické nádorové ochorenie. Predchádzajúce režimy chemoterapie museli obsahovať aspoň antracyklín a taxán, s výnimkou pacientov, pre ktorých nie sú vhodné tieto lieky. Na liečbu pacientov s pozitívnym testom na hormonálne receptory, u ktorých bola predchádzajúca hormonálna liečba neúspešná, s výnimkou pacientov, pre ktorých nie je vhodná hormonálna liečba.
- v kombinácii s paklitaxelom na liečbu tých pacientov, ktorí nedostávali chemoterapiu pre metastatické nádorové ochorenie a pre ktorých nie je vhodná liečba antracyklínom.
- v kombinácii s docetaxelom na liečbu tých pacientov, ktorí nedostávali chemoterapiu pre metastatické ochorenie.
- v kombinácii s inhibítorom aromatázy na liečbu pacientok po menopauze s MKP s pozitivitou hormonálnych receptorov, ktoré neboli predtým liečené trastuzumabom.

Včasný karcinóm prsníka

Zercepac sa indikuje na liečbu dospelých pacientov s VKP s pozitivitou HER2.

- po operácii, chemoterapii (neoadjuvantnej alebo adjuvantnej) a rádioterapii (ak je aplikovateľná) (pozri časť 5.1).
- po adjuvantnej chemoterapii doxorubicínom a cyklofosfamidom, v kombinácii s paklitaxelom alebo docetaxelom.
- v kombinácii s adjuvantnou chemoterapiou pozostávajúcou z docetaxelu a karboplatiny.
- v kombinácii s neoadjuvantnou chemoterapiou nasledovanou adjuvantnou liečbou Zercepacom pri lokálne pokročilom ochorení (vrátane inflamatórneho) alebo nádoroch s priemerom > 2 cm (pozri časti 4.4 a 5.1).

Zercepac sa má použiť iba u pacientov s metastatickým alebo včasným karcinómom prsníka, ktorých tumory majú nadmernú expresiu receptora HER2 alebo amplifikáciu HER2 génu, stanovené presnou a validovanou skúškou (pozri časti 4.4 a 5.1).

Metastatický karcinóm žalúdka

Zercepac v kombinácii s kapecitabínom alebo 5-fluóruracilom a cisplatinou sa indikuje na liečbu dospelých pacientov s HER2-pozitívnym metastatickým adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofágového spojenia, ktorí nedostávali protinádorovú liečbu na metastatické ochorenie.

Zercepac sa má použiť iba u pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka (MKŽ), ktorých tumory majú nadmernú expresiu receptora HER2, ktorá je definovaná prostredníctvom IHC2+ a potvrdzujúcim SISH alebo FISH+ výsledkom alebo IHC3+ výsledkom. Majú sa používať presné a validované skúšky (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Testovanie HER2 je povinné pred začiatkom liečby (pozri časti 4.4 a 5.1). Liečbu Zercepacom má začať iba lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním cytotoxickej chemoterapie (pozri časť 4.4) a liek má podávať iba zdravotnícky pracovník.

Zercepac na intravenózne podanie nie je určený na subkutánne podanie a môže sa podať len intravenóznou infúziou.

Aby sa predišlo chybám v medikácii, je dôležité skontrolovať označenie na injekčných liekovkách, aby sa zabezpečilo, že liek, ktorý sa pripravuje a podáva je Zercepac (trastuzumab) a nie iný liek obsahujúci trastuzumab (napr. trastuzumab emtanzin alebo trastuzumab deruxtekan).

Dávkovanie

Metastatický karcinóm prsníka

Schéma s dávkou podávanou každé 3 týždne:

Odporúčaná začiatková nasycovacia dávka je 8 mg/kg telesnej hmotnosti. Odporúčaná udržiavacia dávka podávaná v trojtýždňových intervaloch je 6 mg/kg telesnej hmotnosti a začína sa ňou tri týždne po začiatkovej nasycovacej dávke.

Týždenná schéma:

Odporúčaná začiatková nasycovacia dávka Zercepacu je 4 mg/kg telesnej hmotnosti. Odporúčaná týždenná udržiavacia dávka Zercepacu je 2 mg/kg telesnej hmotnosti a začína sa s ňou jeden týždeň po začiatkovej nasycovacej dávke.

Podávanie v kombinácii s paklitaxelom alebo docetaxelom

V pilotných klinických štúdiách (H0648g, M77001) sa paklitaxel alebo docetaxel podával deň po prvej dávke trastuzumabu (dávkovanie je uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) paklitaxelu alebo docetaxelu) a bezprostredne po nasledujúcich dávkach trastuzumabu v prípade, že predchádzajúca dávka trastuzumabu sa dobre tolerovala.

Podávanie v kombinácii s inhibítorom aromatázy

V pilotnej štúdii (BO16216) sa trastuzumab a anastrozol podával od dňa 1. Neboli žiadne obmedzenia vzájomného načasovania podania trastuzumabu a anastrozolu (dávku pozri v SmPC anastrozolu alebo iných inhibítorov aromatázy).

Včasný karcinóm prsníka

Schéma s dávkou podávanou každé 3 týždne a každý týždeň

Pri schéme s dávkou podávanou každé 3 týždne odporúčaná začiatková nasycovacia dávka Zercepacu je 8 mg/kg telesnej hmotnosti. Odporúčaná udržiavacia dávka Zercepacu podávaná v trojtýždňových intervaloch je 6 mg/kg telesnej hmotnosti a začína sa ňou tri týždne po nasycovacej dávke.

Pri schéme s dávkou podávanou každý týždeň (začiatočná nasycovacia dávka 4 mg/kg, po ktorej nasleduje dávka 2 mg/kg každý týždeň) súbežne s paklitaxelom následne po chemoterapii doxorubicínom a cyklofosfamidom.

Pozri časť 5.1 dávkovanie kombinovanej chemoterapie.

Metastatický karcinóm žalúdka

Schéma s dávkou podávanou každé 3 týždne

Odporúčaná začiatková dávka je 8 mg/kg telesnej hmotnosti. Odporúčaná udržiavacia dávka podávaná v trojtýždňových intervaloch je 6 mg/kg telesnej hmotnosti a začína sa ňou tri týždne po začiatkovej dávke.

Karcinóm prsníka a karcinóm žalúdka

Dĺžka liečby

Pacienti s MKP alebo MKŽ sa majú liečiť Zercepacom až do progresie ochorenia. Pacienti s VKP sa majú liečiť Zercepacom 1 rok alebo až do recidívy ochorenia, podľa toho čo nastane skôr; predĺženie liečby pri VKP dlhšie ako jeden rok sa neodporúča (pozri časť 5.1).

Zníženie dávky

Počas klinických štúdií sa dávka Zercepacu neznižovala. Počas reverzibilnej myelosupresie navodenej chemoterapiou môžu pacienti pokračovať v liečbe, ale počas tohto obdobia sa majú starostlivo

sledovať pre komplikácie vyplývajúce z neutropénie. Informácie o znížení dávky alebo prerušení sú uvedené v SmPC paklitaxelu, docetaxelu alebo inhibítora aromatázy.

Ak ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF) poklesne percentuálne o ≥ 10 bodov od vstupnej hodnoty A pod 50 %, liečba sa má zastaviť a približne do 3 týždňov sa má vykonať opakované vyšetrenie LVEF. Ak sa LVEF nezlepší alebo ak došlo k ďalšiemu poklesu alebo ak sa vyvinie symptomatické chronické srdcové zlyhanie (SZ), má sa dôkladne zvážiť ukončenie liečby Zercepacom, ak prínos z liečby pre pacienta neprevýšia jej riziká. Všetci takýto pacienti sa majú odporučiť na vyšetrenie kardiológom a naďalej sledovať.

Vynechanie dávky

Ak pacient vynechal dávku Zercepacu jeden týždeň alebo kratšie, zvyčajná udržiavacia dávka Zercepacu (týždenná schéma: 2 mg/kg; schéma s dávkou podávanou každé tri týždne: 6 mg/kg) má byť podaná čo najskôr. Nemá sa čakať až do nasledujúceho plánovaného cyklu. Ďalšie udržiavacie dávky sa majú podať po 7 dňoch alebo 21 dňoch, v závislosti od týždennej alebo 3 týždennej schémy.

Ak pacient vynechal dávku Zercepacu dlhšie ako jeden týždeň, má byť znova podaná začiatočná nasycovacia dávka Zercepacu počas približne 90 minút (týždenná schéma: 4 mg/kg; schéma s dávkou podávanou každé tri týždne: 8 mg/kg) čím skôr. Ďalšie udržiavacie dávky Zercepacu (týždenná schéma: 2 mg/kg; schéma s dávkou podávanou každé tri týždne: 6 mg/kg) majú byť podané po 7 alebo 21 dňoch, v závislosti od týždennej alebo 3 týždennej schémy.

Osobitné skupiny

U starších ľudí a u jedincov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene sa nevykonali žiadne osobitné farmakokinetické štúdie. Pri analýze farmakokinetiky v jednotlivých populáciách pacientov sa nezistilo, že by vek a porucha funkcie obličiek ovplyvňovali elimináciu trastuzumabu.

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie Zercepacu u pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Zercepac je určený len na intravenózne použitie. Začiatočná dávka sa podáva formou intravenózne infúzie, ktorá trvá 90 minút. Nepodávať formou intravenózne injekcie alebo bolusu. Intravenóznou infúziou Zercepacu má podávať zdravotnícky pracovník pripravený zvládnuť anafylaxiu a má byť k dispozícii pohotovostná súprava. Pacienti sa majú sledovať najmenej šesť hodín po začatí prvej infúzie a dve hodiny po začatí nasledujúcich infúzií na príznaky ako horúčka a triaška alebo iné príznaky súvisiace s infúziou (pozri časti 4.4 a 4.8). Prerušenie alebo spomalenie rýchlosti podávania infúzie môže pomôcť pri kontrole týchto príznakov. Po ústupe ťažkostí sa môže pokračovať v infúzii.

V prípade dobrej znášanlivosti začiatočnej dávky sa môžu podávať udržiavacie dávky formou 30-minútovej infúzie.

Pokyny na rekonštitúciu Zercepacu na intravenózne podanie pred podaním pozri v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na trastuzumab, myšie bielkoviny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná dýchavičnosť v pokoji v dôsledku komplikácií pokročilého nádorového ochorenia alebo pacienti vyžadujúci doplnkovú oxygenoterapiu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Vyšetrenie receptora HER2 sa musí vykonať v špecializovanom laboratóriu, ktoré dokáže zaručiť primeranú validitu testovacích postupov (pozri časť 5.1).

V súčasnosti nie sú dostupné žiadne údaje z klinických štúdií o opakovanej liečbe u pacientov s predchádzajúcou expozíciou Zercepacu v adjuvantnom režime.

Srdcová dysfunkcia

Všeobecné faktory

Pacienti liečení Zercepacom sú vystavení zvýšenému riziku rozvoja kongestívneho srdcového zlyhania (triedy II-IV Newyorkskej srdcovej asociácie [NYHA]) alebo asymptomatickej srdcovej dysfunkcii. Tieto udalosti sa pozorovali u pacientov liečených trastuzumabom samotným alebo v kombinácii s paklitaxelom alebo docetaxelom, predovšetkým po chemoterapii obsahujúcej antracyklín (doxorubicín alebo epirubicín). Môžu mať stredne závažný až závažný priebeh a môžu byť spojené s úmrtím (pozri časť 4.8). Okrem toho sa odporúča opatrnosť pri liečbe pacientov so zvýšeným rizikom srdcového poškodenia napr. hypertenzia, zdokumentovaná choroba koronárnych artérií, kongestívne srdcové zlyhanie, LVEF <55%, vyšší vek.

Všetci kandidáti na liečbu Zercepacom, najmä pacienti, ktorým predtým podávali antracyklíny a cyklofosfamid (AC), sa musia zúčastniť vstupného vyšetrenia srdca, vrátane anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia, elektrokardiogramu (EKG), echokardiogramu a/alebo scintigrafického vyšetrenia (MUGA) alebo vyšetrenia magnetickou rezonanciou. Sledovanie môže pomôcť pri identifikácii pacientov, u ktorých sa vyvinie srdcová dysfunkcia. Vyšetrenie srdca uskutočnené pred začiatkom liečby sa má opakovať každé 3 mesiace počas liečby a každých 6 mesiacov po vysadení liečby až do 24 mesiacov po poslednom podaní Zercepacu. Pred rozhodnutím o liečbe Zercepacom sa má starostlivo zvážiť pomer rizika a prínosu tejto liečby.

Trastuzumab, ako ukazujú všetky dostupné údaje získané z populačných farmakokinetických (FK) analýz (pozri časť 5.2), môže pretrvávajúť v obehu až 7 mesiacov po ukončení podávania Zercepacu. U pacientov, ktorí dostávajú antracyklíny, po ukončení liečby Zercepacom existuje vyššie riziko srdcovej dysfunkcie. Lekári sa majú podľa možnosti snažiť vyhnúť podávaniu antracyklínov najmenej 7 mesiacov po ukončení liečby Zercepacom. Ak sa antracyklíny použijú, má sa u pacientov pozorne sledovať funkcia srdca.

Kardiologické vyšetrenie sa má zvážiť u pacientov, u ktorých existujú obavy z kardiovaskulárneho ochorenia po základnom skríningu. Počas liečby sa má ďalej sledovať funkcia srdca (napr. každých 12 týždňov). Uvedené sledovanie môže pomôcť identifikovať pacientov, u ktorých sa rozvíja porucha funkcie srdca. Pacienti, u ktorých sa rozvíja asymptomatická dysfunkcia srdca, môžu mať úžitok z častejšieho sledovania (napr. každých 6 až 8 týždňov). U asymptomatických pacientov s progresívnym zhoršovaním funkcie ľavej komory musí lekár zvážiť ukončenie liečby Zercepacom, ak liečba nemá žiadny klinický prínos.

Bezpečnosť pokračujúcej alebo znovu začatej liečby Zercepacom u pacientov, ktorí prekonalí srdcovú dysfunkciu nebola prospektívne študovaná. Ak percento ejekčnej frakcie (EF) LVEF poklesne viac ako o 10 bodov od bazálnej hodnoty A pod 50 %, liečba sa má zastaviť a približne do 3 týždňov sa má vykonať opakované hodnotenie LVEF. Ak sa LVEF nezlepší alebo ak sa ešte viac zhorší alebo sa vyvinie symptomatické chronické srdcové zlyhanie (SZ), má sa dôkladne zvážiť ukončenie liečby Zercepacom, ak prínos z liečby pre pacienta neprevýši jej riziká. Všetci takíto pacienti sa majú odporučiť na vyšetrenie u kardiológa a naďalej sledovať.

Ak počas liečby Zercepacom dôjde k symptomatickému srdcovému zlyhávaniu, má sa liečiť štandardnými liekmi na srdcové zlyhanie (SZ).

Väčšina pacientov, u ktorých sa vyvinulo chronické SZ alebo asymptomatická srdcová dysfunkcia v pívotných štúdiách, dosiahla zlepšenie štandardnou liečbou SZ pozostávajúcou z inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE) alebo z blokátora angiotenzínového receptora (ARB) a beta-blokátora. Väčšina pacientov s kardiálnymi príznakmi a preukázateľným klinickým prínosom z liečby Zercepacom naďalej pokračovala v liečbe bez toho, že by sa u nich objavili ďalšie klinicky významné srdcové príhody.

Metastatický karcinóm prsníka

Zercepac a antracyklíny sa nemajú podávať súčasne v kombinácii v prípade MKP.

Pacienti s MKP, ktorí dostávali predtým antracyklíny, sú tiež vystavení riziku kardiálnej dysfunkcie pri liečbe Zercepacom, hoci riziko je nižšie ako pri súčasnom používaní Zercepacu a antracyklínov.

Včasný karcinóm prsníka

U pacientov s VKP sa má vyšetrenie srdca, ktoré sa robilo na začiatku liečby, opakovať každé 3 mesiace počas liečby a každých 6 mesiacov po ukončení liečby až do 24 mesiacov od posledného podania lieku. U pacientov, ktorí dostávajú antracyklínovú chemoterapiu sa odporúča ďalšie sledovanie jedenkrát ročne počas 5-tich rokov od posledného podania lieku alebo dlhšie, ak je pozorovaný kontinuálny pokles LVEF.

U pacientov s anamnézou infarktu myokardu (IM), angínou pectoris vyžadujúcou liečbu, s existujúcim kongestívnym srdcovým zlyhaním (triedy II-IV NYHA) alebo týmto ochorením v anamnéze, LVEF < 55%, inou kardiomyopatiou, srdcovou arytmiou vyžadujúcou liečbu, klinicky významným ochorením srdcových chlopní, slabo kontrolovanou hypertenziou (hypertenzia kontrolovaná štandardnou liečbou) a hemodynamicky významným perikardiálnym výpotkom boli vylúčení z adjuvantných a neoadjuvantných pilotných štúdií VKP s trastuzumabom, a preto nie je možné u týchto pacientov odporúčať liečbu.

Adjuvantná liečba

Zercepac a antracyklíny sa nemajú podávať súčasne v kombinácii v prípade adjuvantnej liečby.

U pacientov s VKP bol pozorovaný zvýšený výskyt symptomatických a asymptomatických srdcových udalostí keď sa trastuzumab podával po chemoterapii, ktorá obsahovala antracyklíny v porovnaní s podaním v režime docetaxel a karboplatina bez antracyklínov a bol výraznejší, keď sa trastuzumab podával súbežne s taxánmi, než keď sa podával sekvenčne. Bez ohľadu na použitý režim, väčšina symptomatických srdcových udalostí sa vyskytla počas prvých 18 mesiacov. V jednej z 3 pívotných klinických štúdií, v ktorej bol medián sledovania 5,5 rokov (BCIRG006), bol pozorovaný kontinuálny nárast kumulatívnej miery výskytu symptomatických srdcových alebo LVEF udalostí u pacientov, ktorým bol trastuzumab podávaný súbežne s taxánmi po liečbe antracyklínmi až 2,37 % v porovnaní s približne 1 % v dvoch porovnávacích skupinách (antracyklíny plus cyklofosfamid nasledované taxánmi a taxány, karboplatina a trastuzumab).

Rizikové faktory pre srdcové príhody identifikované v štyroch veľkých adjuvantných štúdiách zahŕňali vyšší vek (> 50 rokov), nízku východiskovú hodnotu LVEF (<55%), pred začiatkom liečby paklitaxelom alebo po jej začatí, zníženie LVEF o 10-15 bodov a predchádzajúce alebo súbežné používanie antihypertenzív. U pacientov liečených trastuzumabom po skončení adjuvantnej chemoterapie bolo riziko srdcovej dysfunkcie spojené s vyššou kumulatívnou dávkou antracyklínu podanou pred začatím liečby trastuzumabom a indexom telesnej hmotnosti (BMI) >25 kg/m².

Neoadjuvantná-adjuvantná liečba

U pacientov s VKP vhodných pre neoadjuvantnú-adjuvantnú liečbu sa Zercepac môže používať súčasne s antracyklínmi len u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie a len s nízko dávkovými

antracyklínovými režimami napr. maximálne kumulatívne dávky doxorubicínu 180 mg/m² alebo epirubicínu 360 mg/m².

Ak boli pacienti liečení súčasne kompletným režimom s nízko dávkovanými antracyklínmi a Zercepacom v neoadjuvantnej liečbe, po operácii sa nemá podávať žiadna ďalšia cytotoxická chemoterapia. V ostatných prípadoch sa rozhodnutie o potrebe ďalšej cytotoxickej chemoterapie stanovuje na základe individuálnych faktorov.

Skúsenosti so súčasným podávaním trastuzumabu s nízkymi dávkami antracyklínov sú v súčasnosti limitované na 2 klinické skúšania (MO16432 a BO22227).

V pilotnom klinickom skúšaní MO16432 sa trastuzumab podával súčasne s neoadjuvantnou chemoterapiou, obsahujúcou tri cykly doxorubicínu (kumulatívna dávka 180 mg/m²).

Incidencia symptomatickej srdcovej dysfunkcie bola v skupinách s trastuzumabom 1,7%

V pilotnom klinickom skúšaní BO22227 bol trastuzumab podávaný súbežne s neoadjuvantnou chemoterapiou, ktorá zahŕňala 4 cykly epirubicínu (kumulatívna dávka 300 mg/m²); bola incidencia kongestívneho srdcového zlyhávania s mediánom následného sledovania (follow-up) viac ako 70 mesiacov v skupine s trastuzumabom podávaným intravenózne 0,3 % .

Klinické skúsenosti u pacientov starších ako 65 rokov sú obmedzené.

Reakcie súvisiace s infúziou (IRR) a precitlivenosť

Hlásené boli závažné IRR na infúziu trastuzumabu zahŕňajúce dýchavičnosť, hypotenziu, sipot, hypertenziu, bronchospazmus, supraventrikulárnu tachyarytmiu, nižšiu saturáciu krvi kyslíkom, anafylaxiu, respiračnú tieseň, urtikáriu a angioedém (pozri časť 4.8). Na zníženie rizika výskytu reakcií súvisiacich s podaním sa môže použiť premedikácia. Väčšina z uvedených nežiaducich účinkov sa objavuje počas prvej infúzie alebo do 2,5 hodiny od začiatku prvej infúzie. Ak dôjde k takejto infúznej reakcii, infúzia trastuzumabu sa má ukončiť a pacienta je potrebné sledovať až do vymiznutia sledovaných príznakov (pozri časť 4.2). Tieto príznaky môžu byť liečené analgetikami/antipyretikami napr. meperidín alebo paracetamol alebo antihistaminikami napr. difenhydramín. U väčšiny pacientov príznaky ustúpili a následne im boli podané ďalšie infúzie trastuzumabu. Závažné reakcie sa úspešne zvládli pomocou podpornej liečby kyslíkom, beta-agonistami a kortikosteroidmi. V zriedkavých prípadoch mali tieto reakcie fatálny koniec. U pacientov s dýchavičnosťou v pokoji v dôsledku komplikácií pokročilého nádorového ochorenia a pridružených ochorení existuje zvýšené riziko fatálnej infúznej reakcie. Z toho dôvodu nesmú byť títo pacienti liečení Zercepacom (pozri časť 4.3).

Taktiež sa opísali prípady úvodného zlepšenia, po ktorom nasledovalo zhoršovanie klinického stavu, pričom sa tiež zaznamenali oneskorené reakcie s rýchlym zhoršovaním klinického stavu. K úmrtiam pacientov došlo v priebehu niekoľkých hodín až jedného týždňa po začatí podávania infúzie. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa u pacientov objavili symptómy z podania infúzie a pľúcne symptómy viac ako šesť hodín po začiatku infúzie trastuzumabu. Pacienti sa majú upozorniť na možnosť vzniku neskorších ťažkostí a na nutnosť vyhľadať lekára v prípade spozorovania uvedených príznakov.

Pľúcne príhody

V rámci postmarketingového sledovania sa zaznamenali prípady ťažkých pľúcnych príhod v súvislosti s používaním trastuzumabu (pozri časť 4.8). Príležitostne boli tieto príhody fatálne. Okrem toho sa zaznamenali prípady intersticiálnej choroby pľúc, vrátane pľúcnych infiltrátov, akútneho syndrómu respiračnej tiesne, pneumónie, pneumonitídy, pleurálnych výpotkov, respiračnej tiesne, akútneho edému pľúc a respiračnej insuficiencie. Rizikové faktory spájané s intersticiálnou chorobou pľúc zahŕňajú predchádzajúcu alebo konkomitantnú liečbu s inými antineoplastickými terapiami ako taxány, gemcitabín, vinorelbín a radiačná liečba. Tieto príhody môžu byť súčasťou infúznej reakcie alebo sa môžu objaviť neskôr. U pacientov s dýchavičnosťou v pokoji v dôsledku komplikácií

pokročilého nádorového ochorenia a pridružených ochorení existuje zvýšené riziko pľúcnych príhod. Preto sa nemajú títo pacienti liečiť Zercepacom (pozri časť 4.3). Obozretnosť je potrebná pri pneumonitíde, zvlášť u pacientov, ktorí sa liečia súbežne s taxánmi.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne oficiálne interakčné štúdie. V klinických skúšaníach neboli pozorované klinicky významné interakcie medzi Zercepacom a súčasne užívanými liekmi

Vplyv trastuzumabu na farmakokinetiku iných antineoplastických látok

Farmakokinetické údaje zo štúdií BO15935 a M77004 u žien s HER2-pozitívnym MKP naznačili, že expozícia paklitaxelu a doxorubicínu (a ich hlavným metabolitom 6- α hydroxyl-paklitaxelu, POH, a doxorubicinolu, DOL) nebola zmenená za prítomnosti trastuzumabu (pri nasycovacej dávke 8 mg/kg s udržiavacou dávkou 6 mg/kg každé 3 týždne i.v. alebo pri nasycovacej dávke 4 mg/kg i.v. s udržiavacou dávkou 2 mg/kg i.v. raz týždenne).

Trastuzumab však môže zvýšiť celkovú expozíciu jedného metabolitu doxorubicínu (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinónu, D7D). Biologická aktivita D7D a klinický vplyv zvýšenia tohto metabolitu neboli známe.

Údaje zo štúdie JP16003 s jednou skupinou s trastuzumabom (4 mg/kg i.v. nasycovacia dávka a 2 mg/kg i.v. raz týždenne) a docetaxelom (60 mg/m² i.v.) u japonských žien s HER2-pozitívnym MKP naznačili, že súbežné podávanie trastuzumabu nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku docetaxelu po jednorazovej dávke. Štúdia JP19959 bola podštúdiom štúdie BO18255 (ToGA) u mužských a ženských japonských pacientov s pokročilým karcinómom žalúdka, v ktorej sa sledovala farmakokinetika kapecitabínu a cisplatiny používanými s trastuzumabom alebo bez trastuzumabu. Výsledky tejto podštúdie naznačili, že expozícia biologicky aktívnym metabolitom (napr. 5-FU) kapecitabínu nebola ovplyvnená súbežným používaním cisplatiny ani súbežným používaním cisplatiny s trastuzumabom. Samotný kapecitabín však preukázal vyššie koncentrácie a dlhší polčas pri kombinovaní s trastuzumabom. Údaje tiež naznačili, že farmakokinetika cisplatiny nebola ovplyvnená súbežným používaním kapecitabínu ani súbežným používaním kapecitabínu s trastuzumabom.

Farmakokinetické údaje zo štúdie H4613g/GO01305 u pacientov s metastatickým alebo lokálne pokročilým neoperovateľným HER2- pozitívnym karcinómom naznačili, že trastuzumab nemal žiadny vplyv na farmakokinetiku karboplatiny.

Vplyv antineoplastických látok na farmakokinetiku trastuzumabu

Porovnaním simulovaných sérových koncentrácií trastuzumabu po monoterapii trastuzumabom (4 mg/kg nasycovacia dávka/2 mg/kg raz týždenne intravenózne) a pozorovaných sérových koncentrácií u japonských žien s HER2-pozitívnym MKP (štúdia JP16003) sa nezistil žiadny dôkaz o FK vplyve súbežného podávania docetaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu.

Porovnanie FK výsledkov z dvoch štúdií fázy II (BO15935 a M77004) a jednej štúdie fázy III (H0648g), v ktorých boli pacienti liečení súčasne s trastuzumabom a paklitaxelom, a z dvoch štúdií fázy II, v ktorých bol trastuzumab podávaný v monoterapii (W016229 a MO16982), u žien s HER2-pozitívnym MKP naznačuje, že individuálne a priemerné minimálne sérové koncentrácie trastuzumabu sa odlišujú v rámci štúdií a medzi jednotlivými štúdiami, nezistil sa však žiadny jednoznačný vplyv súbežného podávania paklitaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu. Porovnanie FK údajov o trastuzumabe zo štúdie M77004, v ktorej boli ženy s HER2-pozitívnym MKP liečené súbežne trastuzumabom, paklitaxelom a doxorubicínom, s FK údajmi trastuzumabu v štúdiách, kde bol trastuzumab podávaný ako monoterapia (H0649g) alebo v kombinácii s antracyklínom a cyklofosfamidom alebo paklitaxelom (štúdia H0648g), naznačili, že doxorubicín a paklitaxel nemali na farmakokinetiku trastuzumabu žiadny vplyv.

Farmakokinetické údaje zo štúdie H4613g/GO01305 nasvedčujú tomu, že karboplatina nemala žiadny vplyv na FK trastuzumabu.

Nezdá sa, že súbežné podávanie anastrozolu ovplyvňuje farmakokinetiku trastuzumabu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby Zercepacom a 7 mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 5.2).

Gravidita

Štúdie reprodukčnej toxicity sa vykonali na opiciach makak cynomolgus, ktoré dostávali až 25-násobok týždennej udržiavacej dávky trastuzumabu na intravenózne použitie u ľudí 2 mg/kg. U exponovaných opíc sa nezistila žiadna porucha fertility, ani žiadny škodlivý vplyv na plod. Počas včasného (gestačné dni: 20 až 50) a neskorého (gestačné dni: 120 až 150) obdobia vývoja plodu bol pozorovaný prestup trastuzumabu cez placentu. Nie je známe, či trastuzumab ovplyvňuje schopnosť reprodukcie. Keďže na základe reprodukčných štúdií uskutočnených na zvieratách nie je vždy možné predvídať odpoveď u ľudí, trastuzumab sa má podávať počas gravidity iba vtedy, ak jeho možný úžitok pre matku prevýši jeho riziko pre plod.

V postmarketingovom období boli u tehotných žien užívajúcich trastuzumab hlásené prípady poškodenia fetálneho renálneho rastu a/alebo funkcie obličiek v súvislosti s oligohydramniou, niektoré spojené s fatálnou pľúcnou hypopláziou plodu. Ženy, ktoré otehotnejú, treba informovať o možnosti poškodenia plodu. Ak je tehotná žena liečená Zercepacom alebo ak pacientka, ktorá je liečená Zercepacom alebo do 7 mesiacov po poslednej dávke Zercepacu otehotnie, je potrebná prísna kontrola multidisciplinárnym tímom.

Laktácia

V štúdií uskutočnenej na opiciach makak cynomolgus, ktoré dostávali od 120. do 150. dňa gravidity 25-násobok týždennej udržiavacej dávky trastuzumabu na intravenózne použitie u ľudí 2 mg/kg sa ukázalo, že trastuzumab sa vylučuje do materského mlieka po pôrode. Expozícia trastuzumabu v maternici a prítomnosť trastuzumabu v sére opičích mláďat nemala negatívny vplyv na ich rast alebo vývoj v období medzi narodením a prvým mesiacom života. Nie je známe, či sa trastuzumab vylučuje do materského mlieka u ľudí. Keďže ľudský imunoglobulín IgG1 sa vylučuje do materského mlieka u ľudí a možnosť negatívneho ovplyvnenia plodu nie je známa, ženy nesmú dojčiť počas liečby Zercepacom a ešte 7 mesiacov po poslednej dávke.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zercepac má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8). Počas liečby Zercepacom sa môže vyskytnúť závrat a ospalosť (pozri časť 4.8). Pacientom, u ktorých sa objavili príznaky súvisiace s podávaním infúzie (pozri časť 4.4) sa neodporúča viesť vozidlá a obsluhovať stroje až do ústupu príznakov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného rizika

Medzi najzávažnejšie a/alebo najčastejšie nežiaduce reakcie doteraz hlásené v súvislosti s používaním trastuzumabu patria srdcová dysfunkcia, reakcie súvisiace s infúziou, hematotoxicita (najmä neutropénia), infekcie a pľúcne nežiaduce reakcie.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

V tejto časti boli použité nasledujúce kategórie frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), „neznáme“ (nie je známa a nemožno ju presne vypočítať z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

V tabuľke 1 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené v súvislosti s používaním intravenózneho trastuzumabu formou monoterapie alebo v kombinácii s chemoterapiou v pivotných klinických skúšaní a počas postmarketingového sledovania.

Všetky názvy sú uvedené podľa najvyššieho percenta výskytu v pivotných klinických skúšaní. Okrem toho sú v tabuľke 1 zahrnuté reakcie hlásené po uvedení lieku na trh.

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky hlásené v súvislosti s trastuzumabom na intravenózne použitie v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou v pivotných klinických štúdiách (N=8386) a v sledovaní po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia	Veľmi časté
	Nazofaryngitída	Veľmi časté
	Neutropenická sepsa	Časté
	Cystitída	Časté
	Chríпка	Časté
	Sinusitída	Časté
	Infekcia kože	Časté
	Rinitída	Časté
	Infekcia horných dýchacích ciest	Časté
	Infekcia močových ciest	Časté
	Faryngitída	Časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Progresia malígneho nádoru	Neznáme
	Progresia nádorového ochorenia	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Febrilná neutropénia	Veľmi časté
	Anémia	Veľmi časté
	Neutropénia	Veľmi časté
	Znížený počet bielych krviniek/leukopénia	Veľmi časté
	Trombocytopénia	Veľmi časté
	Hypoprotrombinémia	Neznáme
	Imunitná trombocytopénia	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť	Časté
	+Anafylaktická reakcia	Zriedkavé
	+Anafylaktický šok	Zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Zníženie hmotnosti/úbytok hmotnosti	Veľmi časté
	Anorexia	Veľmi časté
	Syndróm rozpadu tumoru	Neznáme
	Hyperkaliémia	Neznáme

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Psychické poruchy	Insomnia	Veľmi časté
	Úzkosť	Časté
	Depresia	Časté
Poruchy nervového systému	1 Tremor	Veľmi časté
	Závrat	Veľmi časté
	Bolesť hlavy	Veľmi časté
	Parestézia	Veľmi časté
	Dysgeúzia	Veľmi časté
	Periférna neuropatia	Časté
	Hypertónia	Časté
	Somnolencia	Časté
Poruchy oka	Konjunktivitída	Veľmi časté
	Zvýšené slzenie	Veľmi časté
	Suchosť oka	Časté
	Edém papily	Neznáme
	Krvácanie do sietnice	Neznáme
Poruchy ucha a labirintu	Hluchota	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	1 Znížený krvný tlak	Veľmi časté
	1 Zvýšený krvný tlak	Veľmi časté
	1 Nepravidelný tep	Veľmi časté
	1 Srdcový flutter	Veľmi časté
	Znížená ejekčná frakcia*	Veľmi časté
	+ Kongestívne zlyhanie srdca	Časté
	+ 1 Supraventrikulárna tachyarytmia	Časté
	Kardiomyopatia	Časté
	1 Palpitácie	Časté
	Perikardiálny výpotok	Menej časté
	Kardiogénny šok	Neznáme
	Prítomnosť gallopového rytmu	Neznáme
Poruchy ciev	Návaly horúčavy	Veľmi časté
	+ 1 Hypotenzia	Časté
	Vazodilatácia	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	+ Dýchavičnosť	Veľmi časté
	Kašeľ	Veľmi časté
	Epistaxa	Veľmi časté
	Rinorea	Veľmi časté
	+ Pneumónia	Časté
	Astma	Časté
	Ochorenie pľúc	Časté
	+ Pľúcny výpotok	Časté
	+ 1 Sipot	Menej časté
	Pneumonitída	Menej časté
	+ Pľúcna fibróza	Neznáme
	+ Respiračná tieseň	Neznáme
	+ Zlyhávanie dýchania	Neznáme
	+ Infiltrácia pľúc	Neznáme
	+ Akútny edém pľúc	Neznáme
	+ Akútny syndróm respiračnej tiesne	Neznáme
	+ Bronchospazmus	Neznáme
	+ Hypoxia	Neznáme
	+ Znížená saturácia kyslíkom	Neznáme
	Laryngeálny edém	Neznáme

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
	Ortopnoe	Neznáme
	Pľúcny edém	Neznáme
	Intersticiálna choroba pľúc	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté
	Vracanie	Veľmi časté
	Nauzea	Veľmi časté
	Opuch pier	Veľmi časté
	Bolesť brucha	Veľmi časté
	Dyspepsia	Veľmi časté
	Zápcha	Veľmi časté
	Stomatitída	Veľmi časté
	Hemoroidy	Časté
	Sucho v ústach	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Hepatocelulárne poškodenie	Časté
	Hepatitída	Časté
	Citlivosť pečene	Časté
	Žltáčka	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Erytém	Veľmi časté
	Vyrážka	Veľmi časté
	Opuch tváre	Veľmi časté
	Alopécia	Veľmi časté
	Ochorenie nechtov	Veľmi časté
	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	Veľmi časté
	Akné	Časté
	Suchá koža	Časté
	Ekchymóza	Časté
	Hyperhidróza	Časté
	Makulopapulárna vyrážka	Časté
	Pruritus	Časté
	Lámavosť nechtov	Časté
	Dermatitída	Časté
	Urtikária	Menej časté
	Angioedém	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Veľmi časté
	Svalová napätosť	Veľmi časté
	Myalgia	Veľmi časté
	Artritída	Časté
	Bolesť chrbta	Časté
	Bolesť kostí	Časté
	Svalové kŕče	Časté
	Bolesť šije	Časté
	Bolesť v končatinách	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Ochorenie obličiek	Časté
	Membranózna glomerulonefritída	Neznáme
	Glomerulonefropatia	Neznáme
	Zlyhávanie obličiek	Neznáme
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období	Oligohydramnión	Neznáme
	Hypoplázia obličky	Neznáme
	Hypoplázia pľúc	Neznáme
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zápal prsníka/mastitída	Časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Veľmi časté
	Bolesť na hrudníku	Veľmi časté
	Triaška	Veľmi časté
	Únava	Veľmi časté
	Príznaky podobné chrípke	Veľmi časté
	Reakcia súvisiaca s infúziou	Veľmi časté
	Bolesť	Veľmi časté
	Pyrexia	Veľmi časté
	Zápal slizníc	Veľmi časté
	Periférny edém	Veľmi časté
	Malátnosť	Časté
	Edém	Časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Modriny	Časté

+ Označuje nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené v súvislosti s úmrtím.

¹ Označuje nežiaduce reakcie, ktoré boli prevažne hlásené v súvislosti s reakciami na infúziu. Presné percento nie je k dispozícii.

* Pozorované pri kombinovanej liečbe antracyklínmi a v kombinácii s taxánmi.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Srdcová dysfunkcia

Kongestívne zlyhanie srdca, (triedy II - IV NYHA), je častá nežiaduca reakcia súvisiaca s používaním trastuzumabu a bola spojená s úmrtím (pozri časť 4.4). U pacientov liečených trastuzumabom sa pozorovali prejavy a symptómy srdcovej dysfunkcie, ako je dyspnoe, ortopnoe, zhoršenie kašľa, pľúcny edém, S3 galop alebo znížená ejekčná frakcia ľavej komory (pozri časť 4.4).

V 3 pivotných klinických skúšaní adjuvantne podávaného trastuzumabu v kombinácii s chemoterapiou bol výskyt stupňa 3/4 srdcovej dysfunkcie (hlavne symptomatického kongestívneho srdcového zlyhania) podobný u pacientov, ktorým bola podávaná samotná chemoterapia (t.j. nedostali trastuzumab) a u pacientov, ktorým bol trastuzumab podávaný sekvenčne po taxáne (0,3 - 0,4 %). Výskyt bol najvyšší u pacientov, ktorým bol trastuzumabom podávaný súbežne s taxánom (2,0 %). O súčasnom podávaní trastuzumabu s nízkou dávkou antracyklínu v neoadjuvancii sú obmedzené údaje (pozri časť 4.4).

Keď sa trastuzumab podával po ukončení adjuvantnej chemoterapie bolo pozorované srdcové zlyhanie triedy III-IV NYHA u 0,6 % pacientov v skupine s podávaním jeden rok pri mediáne sledovania 12 mesiacov. V štúdií BO16348 bola pri mediáne sledovania 8 rokov incidencia závažného kongestívneho srdcového zlyhania (triedy III a IV NYHA) v skupine s 1-ročnou liečbou trastuzumabom 0,8 % a výskyt symptomatickej a asymptomatickej dysfunkcie ľavej komory miernej intenzity bol 4,6 %.

Reverzibilita závažného chronického SZ (definovaná ako postupnosť aspoň dvoch po sebe idúcich hodnôt LVEF ≥ 50 % po príhode) sa pozorovala bol u 71,4 % pacientov liečených trastuzumabom. Reverzibilita symptomatickej a asymptomatickej dysfunkcie ľavej komory miernej intenzity bola preukázaná u 79,5 % z pacientov. Približne 17 % príhod súvisiacich so srdcovým zlyhaním sa vyskytlo po ukončení liečby trastuzumabom.

V pivotných metastatických skúšaní s trastuzumabom na intravenózne použitie, sa výskyt srdcovej dysfunkcie pohybuje medzi 9 % a 12 %, v kombinácii s paklitaxelom v porovnaní s 1 % - 4 % s paklitaxelom samotným. Pre monoterapiu bol výskyt 6 % - 9 %. Najvyšší výskyt srdcovej dysfunkcie bol pozorovaný u pacientov liečených trastuzumabom súbežne s antracyklínom/cyklofosfamidom (27 %), a predstavoval signifikatne vyšší výskyt ako pri liečbe antracyklínom/cyklofosfamidom

samostatným (7 % - 10 %). V následnej štúdii, s prospektívnym sledovaním srdcovej funkcie, bola incidencia symptomatického chronického SZ 2,2 % u pacientov liečených trastuzumabom a docetaxelom, v porovnaní s 0% u pacientov, ktorým sa podával len docetaxel samotný. U väčšiny pacientov (79 %), u ktorých sa vyvinula srdcová dysfunkcia v týchto skúšaníach, došlo k zlepšeniu po podaní bežnej liečby na SZ.

Infúzne reakcie, reakcie podobné alergickým reakciám a precitlivenosť

Pri metastatickom ochorení sa predpokladá, že približne u 40 % pacientov liečených trastuzumabom sa vyskytne určitá forma reakcie súvisiacej s infúziou. Väčšina reakcií súvisiacich s infúziou je však miernej až stredne závažnej intenzity (systém odstupňovania NCI-CTC) a obyčajne sa vyskytujú v počiatočnej fáze liečby, t.j. počas podávania prvej, druhej a tretej infúzie a pri ďalších infúziách ich frekvencia klesá. Reakcie zahŕňajú nasledovné triašku, horúčku, dyspnoe, hypotenziu, sipot, bronchospazmus, tachykardiu, zníženú saturáciu krvi kyslíkom, respiračnú tieseň, vyrážku, nauzeu, vracanie, a bolesť hlavy (pozri časť 4.4). Výskyt reakcií všetkých stupňov súvisiacich s infúziou sa líšil medzi klinickými skúšaniami v závislosti od indikácie, metódy zberu údajov a podľa toho či bol trastuzumab podávaný súbežne s chemoterapiou alebo ako monoterapia.

Závažné anafylaktické reakcie vyžadujúce okamžitý dodatočný zákrok sa vyskytujú veľmi zriedkavo, a to zvyčajne počas podávania prvej alebo druhej infúzie trastuzumabu (pozri časť 4.4) a boli spojené s úmrtím.

V izolovaných prípadoch sa pozorovali anafylaktoidné reakcie.

Hematotoxicita

Febrilná neutropénia, leukopénia, anémia, trombocytopénia a neutropénia sa vyskytujú veľmi často. Frekvencia výskytu hypoprotrombinémie nie je známa. Môže byť mierne zvýšené riziko neutropénie, keď sa podáva trastuzumab s docetaxelom po antracyklínovej liečbe.

Pľúcne príhody

Závažné pľúcne nežiaduce reakcie sa v súvislosti s používaním trastuzumabu vyskytujú zriedkavo a boli spojené s úmrtím. Zahŕňajú nasledovné, ale neobmedzujú sa iba na ne: pľúcne infiltráty, akútny syndróm respiračnej tiesne, pneumóniu, pneumonitídu, pleurálne výpotky, respiračnú tieseň, akútny edém pľúc a respiračnú insuficienciu (pozri časť 4.4).

Podrobné opatrenia na minimalizáciu rizika, ktoré sú v súlade s EU plánom riadenia rizík sú uvedené v (časť 4.4) Osobitných upozorneniach a opatreniach pri používaní.

Imunogenicita

V štúdii s neoadjuvantnou a adjuvantnou liečbou VKP (BO22227) sa pri mediáne následného sledovania viac ako 70 mesiacov vyvinuli u 10,1% (30/296) pacientov, ktorí boli liečení trastuzumabom intravenózne protilátky voči trastuzumabu. U 2 z 30 pacientov v skupine s intravenózne podaným trastuzumabom bola vo vzorkách po začatí liečby zistená prítomnosť neutralizujúcich protilátok proti trastuzumabu.

Klinický význam týchto protilátok nie je známy. Prítomnosť protilátok proti trastuzumabu nemala vplyv na farmakokinetiku, účinnosť (stanovenú patologickou kompletnou odpoveďou [pCR], na prežívanie bez udalosti [Event Free Survival, EFS]) a bezpečnosť stanovenú výskytom reakcií súvisiacich s intravenóznym podaním (administration related reactions, ARR) trastuzumabu.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o imunogenicite týkajúce sa trastuzumabu podávaného pri karcinóme žalúdka.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaniach u ľudí sa nezískali žiadne skúsenosti s predávkovaním liekom. V rámci klinických skúšaní neprekročili jednotlivé dávky Zercepacu hodnotu 10 mg/kg telesnej hmotnosti; udržiavacia dávka 10 mg/kg podaná každé 3 týždne po úvodnej nasycovacej dávke 8 mg/kg bola pozorovaná v klinických skúšaniach u pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka. Dávky v uvedených hodnotách boli dobre tolerované.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné cytostatiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01FD01

Zercepac je biosimilárny liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka typu IgG1 proti receptoru 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2). Nadmerná expresia receptora HER2 sa pozoruje pri 20 až 30 % primárnych nádorov prsníka. V štúdiách určujúcich HER2-pozitivitu pri karcinóme žalúdka (KŽ) s použitím imunohistochemickej metódy (IHC) a fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH) alebo chromogénnej *in situ* hybridizácie (CISH) sa zistilo, že jestvuje široká variabilita HER2-pozitivity v rozsahu od 6,8 % do 34,0 % pri IHC a 7,1 % do 42,6 % pri FISH. V štúdiách sa zistilo, že u pacientov s karcinómom prsníka s nadmernou expresiou receptora HER2 je v porovnaní s pacientmi s tumormi bez nadmernej expresie tohto receptora skrátená doba prežívania bez prejavov ochorenia. Extracelulárna doména receptora (ECD, p105) sa môže dostať do krvi, a preto je možné ju stanoviť vo vzorkách séra.

Mechanizmus účinku

Trastuzumab sa viaže s vysokou afinitou a špecifickosťou na subdoménu IV, juxta-membránovú oblasť extracelulárnej domény receptora HER2. Väzba trastuzumabu na receptor HER2 inhibuje ligandovo-nezávislú signálnu dráhu receptora HER2 a bráni proteolytickému odštiepeniu jeho extracelulárnej domény, čo je mechanizmus aktivácie receptora HER2. V dôsledku toho sa v štúdiách na zvieratách aj v pokusoch *in vitro* zistilo, že trastuzumab inhibuje proliferáciu ľudských nádorových buniek s nadmernou expresiou receptora HER2. Okrem toho, trastuzumab je silným mediátorom bunkami sprostredkovanej cytotoxicity závislej od protilátky (ADCC). V pokusoch *in vitro* sa zistilo, že trastuzumabom sprostredkovaná ADCC je zameraná viac na nádorové bunky s nadmernou expresiou receptora HER2 ako na nádorové bunky bez nadmernej expresie receptora HER2.

Stanovenie nadmernej expresie receptora HER2 alebo amplifikácie HER2 génu

Stanovenie nadmernej expresie receptora HER2 alebo amplifikácie HER2 génu pri karcinóme prsníka
Zercepac sa má použiť iba u pacientov, ktorých tumory vykazujú nadmernú expresiu receptora HER2 alebo amplifikáciu HER2 génu, ak je stanovené presnou a validovanou metódou. Nadmerná expresia receptora HER2 sa má stanoviť imunohistochemicky (IHC) - hodnotenie fixovaných blokov nádoru (pozri časť 4.4). Amplifikácia HER2 génu sa má stanoviť použitím fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH) alebo chromogénnej *in situ* hybridizácie (CISH) fixovaných blokov nádoru. Pacienti sú vhodní na liečbu Zercepacom, ak vykazujú nadmernú expresiu receptora HER2, vyjadrenú ako skóre 3+ pomocou IHC alebo majú pozitívne výsledky FISH alebo CISH.

Kvôli zaručeniu presných a opakovateľných výsledkov sa má vyšetrenie vykonať v špecializovanom laboratóriu, ktoré dokáže zabezpečiť validitu vyšetrovacích postupov.

Odporúčaný systém vyhodnocovania zafarbenia vzoriek na základe imunohistochemického vyšetrenia je v tabuľke 2:

Tabuľka 2: Odporúčaný systém vyhodnocovania imunohistochemického farbenia pri karcinóme prsníka

Skóre	Spôsob sfarbenia	Hodnotenie nadmernej expresie receptora HER2
0	Sfarbenie neprítomné, prípadne sfarbenie membrány je prítomné u < 10 % nádorových buniek.	Negatívny výsledok
1+	Slabé/tážko pozorovateľné sfarbenie membrány je prítomné u > 10 % nádorových buniek. Farbí sa iba časť membrány nádorových buniek.	Negatívny výsledok
2+	Slabé až mierne sfarbenie celej membrány je prítomné u > 10 % nádorových buniek.	Neurčitý výsledok
3+	Silné sfarbenie celej membrány je prítomné u > 10 % nádorových buniek.	Pozitívny výsledok

Všeobecne, FISH sa považuje za pozitívne, ak pomer počtu kópií HER2 génu na nádorovú bunku k počtu kópií chromozómu 17 je väčší alebo rovný 2 alebo ak sú viac než 4 kópie HER2 génu na nádorovú bunku, pričom sa nepoužije kontrola chromozóm 17.

Všeobecne, CISH sa považuje za pozitívne, ak je viac než 5 kópií HER2 génu na jadro vo viac než 50 % nádorových buniek.

Podrobné návody na vykonanie testov a ich interpretáciu si pozrite v písomných informáciách pre stanovenie FISH a CISH. Môžu sa tiež použiť oficiálne odporúčania na testovanie HER2.

Pre ostatné metódy hodnotenia HER2 proteínu alebo génovej expresie musia byť použité analýzy vykonávané v laboratóriách, ktoré poskytujú adekvátnu úroveň techniky vykonávanej validovanými metódami. Tieto metódy musia jasne, presne správne a dostatočne preukázať nadmernú expresiu HER2 a musia byť schopné rozoznávať medzi miernou (zodpovedá 2+) a silnou (zodpovedá 3+) nadmernou expresiou HER2.

Stanovenie nadmernej expresie receptora HER2 alebo amplifikácie HER2 génu pri karcinóme žalúdka

Na stanovenie nadmernej expresie receptora HER2 alebo amplifikácie HER2 génu sa má použiť len presná a validovaná metóda. Ako prvá testovacia metóda sa odporúča IHC a v prípadoch, kde sa vyžaduje aj stav amplifikácie HER2 génu, sa musí použiť buď metóda striebrom značenej *in situ* hybridizácie (SISH) alebo FISH. SISH technológia sa však odporúča preto, lebo umožňuje paralelne hodnotiť histológiu a morfológiu nádoru. Kvôli zaručeniu validity testovacích postupov a získaniu presných a opakovateľných výsledkov musí HER2 testovanie prebiehať v laboratóriu so zaškoleným personálom. Podrobné návody na vykonanie testov a interpretáciu výsledkov sa majú prevziať z písomnej informácie pre používateľov, kde sú opísané použité metódy na testovanie HER2.

V klinickom skúšaní ToGA (BO18255) pacienti, ktorých karcinómy boli buď IHC3+ alebo FISH pozitívne, boli definovaní ako HER2 pozitívni, a teda boli zaradení do klinického skúšania. Na základe výsledkov klinického skúšania boli priaznivé účinky obmedzené na pacientov s najvyššou úrovňou nadmernej expresie proteínu HER2, vyjadrenú ako skóre 3+ pomocou IHC alebo ako skóre 2+ pomocou IHC a pozitívnym výsledkom FISH.

V štúdií porovnávajúcej metódy (D008548) bol pozorovaný vysoký stupeň zhody (>95%) medzi SISH a FISH technikami používanými za účelom detekcie amplifikácie HER2 génu u pacientov s karcinómom žalúdka.

Nadmerná expresia receptora HER2 sa má stanoviť imunohistochemicky (IHC) – na základe hodnotenia fixovaného nádoru v bločkoch; amplifikácia génu HER2 sa má stanoviť použitím *in situ* hybridizácie, použitím buď SISH alebo FISH z fixovaného nádoru v bločkoch.

Odporúčaný skórovací systém na vyhodnocovanie vzoriek označených imunohistochemicky je v tabuľke 3:

Tabuľka 3: Odporúčaný systém vyhodnocovania imunohistochemického farbenia pri karcinóme žalúdka

Skóre	Chirurgické vzorky – spôsob označenia	Vzorky biopsie – spôsob označenia	Hodnotenie nadmernej expresie receptora HER2
0	Žiadna reaktivita alebo reaktivita membrány u < 10 % nádorových buniek	Žiadna reaktivita alebo reaktivita membrány ani v jednej nádorovej bunke	Negatívny výsledok
1+	Slabá/tážko pozorovateľná reaktivita membrány u ≥ 10 % nádorových buniek; bunky sú reaktívne iba v časti bunkovej membrány	Zhluk nádorových buniek so slabou/tážko pozorovateľnou reaktivitou membrány bez ohľadu na percento zafarbených nádorových buniek	Negatívny výsledok
2+	Slabá až mierna reaktivita celej, bazolaterálnej alebo laterálnej membrány u ≥ 10 % nádorových buniek	Zhluk nádorových buniek so slabou až miernou reaktivitou celej, bazolaterálnej alebo laterálnej membrány bez ohľadu na percento zafarbených nádorových buniek	Neurčitý výsledok
3+	Silná reaktivita celej, bazolaterálnej alebo laterálnej membrány u ≥ 10 % nádorových buniek	Zhluk nádorových buniek so silnou reaktivitou celej, bazolaterálnej alebo laterálnej membrány bez ohľadu na percento zafarbených nádorových buniek	Pozitívny výsledok

Všeobecne, SISH alebo FISH sa považuje za pozitívnu, ak pomer počtu kópií HER2 génu na nádorovú bunku k počtu kópií chromozómu 17 je väčší alebo rovný 2.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Metastatický karcinóm prsníka

V klinických skúšaníach bol Trastuzumab použitý v rámci monoterapie pacientov s MKP, ktorých nádory vykazovali nadmernú expresiu receptora HER2 a u ktorých nebol úspešný jeden alebo viac režimov chemoterapie metastatického ochorenia (samotný trastuzumab).

Trastuzumab bol tiež použitý v kombinácii s paklitaxelom alebo docetaxelom na liečbu pacientov, ktorí ešte nedostali chemoterapiu kvôli metastatickému nádorovému ochoreniu. Pacienti, ktorí boli predtým liečení adjuvantnou chemoterapiou na báze antracyklínu, boli liečení paklitaxelom (175 mg/m², aspoň 3-hodinová infúzia) v kombinácii s trastuzumabom alebo bez trastuzumabu. V pilotnej štúdii docetaxel (100 mg/m² aspoň 1-hodinová infúzia) s alebo bez trastuzumabu dostávalo 60 % pacientov predtým adjuvantnú antracyklínovú chemoterapiu. Pacienti boli liečení trastuzumabom až do progresie ochorenia.

Účinnosť trastuzumabu v kombinácii s paklitaxelom nebola študovaná u pacientov, ktorí predtým nedostávali adjuvantnú antracyklínovú chemoterapiu. Avšak trastuzumab s docetaxelom bol účinný u pacientov nezávisle od toho, či dostávali alebo nedostávali antracyklíny v adjuvancii.

Na stanovenie vhodnosti pacientov pre účasť v pilotnej klinickej štúdií s trastuzumabom v monoterapii a v klinických štúdiách trastuzumabu s paklitaxelom zameraných na nadmernú expresiu receptora HER2 sa použila metóda imunohistochemického farbenia receptora HER2 vo fixovanej vzorke nádoru prsníka pomocou myších monoklonálnych protilátok CB11 a 4D5. Tkanivá sa fixovali vo formalíne alebo v Bouinovom fixačnom roztoku. Pri hodnotení výsledkov v centrálnom laboratóriu sa používala stupnica od 0 do 3+. Pacienti s intenzitou sfarbenia 2+ alebo 3+ boli zaradení do štúdie, kým pacienti s hodnotením 0 alebo 1+ boli zo štúdie vylúčení. Viac ako 70 % z pacientov zaradených do štúdie vykazovalo nadmernú expresiu 3+. Na základe zistených údajov je možné povedať, že priaznivejšie účinky liečby sa pozorovali u pacientov s vyšším stupňom nadmernej expzie receptora HER2 (3+).

Imunohistochemia bola hlavná testovacia metóda na stanovenie HER2 pozitivity v pilotnej klinickej štúdií docetaxel s alebo bez trastuzumabu. Menšina pacientov bola testovaná použitím fluorescenčnej *in-situ* hybridizácie (FISH). V týchto skúškach 87 % pacientov, ktorí vstúpili do štúdie, malo ochorenie, ktoré bolo IHC3+ a 95 % pacientov, ktorí vstúpili do štúdie, malo ochorenie IHC3+ a/alebo FISH pozitívne.

Týždenné dávkovanie pri metastatickom karcinóme prsníka

V tabuľke 4 sú zhrnuté výsledky účinnosti zo štúdií v monoterapii a v kombinovanej terapii:

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti zo štúdií v monoterapii a kombinovanej terapii

Parameter	Monoterapi a	Kombinovaná liečba			
	Trastuzuma b ¹ N = 172	Trastuzu mab a paklitaxel ² N = 68	paklitax el ² N = 77	Trastuzuma b a docetaxel ³ N=92	docetaxel ³ N=94
Vyhodnoten ie odpovede (95 % IS)	18 % (13 – 25)	49 % (36 – 61)	17 % (9 – 27)	61 (50 – 71)	34 (25 – 45)
Stredná dĺžka odpovede (mesiace) (95 % IS)	9,1 (5,6 – 10,3)	8,3 (7,3 – 8,8)	4,6 (3,7 – 7,4)	11, (9,3 – 15,0)	5,7 (4,6 – 7,6)
Stredný čas TTP (mesiace) (95 % IS)	3,2 (2,6 – 3,5)	7,1 (6,2 – 12,0)	3,0 (2,0 – 4,4)	11, (9,2 – 13,5)	6,1 (5,4 – 7,2)
Stredná doba prežívania (mesiace) (95 % IS)	16,4 (12,3 – ne)	24,8 (18,6 – 33,7)	17,9 (11,2 – 23,8)	31, (27,3 – 40,8)	22, (19,1 – 30,8)

TTP = čas trvajúci do progresie, “ne“ – nebolo možné určiť alebo ešte pokračuje.

1. Štúdia H0649g: IHC3+ podsúbor pacientov
2. Štúdia H0648g: IHC3+ podsúbor pacientov
3. Štúdia M77001: Plne analyzovaný súbor (zameraný na liečbu), výsledky po 24 mesiacoch

Kombinovaná liečba s trastuzumabom a anastrozolom

Trastuzumab sa študoval v kombinácii s anastrozolom v prvej línii liečby MKP s nadmernou expresiou HER2 a s pozitívou hormonálneho receptora (t.j. pacienti s pozitívou estrogénového receptora (ER) a/alebo progesterónového receptora (PR)). Prežívanie bez progresie bolo dvojnásobné v skupine trastuzumab plus anastrozol v porovnaní s anastrozolom samotným (4,8 mesiacov oproti 2,4 mesiacom). Iné parametre ukazujúce zlepšenie pri kombinácii boli celková odpoveď (16,5 % oproti 6,7 %); klinický prínos (42,7 % oproti 27,9 %); čas do progresie (4,8 mesiacov oproti 2,4 mesiacom). Nebol zaznamenaný žiadny rozdiel medzi skupinami, pokiaľ ide o odpoveď a trvanie odpovede. Medián celkového prežívania bol predĺžený na 4,6 mesiacov u pacientov v skupine s kombinovanou liečbou. Rozdiel nebol štatisticky významný, avšak viac ako polovica pacientov v skupine so samotným anastrozolom po progresii choroby prešlo na režim s trastuzumabom.

Trojtýždenné dávkovanie pri MKP

V tabuľke 5 sú zhrnuté výsledky účinnosti z nekomparatívnych štúdií v monoterapii a v kombinovanej terapii:

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti z nekomparatívnych štúdií v monoterapii a v kombinovanej terapii

Parameter	Monoterapia		Kombinovaná liečba	
	Trastuzumab ¹ N=105	Trastuzumab ² N=72	Trastuzumab a paklitaxel ³ N=32	Trastuzumab a docetaxel ⁴ N=110
Vyhodnotenie odpovede (95 % IS)	24 % (15 – 35)	27 % (14 – 43)	59 % (41 – 76)	73 % (63 – 81)
Stredná dĺžka odpovede (mesiace) (rozsah)	10,1 (2,8 – 35,6)	7,9 (2,1 – 18,8)	10,5 (1,8 – 21)	13,4 (2,1 – 55,1)
Stredný čas TTP (mesiace) (95 % IS)	3,4 (2,8 – 4,1)	7,7 (4,2 – 8,3)	12,2 (6,2 – ne)	13,6 (11 – 16)
Stredná doba prežívania (mesiace) (95 % IS)	ne	ne	ne	47,3 (32 – ne)

TTP = čas trvajúci do progresie, “ne” – nebolo možné určiť alebo ešte pokračuje.

1. Štúdia WO16229: úvodná dávka 8 mg/kg telesnej hmotnosti, pokračuje v 3-týždňových intervaloch dávkou 6 mg/kg telesnej hmotnosti
2. Štúdia MO16982: úvodná dávka 6 mg/kg telesnej hmotnosti týždenne x 3; pokračuje v 3-týždňových intervaloch dávkou 6 mg/kg telesnej hmotnosti
3. Štúdia BO15935
4. Štúdia MO16419

Miesta progresie ochorenia

U pacientov liečených trastuzumabom v kombinácii s paklitaxelom sa v porovnaní s pacientmi liečenými samotným paklitaxelom významne znížil výskyt progresie ochorenia do pečene (21,8 % oproti 45,7 %; p=0,004). Progresia ochorenia do centrálného nervového systému bola častejšia u pacientov liečených trastuzumabom a paklitaxelom ako u pacientov liečených samotným paklitaxelom (12,6 % oproti 6,5 %, p=0,377).

Včasný karcinóm prsníka (adjuvantná liečba)

Včasný karcinóm prsníka sa definuje ako nemetastatický primárny invazívny karcinóm prsníka. Trastuzumab použitý v adjuvantnej terapii sa skúmal v 4 rozsiahlych multicentrických, randomizovaných štúdiách.

- Štúdia BO16348 bola zameraná na porovnanie jednoročnej a dvojročnej liečby trastuzumabom, ktorý sa podával každé tri týždne oproti pozorovaniu u pacientov s VKP s pozitivitou HER2 po operácii, overenej chemoterapii a rádioterapii (ak je to aplikovateľné). Navyše, bolo urobené porovnanie liečby trastuzumabom po dobu dvoch rokov oproti liečbe trastuzumabom po dobu jedného roku. Pacienti randomizovaní na liečbu trastuzumabom dostali úvodnú nasycovaciu dávku 8 mg/kg, po ktorej dostávali dávku 6 mg/kg každé tri týždne buď počas jedného alebo dvoch rokov.
- Štúdie NSABP B-31 a NCCTG N9831, ktoré obsahovali aj spojenú analýzu (tzv. joint analysis) boli zamerané na zhodnotenie klinického významu kombinovanej liečby trastuzumabom s paklitaxelom po AC chemoterapii; okrem toho sa v štúdii NCCTG N9831 hodnotilo sekvenčné podanie trastuzumabu po chemoterapii AC→P u pacientov s VKP s pozitivitou HER2 po operácii.
- Štúdia BCIRG 006 bola zameraná na preskúmanie kombinovanej liečby trastuzumabom s docetaxelom buď následne po AC chemoterapii alebo v kombinácii s docetaxelom a karboplatinou u pacientov s VKP s pozitivitou HER2 po operácii.

V klinickom skúšaní HERA bol VKP definovaný ako operabilný, primárny, invazívny adenokarcinóm prsníka s pozitívnymi alebo negatívnymi axilárnymi uzlinami, ak bol priemer nádoru minimálne 1 cm.

V spojenej analýze štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831 bol včasný karcinóm prsníka definovaný na pacientky s operabilným karcinómom prsníka s vysokým rizikom, definovaným ako pozitivita HER2 a pozitívna axilárna lymfatická uzlina alebo pozitivita HER2 a lymfatická uzlina negatívna so známkami vysokého rizika (veľkosť nádoru > 1 cm a negativita ER alebo veľkosť nádoru > 2 cm, bez ohľadu na hormonálny status).

V štúdii BCIRG 006 VKP s pozitivitou HER2 bol definovaný buď ako pozitívna lymfatická uzlina alebo ako vysokorizikové pacientky s negatívnou lymfatickou uzlinou (bez postihnutia lymfatických uzlín (pN0) a najmenej 1 z nasledujúcich faktorov: veľkosť nádoru viac než 2 cm, negativita estrogénového a progesterónového receptora, histologický stupeň a/alebo jadrový stupeň 2-3 alebo vek < 35 rokov).

Výsledky účinnosti zo štúdie BO16348 po mediáne sledovania 12 mesiacov* a 8 rokov** sú zhrnuté v tabuľke 6:

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti zo štúdie BO16348

Parameter	Medián sledovania 12 mesiacov*		Medián sledovania 8 rokov**	
	Pozorovanie N=1693	Trastuzumab 1 rok N = 1693	Pozorovanie N=1697***	Trastuzumab 1 rok N = 1702***
Prežívanie bez prejavov ochorenia				
- Počet pacientov s príhodou	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Počet pacientov bez príhody	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
Hodnota p oproti pozorovaniu	< 0,0001		< 0,0001	
Pomer rizík oproti pozorovaniu	0,54		0,76	
Prežívanie bez recidívy				
- Počet pacientov s príhodou	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Počet pacientov bez príhody	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
Hodnota p oproti pozorovaniu	< 0,0001		< 0,0001	
Pomer rizík oproti pozorovaniu	0,51		0,73	
Prežívanie bez vzdialených metastáz				
- Počet pacientov s príhodou	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Počet pacientov bez príhody	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
Hodnota p oproti pozorovaniu	< 0,0001		< 0,0001	
Pomer rizík oproti pozorovaniu	0,50		0,76	
Celkové prežívanie (úmrtie)				
- Počet pacientov s príhodou	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Počet pacientov bez príhody	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
Hodnota p oproti pozorovaniu	0,24		0,0005	
Pomer rizík oproti pozorovaniu	0,75		0,76	

*Spoločný primárny cieľ prežívania bez prejavov ochorenia pri liečbe 1 rok oproti pozorovaniu dosiahol predefinovanú štatistickú hodnotu

**Záverečná analýza (vrátane prechodu 52 % pacientov z pozorovania do skupiny liečby trastuzumabom)

*** Je nesúlad v celkovej veľkosti hodnotenej vzorky kvôli nízkemu počtu pacientov, ktorí boli randomizovaní po dátume “cut-off” analýzy pri mediáne sledovania 12 mesiacov

Účinnosť z interim analýzy prekročila protokolom predšpecifikovanú štatistickú hodnotu pre porovnanie 1 ročnej liečby trastuzumabom oproti pozorovaniu. Pri mediáne sledovania 12 mesiacov bol pomer rizík (HR) 0,54 (95 % IS 0,44; 0,67) pre prežívanie bez prejavov ochorenia, ktorý je interpretovaný z hľadiska 2-ročného prežívania bez prejavov ochorenia ako absolútny prínos 7,6 percentuálnych bodov (85,8 % oproti 78,2 %) v prospech skupiny s trastuzumabom.

Finálna analýza bola vykonaná pri mediáne sledovania 8 rokov a ukázala, že jeden rok liečby trastuzumabom je spojený s 24% znížením rizika v porovnaní so samotnou observáciou (HR = 0,76, 95% IS 0,67, 0,86). Pri 8-ročnom prežívaní bez prejavov ochorenia sa to premieta do absolútneho prínosu 6,4 percentuálnych bodov v prospech 1-ročnej liečby trastuzumabom.

V tejto záverečnej analýze predĺženie liečby trastuzumabom na dva roky nepreukázalo ďalší prínos oproti jednoročnej liečbe [HR pre prežívanie bez prejavov ochorenia v ITT (intent to treat) 2 roky oproti 1 roku = 0,99 (95% IS: 0,87; 1,13), p-hodnota = 0,90 a HR pre celkové prežívanie = 0,98 (0,83; 1,15), p-hodnota = 0,78]. Výskyt asymptomatickej srdcovej dysfunkcie sa zvýšil v skupine s 2-ročnou

liečbou (8,1% oproti 4,6% v skupine s 1-ročnou liečbou). Viac pacientov v skupine s 2-ročnou liečbou malo aspoň jednu nežiaducu príhodu stupňa 3 alebo 4 (20,4%) v porovnaní so skupinou s 1-ročnou liečbou (16,3%).

V štúdiách NSABP B-31 a NCCTG N9831 sa trastuzumab podával v kombinácii s paklitaxelom po AC chemoterapii.

Doxorubicín a cyklofosfamid boli podávané súbežne takto:

- intravenózne doxorubicín, 60 mg/m², podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch
- intravenózne cyklofosfamid, 600 mg/m², viac ako 30 minút, podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch

Paklitaxel v kombinácii s trastuzumabom bol podávaný takto:

- intravenózne paklitaxel – 80 mg/m² v kontinuálnej intravenózne infúzii podávanej každý týždeň po období 12 týždňov
- alebo
- intravenózne paklitaxel – 175 mg/m² v kontinuálnej intravenózne infúzii podávanej každé 3 týždne v 4 cykloch (v 1. deň každého cyklu).

Výsledky účinnosti zo spojenej analýzy klinických štúdií NSABP B-31 a NCCTG 9831 v čase definitívnej analýzy DFS* sú zhrnuté v tabuľke 7. Medián ďalšieho sledovania bol 1,8 roka u pacientov v skupine AC→P a 2,0 roky u pacientov v skupine AC→PH.

Tabuľka 7: Súhrn výsledkov účinnosti zo spoločnej analýzy štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831 v čase definitívnej analýzy DFS*

Parameter	AC→P (n = 1 679)	AC→PH (n = 1 672)	Pomer rizík oproti AC→P (95 % IS) p-hodnota
Prežívanie bez prejavov ochorenia Počet pacientov s príhodou	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001
Vzdialená recidíva Počet pacientov	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p<0,0001
Úmrtie (príhoda OS): Počet pacientov s príhodou	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p=0,014**

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

* pri mediáne ďalšieho sledovania 1,8 roka u pacientov v skupine AC→P a 2,0 roky u pacientov v skupine AC→PH

** p- hodnota pre OS neprekročila predurčenú štatistickú hranicu na porovnanie AC→PH oproti AC→P

Pre primárny cieľ, prežívanie bez prejavov ochorenia, pridanie trastuzumabu ku chemoterapii paklitaxelom znížilo riziko recidívy ochorenia o 52 %. Pomer rizík sa premieta do absolútneho prínosu 3-ročného prežívania bez prejavov ochorenia 11,8 percentuálnych bodov (87,2 % oproti 75,4 %) v prospech skupiny s AC→PH (trastuzumabom).

V čase aktualizácie údajov o bezpečnosti po mediáne 3,5-3,8 rokov ďalšieho sledovania, analýza DFS opätovne potvrdila jeho prínos preukázaný v definitívnej analýze. Napriek “cross-over” na trastuzumab v kontrolnej skupine, pridanie trastuzumabu k chemoterapii paklitaxelom viedlo k 52 %

zníženiu rizika návratu ochorenia. Pridanie trastuzumabu k chemoterapii paklitaxelom tiež viedlo k 37 % zníženiu rizika úmrtia.

Plánovaná finálna analýza OS zo spoločnej analýzy štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831 bola vykonaná po 707 úmrtiach (medián sledovania 8,3 roka v skupine AC→P). V skupine AC→PH sa dosiahlo štatisticky významné zlepšenie OS v porovnaní s AC→P (stratifikované HR=0,64; 95 % IS [0,55, 0,74]; log-rank p-hodnota < 0,0001). V 8 rokoch bolo odhadované prežívanie 86,9 % v skupine AC→PH a 79,4 % v skupine AC→P, absolútnym rozdielom 7,4% (95 % IS 4,9 %, 10,0 %). Finálne výsledky zo spoločnej analýzy štúdií NSABP B-31 and NCCTG N9831 sú zhrnuté v tabuľke 8 nižšie:

Tabuľka 8: Finálna analýza celkového prežívania zo spoločnej analýzy štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831

Parameter	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	p-hodnota oproti AC→P	Hazard Ratio oproti AC→P (95 % IS)
Úmrtie (OS udalosť): Počet pacientov s udalosťou (%)	418 (20,6 %)	289 (14, 2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doxorubicín; C: cyclofosamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab

Analýza DFS bola tiež vykonaná pri finálnej analýze OS zo spoločnej analýzy štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831. Aktualizované výsledky analýzy DFS (stratifikované HR=0,61; 95 % IS [0,54, 0,69]) potvrdili podobný prínos DFS porovnateľný k definitívnej primárnej analýze DFS, napriek 24,8 % pacientom v skupine AC → P, ktorí prešli na trastuzumab. V 8 rokoch bolo odhadované prežívanie bez známk ochorenia 77,2 % (95 % IS: 75,4, 79,1) v skupine AC→PH, s absolútnym prínosom 11,8 % v porovnaní so skupinou AC→P.

V štúdií BCIRG 006 sa trastuzumab podával buď v kombinácii s docetaxelom po AC chemoterapii (AC→DH) alebo v kombinácii s docetaxelom a karboplatinou (DCarbH).

Docetaxel sa podával takto:

- intravenózný docetaxel 100 mg/m² ako 1– hodinová intravenózna infúzia podávaná každé 3 týždne v 4 cykloch (v deň 2 prvého cyklu a v deň 1 každého nasledujúceho cyklu)

alebo

- intravenózný docetaxel – 75 mg/m² ako 1-hodinová intravenózna infúzia podávaná každé 3 týždne v 6 cykloch (v deň 2 prvého cyklu, v deň 1 každého cyklu);

po čom nasledovala:

- karboplatina – v cieľovej hodnote AUC = 6 mg/ml/min, podávaný v intravenózne infúzii počas 30 – 60 minút, opakované každé 3 týždne, celkovo v šiestich cykloch.

Trastuzumab sa podával týždenne s chemoterapiou a následne každé 3 týždne celkovo počas 52 týždňov.

Výsledky účinnosti zo štúdie BCIRG 006 sú zhrnuté v tabuľkách 9 a 10. Medián ďalšieho sledovania bol 2,9 rokov v AC→D skupine a 3,0 roky v AC→DH a DCarbH skupinách.

Tabuľka 9: Prehľad analýz účinnosti v štúdií BCIRG 006 AC→D oproti AC→DH

Parameter	AC→D (N = 1 073)	AC→DH (N = 1 074)	Pomer rizík oproti AC→D (95 % IS) p-hodnota
Prežívanie bez prejavov ochorenia Počet pacientov s príhodou	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001
Vzdialená recidíva Počet pacientov s príhodou	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p<0,0001
Celkové prežívanie (úmrtie) Počet pacientov s príhodou	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p=0,0024

AC→D = doxorubicín plus cyklofosamid, po ktorých nasleduje docetaxel; AC→DH = doxorubicín plus cyklofosamid, po ktorých nasleduje docetaxel plus trastuzumab; IS = interval spoľahlivosti

Tabuľka 10: Prehľad analýz účinnosti v štúdií BCIRG 006 AC→D oproti DCarbH

Parameter	AC→D (N = 1 073)	DCarbH (N = 1 074)	Pomer rizík oproti AC→D (95 % IS)
Prežívanie bez prejavov ochorenia Počet pacientov s príhodou	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Vzdialená recidíva Počet pacientov s príhodou	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p=0,0008
Úmrtie (príhoda OS) Počet pacientov s príhodou	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p=0,0182

AC→D = doxorubicín plus cyklofosamid, po ktorých nasleduje docetaxel; DCarbH = docetaxel, karboplatina a trastuzumab; IS = interval spoľahlivosti

V BCIRG 006 klinickej štúdií pre primárny cieľový ukazovateľ, DFS (prežívanie bez prejavov ochorenia), pomer rizík sa premieta do absolútneho prínosu 3-ročného prežívania bez prejavov ochorenia 5,8 percentuálnych bodov (86,7 % oproti 80,9 %) v prospech skupiny s AC→DH (trastuzumabom) a 4,6 percentuálnych bodov (85,5 % oproti 80,9 %) v prospech skupiny DCarbH (trastuzumab) v porovnaní s AC → D.

V klinickej štúdií BCIRG 006, 213/1075 pacientov v skupine DCarbH (TCH), 221/1074 pacientov v skupine AC → DH (AC → TH) a 217/1073 v skupine AC → D (AC → T) mali stav výkonnosti podľa Karnofského ≤ 90 (buď 80 alebo 90). V tejto podskupine pacientov nebol zaznamenaný žiaden prínos prežívania bez prejavov ochorenia (DFS) (pomer rizík = 1,16, 95 % IS [0,73, 1,83] v DCarbH (TCH) oproti AC → D (AC → T), pomer rizík 0,97, 95 % IS [0,60, 1,55], v AC → DH (AC → TH) oproti AC → D).

V ďalšej post-hoc exploračnej analýze bola uskutočnená združená analýza súboru údajov z klinických štúdií NSABP B-31/NCCTG N9831* a BCIRG006 spájajúcich DFS príhody a symptomatické srdcové príhody, ktoré sú zhrnuté v tabuľke 11:

Tabuľka 11: Výsledky post-hoc exploračnej analýzy z klinických štúdií NSABP B-31/NCCTG N9831* a BCIRG006 spájajúcich DFS príhody a symptomatické srdcové príhody

	AC→PH (oproti AC→P) (NSABP B-31 a NCCTG N9831)*	AC→DH (oproti AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (oproti AC→D) (BCIRG 006)
Primárna analýza účinnosti DFS Pomer rizík (95 % IS) p-hodnota	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p< 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Analýza účinnosti dlhodobého následného sledovania (follow-up)** DFS Pomer rizík (95 % IS) p-hodnota	0,61 (0,54; 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p=0,0011
Post-hoc exploračná analýza s DFS a symptomatickými kardiálnymi príhodami Dlhodobé následné sledovanie follow-up** Pomer rizík (95% IS)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doxorubicín; C: cyklofosamid; P: paklitaxel; D: docetaxel; Carb: karboplatina; H: trastuzumab

IS = interval spoľahlivosti

*V čase definitívnej analýzy DFS. Medián ďalšieho sledovania bol 1,8 roka u pacientov v skupine AC→P a 2,0 roky u pacientov v skupine AC→PH

** Medián trvania dlhodobého následného sledovania v spojenej analýze klinických štúdií bol u pacientov v skupine AC→PH 8,3 rokov (rozsah 0,1 až 12,1) a 7,9 rokov (rozsah 0,0 až 12,2) v ramene AC→P; medián trvania dlhodobého následného sledovania v štúdiu BCIRG006 bol 10,3 rokov v ramene AC→D (rozsah 0,0-12,6) aj v skupine DCarbH (rozsah 0,0-13,1); a 10,4 rokov (rozsah 0,0-12,7) v skupine AC→DH .

Včasný karcinóm prsníka (neoadjuvantná-adjuvantná liečba)

Zatiaľ nie sú dostupné výsledky porovnávajúce účinnosť trastuzumabu podávaného s chemoterapiou v adjuvantnej liečbe s výsledkami získanými v neoadjuvantnej/adjuvantnej liečbe.

V neoadjuvantnej-adjuvantnej liečbe bola štúdia MO16432, multicentrické, randomizované klinické skúšanie, navrhnuté na skúmanie klinickej účinnosti súbežného podávania trastuzumabu s neoadjuvantnou chemoterapiou vrátane antracyklínu aj taxánu, po ktorých nasledovalo adjuvantné podávanie trastuzumabu, až do celkového trvania liečby 1 rok. Do štúdie boli zaradení pacienti s novodiagnostikovaným lokálne pokročilým (štádium III) alebo inflamatórnym VKP. Pacienti s HER2+ nádormi boli randomizovaní tak, aby dostávali buď neoadjuvantnú chemoterapiu súčasne s neoadjuvantnou-adjuvantnou liečbou trastuzumabom alebo samotnú neoadjuvantnú chemoterapiu.

V štúdiu MO16432 sa trastuzumab (nasycovacia dávka 8 mg/kg nasledovaná udržiavacou dávkou 6 mg/kg každé 3 týždne) podával súbežne s 10 cyklami neoadjuvantej chemoterapie

nasledovne:

- Doxorubicín 60 mg/m² a paklitaxel 150 mg/m² podávané každé 3 týždne počas 3 cyklov,

po ktorých nasledoval

- Paklitaxel 175 mg/m² podávaný každé 3 týždne počas 4 cyklov,

po ktorých nasledovalo

- CMF v 1. a 8. deň každé 4 týždne počas 3 cyklov

po ktorých po operácii nasledovalo

- Podávanie ďalších cyklov adjuvantného trastuzumabu (na dokončenie 1 roka liečby)

Výsledky účinnosti zo štúdie MO16432 sú zhrnuté v tabuľke 12. Medián trvania sledovania v skupine s trastuzumabom bol 3,8 rokov.

Tabuľka 12: Výsledky účinnosti zo štúdie MO16432

Parameter	Chemo + Trastuzumab (n=115)	Len chemo (n=116)	
Prežívanie bez príhody			Pomer rizík (95 % IS)
Počet pacientov s príhodou	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p=0,0275
Celková patologická kompletná odpoveď* (95 % IS)	40 % (31,0; 49,6)	20,7 % (13,7; 29,2)	p=0,0014
Celkové prežívanie			Pomer rizík (95 % IS)
Počet pacientov s príhodou	22	33	0,59 (0,35; 1,02) p=0,0555

* definovaná ako žiadny invazívny karcinóm v prsníku a axilárnych uzlinách

Absolútny prínos 13 percentuálnych bodov v prospech skupiny s trastuzumabom bol odhadovaný z hľadiska 3-ročného prežívania bez príhody (65 % v porovnaní s 52 %).

Metastatický karcinóm žalúdka

Trastuzumab sa skúmal v randomizovanom, otvorenom klinickom skúšaní fázy III ToGA (BO18255) v kombinácii s chemoterapiou oproti chemoterapii samotnej.

Chemoterapia sa podávala takto:

- kapecitabín – 1 000 mg/m² perorálne dvakrát denne počas 14 dní každé tri týždne, 6 cyklov (od večera 1. dňa 1 do rána 15. dňa každého cyklu)
- alebo
- intravenózne 5-fluóruracil – 800 mg/m²/deň vo forme kontinuálnej intravenózne infúzie počas 5 dní, podávanej každé 3 týždne, 6 cyklov (1. až 5. deň každého cyklu).

Každý druh chemoterapie sa podával spolu:

- s cisplatinou – 80 mg/m² každé 3 týždne, 6 cyklov v 1. deň každého cyklu.

Výsledky účinnosti z klinickej štúdie BO18225 sú zhrnuté v tabuľke 13:

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti z klinickej štúdie BO18225

Parameter	FP N = 290	FP + H N = 294	Pomer rizík (95 % IS)	p-hodnota
Celkové prežívanie, medián v mesiacoch	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Prežívanie bez progresie ochorenia, medián v mesiacoch	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Čas do progresie ochorenia, medián v mesiacoch	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Celkový počet odpovedí, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0
Trvanie odpovede, medián v mesiacoch	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	<0,0001

FP + H: fluórpyrimidín/cisplatina + trastuzumab

FP: fluórpyrimidín/cisplatina

^a Pomer pravdepodobnosti

Do klinického skúšania boli zaradení pacienti, ktorí neboli predtým liečení pre HER2-pozitívny inoperabilný lokálne pokročilý alebo rekurentný a/alebo metastatický adenokarcinóm žalúdka alebo gastroezofageálneho spojenia a neboli vhodní na kuratívnu liečbu. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo celkové prežívanie, ktoré bolo definované ako čas od dátumu randomizácie do dátumu úmrtia z akejkoľvek príčiny. V čase analýzy zomrelo celkovo 349 randomizovaných pacientov: 182 pacientov (62,8 %) v kontrolnej skupine a 167 pacientov (56,8 %) v liečebnej skupine. Väčšina úmrtí súvisela so základným nádorovým ochorením.

Post-hoc analýzy podskupín naznačujú, že pozitívne liečebné účinky sú obmedzené na tumory s vyššou hladinou HER2 proteínu (IHC 2+ /FISH+ alebo IHC 3+). Medián celkového prežívania v skupine s vysokou expresiou receptora HER2 bol 11,8 mesiaca oproti 16 mesiacom, PR 0,65 (95 % IS 0,51 – 0,83) a medián prežívania bez známkov ochorenia bol 5,5 mesiaca oproti 7,6 mesiaca, PR 0,64 (95 % IS 0,51 – 0,79) pri FP oproti FP + H v tomto poradí. Pri celkovom prežívaní bol PR 0,75 (IS 95 % 0,51 – 1,11) v skupine IHC 2+/FISH+ a v skupine IHC 3+/FISH bol PR 0,58 (IS 95 % 0,41 – 0,81).

V exploratívnej analýze podskupiny, ktorá sa uskutočnila v klinickom skúšaní ToGA (BO18255), sa nezistil zjavný benefit na celkové prežívanie pri pridaní trastuzumabu do liečby pacientom s ECOG PS 2 pri zaradení do štúdie [HR 0,96 (95 % IS 0,51-1,79), s nemerateľným ochorením [HR 1,78 (95 % IS 0,87-3,66)] a lokálne pokročilým ochorením [HR 1,20 (95 % IS 0,29-4,97)].

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre trastuzumab s ohľadom na všetky vekové podskupiny pediatrickej populácie pre karcinóm prsníka a žalúdka (pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika trastuzumabu sa hodnotila analýzou populačného farmakokinetického modelu za použitia skupiny údajov od 1582 subjektov, vrátane pacientov s HER2 pozitívnym MKP, VKP, MKŽ a iných typov karcinómov a zdravých dobrovoľníkov v 18 klinických skúšaniach fázy I, II a III s intravenóznym trastuzumabom. Dvojkompartimentový model s paralelnou lineárnou a nelineárnou elimináciou z centrálneho kompartmentu popísal profil trastuzumabu koncentrácia-čas. Pre nelineárnu

elimináciu sa celkový klírens zvýšil pri znížených koncentráciách. Z toho dôvodu nemôže byť vyvedená hodnota konštanty biologického polčasu trastuzumabu. $T_{1/2}$ sa znižuje so znižujúcimi sa koncentraciami v rámci dávkovacieho intervalu (pozri Tabuľku 16). Pacienti s MKP a VKP mali podobné farmakokinetické parametre (napr. klírens (CL), objem centrálneho kompartmentu (V_c) a predpokladané populačné expozície v rovnovážnom stave (C_{min} , C_{max} a AUC). Lineárny klírens pre MKP bol 0,136 l/deň; 0,112 l/deň pre VKP a 0,176 l/deň pre MKŽ. Nelineárne hodnoty parametrov eliminácie pre MKP, VKP a MKŽ pacientov boli 8,81 mcg/deň pre maximálnu mieru eliminácie (V_{max}) a 8,92 μ g/ml pre konštantu Michaelis-Menten (K_m). Objem centrálnych kompartmentov bol 2,62 l pre pacientov s MKP a VKP a 3,63 l pre pacientov s MKŽ. Vo finálnych populačných FK modeloch boli okrem primárneho typu karcinómu navyše identifikované, ako štatisticky významné kovariáty ovplyvňujúce expozíciu trastuzumabu, telesná hmotnosť, sérová aspartát-aminotransferáza a albumín. Každopádne magnitúda účinku týchto kovariátov na expozíciu trastuzumabu poukazuje na to, že je nepravdepodobné, aby tieto kovariáty mali klinicky významný účinok na koncentrácie trastuzumabu.

Predpokladané populačné FK hodnoty expozície (stredná hodnota s 5. – 95. percentilami) a FK hodnoty parametrov pri klinicky relevantných koncentráciách (C_{max} a C_{min}) pre pacientov s MKP, VKP a MKŽ liečených schváleným dávkovacím režimom q1w a q3w sú zobrazené v Tabuľke 14 (Cyklus 1), Tabuľke 15 (rovnovážny stav), a Tabuľke 16 (FK parametre) nižšie.

Tabuľka 14 FK hodnoty expozície (stredná hodnota s 5. – 95. percentilami) v predpokladanom populačnom Cykle 1 pre dávkovací režim s intravenóznym trastuzumabom u pacientov s MKP, VKP a MKŽ

Režim	Primárny typ karcinómu	N	C_{min} (mcg/ml)	C_{max} (mcg/ml)	AUC _{0-21 dní} (mcg.deň/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MKP	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	VKP	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	MKŽ	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1109 (588 – 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MKP	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 – 1584)
	VKP	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Tabuľka 15 FK hodnoty expozície pre rovnovážny stav (stredná hodnota s 5. - 95. percentilami) pre dávkovací režim s intravenóznym trastuzumabom u pacientov s MKP, VKP a MKŽ

Režim	Primárny typ karcinómu	N	$C_{min,ss}$ (mcg/ml)	$C_{max,ss}$ (mcg/ml)	$AUC_{ss, 0-21}$ dní (mcg.deň/ml)	Čas do rovnovážneho stavu ^{***} (týždeň)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MKP	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	VK _P		53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	MK _Ž		32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MKP	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	VK _P		72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	14

* $C_{min,ss}$ – C_{min} v rovnovážnom stave

** $C_{max,ss}$ = C_{max} v rovnovážnom stave

*** čas do 90% rovnovážneho stavu

Tabuľka 16 Predpokladané populačné FK hodnoty pri rovnovážnom stave pre dávkovací režim s intravenóznym trastuzumabom u pacientov s MKP, VKP a MKŽ

Režim	Primárny typ karcinómu	N	Celkové CL rozsah z $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (l/deň)	Rozsah $t_{1/2}$ z $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (deň)
8 mg/kg + 6mg/kg q3w	MKP	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	VKP	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	MK _Ž	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MKP	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	VKP	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Vyplavenie účinku trastuzumabu (washout)

Vyplavenie účinku (washout) trastuzumabu sa hodnotilo po jeho intravenóznom podaní v q1w alebo q3w za použitia FK populačného modelu. Výsledky týchto simulácií naznačujú, že najmenej 95 % pacientov dosiahne koncentrácie <1 mcg/ml (približne 3% z predpokladanej populácie $C_{min,ss}$ alebo približne 97% washout) do 7 mesiacov.

HER2-ECD uvoľnený do obehu

Výskumné analýzy kovariátov s informáciou z podskupiny pacientov naznačujú, že pacienti s vyšším stupňom koncentrácie HER2-ECD dosiahli rýchlejší nelineárny klírens (nižší K_m) ($P < 0,001$). Zistila sa súvislosť medzi koncentráciou antigénu a hladinou SGOT/AST, dopad koncentrácie antigénu na klírens môže byť čiastočne vysvetlený hladinami SGOT/AST.

Východiskové hladiny HER2-ECD pozorované u pacientov s MKŽ (metastatický karcinóm žalúdka) boli porovnateľné s hladinami u pacientov s MKP (metastatický karcinóm prsníka) a VKP (včasný karcinóm prsníka), nebol pozorovaný žiaden evidentný dopad na klírens trastuzumabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách trvajúcich až 6 mesiacov, v teratologických štúdiách reprodukčnej toxicity, štúdiách fertility u žien a v štúdiách zameraných na neskorú gestačnú toxicitu a prestup liečiva cez placentu neboli získané žiadne dôkazy o jednorazovej resp. opakovanej toxicite liečiva. Zercepac nie je genotoxický. Trehalóza - hlavná pomocná látka lieku v štúdiu nevykazovala žiadne známky toxicity.

Neboli vykonané žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách na stanovenie karcinogénneho potenciálu Zercepacu alebo kvôli zisteniu jeho vplyvu na plodnosť samcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidíniumchlorid
L-histidín
 α, α -dihydrát trehalózy
polysorbát 20

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať alebo riediť s inými liekmi, okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Liek sa nesmie riediť roztokom glukózy, pretože dochádza k vyzrážaniu bielkoviny.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená liekovka

4 roky.

Po rekonštitúcii a zriedeníu za aseptických podmienok

Po rekonštitúcii sterilnou vodou na injekciu za aseptických podmienok bola preukázaná chemická a fyzická stabilita rekonštituovaného roztoku počas 48 hodín pri 2 °C – 8 °C.

Po zriedení za aseptických podmienok v polyetylénových a polypropylénových vakoch obsahujúcich 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného bola chemická a fyzikálna stabilita Zercepacu preukázaná až do 84 dní pri 2 °C – 8 °C, 7 dní pri 2 °C – 8 °C a 24 hodín pri teplote 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má nariedený roztok a infúzny roztok Zercepacu použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, používateľ je zodpovedný za dĺžku a podmienky jeho uchovávania pred jeho použitím, ak rekonštitúcia prebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Rekonštituovaný roztok nezmrazujte.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Podmienky uchovávania rekonštituovaného a nariedeného lieku pozri v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Zercepac 60 mg prášok na infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka z číreho skla typu I s obsahom 10 ml s bromobutylovou gumovou zátkou, obsahujúca 60 mg trastuzumabu.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Zercepac 150 mg prášok na infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka z číreho skla typu I s obsahom 20 ml s bromobutylovou gumovou zátkou, obsahujúca 150 mg trastuzumabu.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Zercepac 420 mg prášok na infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka z číreho skla typu I s obsahom 50 ml s bromobutylovou gumovou zátkou, obsahujúca 420 mg trastuzumabu.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Infúzny roztok Zercepacu sa dodáva v sterilných, nepyrogénnych liekovkách bez konzervačných látok v liekovkách na jednorazové použitie.

Keďže liek neobsahuje žiadne antimikrobiálne ani bakteriostatické látky, musí byť rekonštitúcia a riedenie majú prebiehať za príslušných aseptických podmienok. Počas riedenia sa má s Zercepacom manipulovať s opatnosťou, aby sa zabezpečilo, že roztok zostane sterilný.

Príprava, rekonštitúcia a skladovanie za aseptických podmienok:

Príprava infúzie má byť:

- vykonaná vyškoleným zdravotníckym personálom v súlade so správnou klinickou praxou pre prípravu, zvlášť s ohľadom na aseptickú prípravu parenterálnych liekov.
- pripravená laminárnym prúdením alebo v biologicky bezpečnom kabinete za použitia štandardných opatrení na bezpečnú prípravu liekov podávaných intravenózne.
- následne primerane skladovaná, aby sa zaistilo skladovanie pripraveného roztoku na intravenóznú infúziu za aseptických podmienok.

Návod na aseptické nariedenie:

1) Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstreknite príslušný objem (pozri nižšie) sterilnej vody na injekciu do injekčnej liekovky (ktorá nie je súčasťou balenia) obsahujúcej lyofilizovaný prášok trastuzumabu.

Prúd vody na injekciu nasmerujte na lyofilizovanú hruďku lieku. Na nariedenie lieku sa nesmú použiť iné rozpúšťadlá.

2) Pri nariedení si môžete pomôcť jemným krúžením s injekčnou liekovkou. **LIEKOVKOU NETRASTE!**

Po nariadení často dochádza k miernemu speneniu lieku. Injekčnú liekovku nechajte voľne stáť približne 5 minút. Nariedený roztok Zercepacu má čiru až svetložltú farbu a nesmie obsahovať žiadne viditeľné čiastočky.

Zercepac 60 mg prášok na infúzny koncentrát

Po nariadení obsahu 60 mg injekčnej liekovky s 3,0 ml sterilnej vody na injekciu získame 3,1 ml roztoku, ktorý slúži na jednorazové podanie. V 1 ml nariedeného roztoku sa nachádza približne 21 mg trastuzumabu, pH roztoku je približne 6,0. Osempercentná rezerva objemu umožňuje natiahnuť vyznačenú dávku 60 mg z každej injekčnej liekovky.

Zercepac 150 mg prášok na infúzny koncentrát

Po nariadení obsahu 150 mg injekčnej liekovky s 7,2 ml sterilnej vody na injekciu získame 7,5 ml roztoku, ktorý slúži na jednorazové podanie. V 1 ml nariedeného roztoku sa nachádza približne 21 mg trastuzumabu, pH roztoku je približne 6,0. Päťpercentná rezerva objemu umožňuje natiahnuť vyznačenú dávku 150 mg z každej injekčnej liekovky.

Zercepac 420 mg prášok na infúzny koncentrát

Po nariadení obsahu 420 mg injekčnej liekovky s 20,0 ml sterilnej vody na injekciu získame 20,6 ml roztoku, ktorý slúži na jednorazové podanie. V 1 ml nariedeného roztoku sa nachádza približne 21 mg trastuzumabu, pH roztoku je približne 6,0. Trojpercentná rezerva objemu umožňuje natiahnuť vyznačenú dávku 420 mg z každej injekčnej liekovky.

Počas riedenia sa má s Zercepacom manipulovať opatrne. Nadmerné spenenie počas riedenia alebo trasenie nariedeným roztokom môže spôsobiť ťažkosti s natiahnutím potrebného množstva lieku z injekčnej liekovky.

Nariedený roztok nezmrazujte.

Návod na aseptické riedenie rekonštituovaného roztoku

Potrebný objem roztoku sa vypočíta:

- na základe úvodnej dávky 4 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti alebo nasledujúcej týždennej dávky 2 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti pomocou nasledujúceho vzorca:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{dávka (4 mg/kg – úvodná alebo 2 mg/kg - udržiavacia)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrácia rekonštituovaného roztoku)}}$$

- na základe úvodnej dávky 8 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti alebo nasledujúcej dávky 6 mg/kg telesnej hmotnosti podanej každé tri týždne pomocou nasledujúceho vzorca:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{dávka (8 mg/kg – úvodná alebo 6 mg/kg - udržiavacia)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrácia rekonštituovaného roztoku)}}$$

Príslušné množstvo roztoku sa má natiahnuť z injekčnej liekovky za použitia sterilnej ihly a injekčnej striekačky a pridať do infúzneho vaku s obsahom 250 ml (9 mg/ml) 0,9 % roztoku chloridu sodného. Nepoužívajte roztoky s obsahom glukózy (pozri časť 6.2). Vak zľahka prevracajte, aby sa roztok premiešal a nedošlo pritom k speneniu.

Parenterálne lieky sa majú pred podaním skontrolovať voľným okom, či neobsahujú nejaké čiastočky a či nedošlo k zmene sfarbenia.

Medzi Zercepacom a polyetylénovými a polypropylénovými vakmi sa nepozorovali žiadne inkompatibility.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Zercepac 60 mg prášok na infúzny koncentrát

EU/1/20/1456/002

Zercepac 150 mg prášok na infúzny koncentrát

EU/1/20/1456/001

Zercepac 420 mg prášok na infúzny koncentrát

EU/1/20/1456/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. júla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú prístupné na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul Lutomska 50, 95-200 Pabianice
Poľsko

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holandsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Zercepac 60 mg, prášok na infúzny koncentrát

trastuzumab

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 60 mg trastuzumabu. Po rozpustení 1 ml koncentrátu obsahuje 21 mg trastuzumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež L-histidíniumchlorid monohydrát, L-histidín, polysorbát 20, α,α -dihydrát trehalózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na vnútrožilové použitie len po rozpustení a nariadení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1456/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Zercepac 60 mg, prášok na koncentrát
trastuzumab

Vnútrožilové použitie po rekonštitúcii a nariedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Accord

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Zercepac 150 mg, prášok na infúzny koncentrát

trastuzumab

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 150 mg trastuzumabu. Po rozpustení 1 ml koncentrátu obsahuje 21 mg trastuzumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež L-histidíniumchlorid monohydrát, L-histidín, polysorbát 20, α,α -dihydrát trehalózy

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na vnútrožilové použitie len po rozpustení a nariedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO

ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1456/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Zercepac 150 mg, prášok na koncentrát
trastuzumab

Vnútrožilové použitie po rekonštitúcii a nariedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Accord

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Zercepac 420 mg, prášok na infúzny koncentrát

trastuzumab

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 420 mg trastuzumabu. Po rozpustení 1 ml koncentrátu obsahuje 21 mg trastuzumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež L-histidíniumchlorid monohydrát, L-histidín, polysorbát 20, α,α -dihydrát trehalózy

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na vnútrožilové použitie len po rozpustení a nariedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO

ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1456/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Zercepac 420 mg, prášok na koncentrát
trastuzumab

Vnútrožilové použitie po rekonštitúcii a nariedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Accord

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa
Zercepac 60 mg prášok na infúzny koncentrát
Zercepac 150 mg prášok na infúzny koncentrát
Zercepac 420 mg prášok na infúzny koncentrát

trastuzumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4..

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zercepac a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Zercepac
3. Ako sa Zercepac podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zercepac
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zercepac a na čo sa používa

Zercepac obsahuje liečivo trastuzumab, čo je monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sa prichytávajú na určité bielkoviny alebo na antigény. Trastuzumab je vyvinutý tak, aby sa viazal selektívne na antigén, ktorý sa nazýva receptor ľudského epidermálneho rastového faktora 2 (HER2). HER2 sa nachádza vo veľkom množstve na povrchu niektorých rakovinových buniek, kde stimuluje ich rast. Keď sa Zercepac naviaže na HER2, zastavuje rast nádorových buniek a spôsobuje ich odumieranie.

Lekár vám môže predpísať Zercepac na liečbu karcinómu prsníka a žalúdka v prípade, že:

- máte včasný karcinóm prsníka s vysokou hladinou proteínu nazývaného HER2.
- máte metastatický karcinóm prsníka (rakovinu prsníka, ktorá sa rozšírila mimo pôvodného ložiska nádoru) s vysokou hladinou HER2. Zercepac je možné predpísať v kombinácii s chemoterapeutickými liekmi paklitaxel alebo docetaxel ako prvú liečbu metastatického karcinómu prsníka alebo ho možno predpísať samostatne, ak sa iné druhy liečby ukázali neúčinné. Používa sa aj v kombinácii s liekmi, ktoré sa volajú inhibítory aromatázy u pacientov s vysokou hladinou HER2 a s pozitívitou hormonálneho receptora pri metastatickom karcinóme prsníka (karcinóme, ktorý je citlivý na prítomnosť ženských pohlavných hormónov).
- máte metastatický karcinóm žalúdka s vysokou hladinou HER2 – Zercepac sa kombinuje s inými liekmi proti rakovine kapecitabínom alebo 5-fluóruracilom a cisplatinou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Zercepac

Nepoužívajte Zercepac ak:

- ste alergický (precitlivený) na trastuzumab, myšie bielkoviny alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- máte vážne ťažkosti s dýchaním v pokoji z dôvodu nádorového ochorenia alebo ak potrebujete podpornú kyslíkovú liečbu.

Upozornenia a opatrenia

Lekár bude starostlivo dozerat' na vašu liečbu.

Kontrola srdca

Liečba Zercepacom samotným alebo s taxánmi môže ovplyvniť činnosť vášho srdca, zvlášť ak ste niekedy užívali antracyklíny (taxány a antracyklíny sú dva druhy liekov používaných na liečbu nádorov). Účinky môžu byť mierne až závažné a môžu spôsobiť úmrtie. Z tohto dôvodu bude funkcia vášho srdca skontrolovaná pred liečbou Zercepacom, v priebehu liečby (každé tri mesiace) a po liečbe (do dvoch až piatich rokov). V prípade, že by u vás došlo k akýmkoľvek prejavom srdcového zlyhania (nedostatočné čerpanie krvi srdcom), funkcia vášho srdca môže byť kontrolovaná častejšie (každých šesť až osem týždňov), je možné, že vám predpíšu liečbu na srdcové zlyhanie alebo je možné, že liečbu Zercepacom budete musieť ukončiť.

Povedzte lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre predtým, ako vám podajú Zercepac ak:

- ste mali zlyhanie srdca, ochorenie koronárnych tepien, poškodenie srdcových chlopní (srdcový šelest), vysoký krvný tlak, užívali ste nejaký liek na vysoký krvný tlak alebo práve užívate nejaký liek na vysoký krvný tlak.
- ste používali alebo v súčasnosti používate liek nazývaný doxorubicín alebo epirubicín (lieky používané na liečbu nádoru). Tieto lieky (alebo všetky ďalšie antracyklíny) môžu pri liečbe Zercepacom poškodiť srdcový sval a zvýšiť riziko srdcových komplikácií.
- trpíte dýchavičnosťou, zvlášť ak v súčasnosti užívate taxány. Zercepac môže vyvolávať ťažkosti s dýchaním, najmä pri prvom podaní. Stav môže byť závažnejší, ak sa vám už teraz zle dýcha. Vo veľmi zriedkavých prípadoch došlo k úmrtiu pacientov, ktorí už pred začiatkom liečby Zercepacom trpeli vážnymi problémami s dýchaním.
- ste sa niekedy liečili na iný druh rakoviny.

Ak dostávate Zercepac spolu s inými liekmi na liečbu nádorov, napríklad s paklitaxelom, docetaxelom, inhibítorom aromatázy, kapecitabínom, 5-fluóruuracilom alebo cisplatinou, prečítajte si aj písomné informácie pre používateľa pre tieto lieky.

Deti a dospievajúci

Liečba Zercepacom sa u osôb mladších ako 18 rokov neodporúča.

Iné lieky a Zercepac

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Môže trvať až 7 mesiacov, kým sa Zercepac vylúči z organizmu. Preto ak začnete nejakú novú liečbu do 7 mesiacov, upozornite svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, že ste sa liečili Zercepacom.

Tehotenstvo

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať tento liek.
- Počas liečby Zercepacom a ešte 7 mesiacov po ukončení liečby by ste mali používať účinnú antikoncepciu.
- Váš lekár vás bude informovať o rizikách a prínosoch užívania Zercepacu v priebehu tehotenstva. V zriedkavých prípadoch došlo u tehotných žien liečených Zercepacom k úbytku

(plodovej) vody, ktorá v maternici obklopuje dieťa. Táto situácia môže byť škodlivá pre vaše dieťa v maternici a je spojená s nie úplne vyvinutými pľúcami, čo môže viesť k úmrtiu plodu.

Dojčenie

Počas liečby Zercepacom a ešte 7 mesiacov po poslednej dávke Zercepacu nedojčíte dieťa lebo Zercepac sa môže preniesť na vaše dieťa prostredníctvom materského mlieka.

Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Zercepac môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, ak sa u vás počas liečby objavia príznaky, ako je závrat, ospalosť, triaška alebo horúčka, nesmiete viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým tieto príznaky nevymiznú.

Sodík

Zercepac obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa Zercepac podáva

Pred začiatkom liečby lekár v nádore stanoví množstvo HER2. Len pacienti s vysokými hodnotami HER2 budú dostávať liečbu Zercepacom. Zercepac môže podávať len lekár alebo zdravotná sestra. Lekár vám predpíše dávkovanie a liečebný režim, ktorý je pre vás vhodný. Dávkovanie Zercepacu závisí od telesnej hmotnosti a počet infúzií od reakcie na liečbu.

Zercepac na intravenózne použitie sa podáva formou intravenózne infúzie („kvapkaním“) priamo do žily. Prvá dávka sa podáva v trvaní 90 minút; počas podávania budete pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka pre prípad, že by sa vyskytli akékoľvek vedľajšie účinky. Ak sa začiatková dávka znáša dobre, nasledujúce sa môžu podávať počas 30 minút (pozri časť 2, „Upozornenia a opatrenia“). Počet infúzií, ktoré dostanete, bude závisieť od toho, ako budete odpovedať na liečbu. Váš lekár sa s vami o tom porozpráva.

Aby sa predišlo chybám v medikácii, je dôležité skontrolovať označenie na injekčných liekovkách, aby sa zabezpečilo, že liek, ktorý sa pripravuje a podáva je Zercepac (trastuzumab) a nie iný liek obsahujúci trastuzumab (napr. trastuzumab emtanzin alebo trastuzumab deruxtekan).

Pri včasnom karcinóme prsníka, metastázujúcim karcinóme prsníka a pokročilom karcinóme žalúdka sa Zercepac podáva každé 3 týždne. Pri metastázujúcim karcinóme prsníka sa Zercepac môže podávať aj raz týždenne.

Ak prestanete používať Zercepac

Neprestaňte používať tento liek bez predchádzajúcej konzultácie so svojim lekárom. Všetky dávky sa majú užívať v správnom čase každý týždeň alebo každé tri týždne (závisí na vašom režime dávkovania). Tak bude liek pôsobiť čo najúčinnšie.

Môže trvať až 7 mesiacov, kým sa Zercepac vylúči z tela. Preto sa váš lekár môže rozhodnúť, že vám bude naďalej kontrolovať funkciu srdca aj po ukončení liečby.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Niektoré z nich môžu byť závažné a môžu viesť k hospitalizácii pacienta.

Závažné vedľajšie účinky

Počas infúzie Zercepacu sa môže objaviť triaška, horúčka a ďalšie príznaky podobné chrípke. Uvedené účinky sú veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb). Ďalšie príznaky v súvislosti s podaním infúzie sú: nevoľnosť (nauzea), vracanie, bolesť, zvýšené svalové napätie a tras, bolesť hlavy, závraty, poruchy dýchania, zvýšenie alebo zníženie krvného tlaku, poruchy srdcového rytmu (palpitácie, búšenie srdca alebo nepravidelný tep), opuch tváre a pier, vyrážka a pocit únavy. Niektoré z týchto príznakov môžu byť závažné, u niekoľkých pacientov došlo i k úmrtiu (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).

K uvedeným účinkom dochádza prevažne pri prvej intravenózne infúzii („kvapkaní“ do žily) a v priebehu prvých pár hodín od začiatku podávania infúzie. Prejavy sú zvyčajne prechodné. Počas infúzie a najmenej 6 hodín od začiatku prvej infúzie a 2 hodiny od začiatku nasledujúcich infúzií budete pod dohľadom lekára alebo zdravotnej sestry. Ak dôjde k niektorej reakcii, lekár alebo sestra spomalí alebo ukončí podávanie infúzie a môže vám podať lieky na potlačenie vedľajších účinkov. Po úprave príznakov je možné v podávaní infúzie pokračovať.

Občas sa stáva, že príznaky sa začnú prejavovať neskôr ako po 6 hodinách od začiatku podávania infúzie. Ak sa vám to stane, ihneď vyhľadajte lekára. Niekedy sa príznaky zmiernia a neskôr opäť zhoršia.

Ďalšie závažné vedľajšie účinky, ktoré priamo nesúvisia s infúziou, sa môžu objaviť kedykoľvek v priebehu liečby Zercepacom. **Ihneď povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:**

- Niekedy sa v priebehu liečby a príležitostne aj po ukončení liečby môžu vyskytnúť srdcové ťažkosti a môžu byť závažné. Patrí medzi ne oslabenie srdcového svalu, ktoré môže viesť k zlyhaniu srdca, zápal (opuch, sčervenanie, pocit tepla a bolesť) výstelky okolo srdca a poruchy srdcového rytmu. Môže to vyvolávať také príznaky ako dýchacie ťažkosti (vrátane ťažkostí objavujúcich sa v noci), kašeľ, zadržiavanie tekutín (opuchy) v nohách alebo rukách, palpitácie (búšenie srdca alebo nepravidelný tep) (pozri časť 2 Kontrola srdca).

Lekár vám bude počas liečby a po nej pravidelne kontrolovať srdcovú činnosť, avšak ak si všimnete niektorý z vyššie spomínaných príznakov, mali by ste mu to hneď oznámiť.

- Syndróm rozpadu tumoru (zoskupenie metabolických komplikácií vyskytujúcich sa po protirakovinovej liečbe, charakterizované vysokými hladinami draslíka a fosforečnanu v krvi a nízkou hladinou vápnika v krvi). Príznaky môžu zahŕňať problémy s obličkami (slabosť, dýchavičnosť, únava a zmätenosť), problémy so srdcom (búšenie srdca alebo zrýchlený alebo spomalený tep), záchvaty, vracanie alebo hnačku a trpnutie v ústach, rukách alebo nohách.

Ak budete mať niektorý z vyššie uvedených príznakov keď ukončíte liečbu Zercepacom, navštívte svojho lekára a povedzte mu, že ste boli predtým liečení Zercepacom.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté vedľajšie účinky Zercepacu: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:

- infekcie
- hnačka
- zápcha
- pálenie záhy (dyspepsia)
- únava
- kožná vyrážka
- bolesť na hrudi
- bolesť brucha
- bolesť kĺbov

- nízky počet červených a bielych krviniek (ktoré pomáhajú bojovať s infekciou) občas s horúčkou
- bolesť svalov
- konjunktivitída (zápal očných spojoviek)
- slzenie očí
- krvácanie z nosa
- výtok z nosa
- vypadávanie vlasov
- triaška
- návaly horúčavy
- závrat
- ochorenie nechťov
- úbytok telesnej hmotnosti
- nechutenstvo
- nespavosť (insomnia)
- zmenené vnímanie chuti
- nízky počet krvných doštičiek
- modriny
- necitlivosť alebo mravčenie v prstoch na rukách a nohách, ktoré sa príležitostne môže rozšíriť do zvyšku končatiny
- začervenanie, opuch alebo ranky v ústach a/alebo v hrdle
- bolesť, opuch, začervenanie alebo mravčenie v prstoch na rukách a nohách
- dýchavičnosť
- bolesť hlavy
- kašeľ
- vracanie
- nauzea (nutkanie na vracanie).

Časté vedľajšie účinky: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- alergické reakcie
- infekcie hrdla
- infekcie močového mechúra a kože
- zápal prsníka
- zápal pečene
- poruchy obličiek
- zvýšené svalové napätie alebo tenzia (hypertónia)
- bolesť v rukách a/alebo v nohách
- vyrážka (svrbivá)
- ospanlivosť (somnolencia)
- hemoroidy
- svrbenie kože
- sucho v ústach a suchá koža
- znížená tvorba slz
- potenie
- pocit slabosti a choroby
- úzkosť
- depresia
- astma
- infekcia pľúc
- poruchy funkcie pľúc
- bolesť chrbta
- bolesť šije
- bolesť kostí

- akné
- kŕče v nohách.

Menej časté vedľajšie účinky: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- hluchota
 - hrboľatá vyrážka
- v

Zriedkavé vedľajšie účinky Zercepacu: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- žltacka
- anafylaktické reakcie

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou: častot sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- nezvyčajná alebo zhoršená zrážanlivosť krvi
- vysoké hladiny draslíka
- opuch alebo krvácanie očného pozadia
- šok
- nepravidelnosti srdcového rytmu
- dychová tieseň
- zlyhávanie dýchania
- náhle hromadenie tekutiny v pľúcach
- náhle zúženie dýchacích ciest
- veľmi nízka hladina kyslíka v krvi
- ťažkosti s dýchaním vo vodorovnej polohe
- porucha funkcie pečene
- opuch tváre, pier a hrdla
- zlyhávanie funkcie obličiek
- nezvyčajne nízka hladina tekutiny okolo plodu v maternici
- nedostatočný vývoj pľúc plodu v maternici
- nedostatočný vývoj obličky plodu v maternici

Niektoré z týchto účinkov môžu byť spôsobené nádorom. Ak dostávate Zercepac v kombinácii s chemoterapiou, niektoré môže vyvolávať chemoterapia.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zercepac

Zercepac bude uchovávaný zdravotníckymi pracovníkmi v nemocnici alebo na klinike.

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení vonkajšieho obalu a na označení štítka injekčnej liekovky po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Neotvorená liekovka sa má uchovávať v chladničke (2°C – 8°C).
- Rekonštituovaný roztok neuchováajte v mrazničke.
- Infúzne roztoky sa majú použiť hneď po nariedení. Ak sa nepoužijú okamžite, za dobu uchovávaní a za podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ.
- Zercepac nepoužite, ak pred podaním v roztoku spozorujete nejaké čiastočky alebo zmenu jeho zafarbenia.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zercepac obsahuje

- Liečivo je trastuzumab. Každá injekčná liekovka obsahuje buď:
- 60 mg trastuzumabu, ktorý sa má rozpustiť v 3,0 ml sterilnej vody na injekciu, alebo
- 150 mg trastuzumabu, ktorý sa má rozpustiť v 7,2 ml sterilnej vody na injekciu, alebo
- 420 mg trastuzumabu, ktorý sa má rozpustiť v 20,0 ml sterilnej vody na injekciu.
- Výsledný roztok obsahuje približne 21 mg/ml trastuzumabu.
- Ďalšie zložky sú L-histidíniumchlorid monohydrát, L-histidín, dihydrát α,α -trehalózy, polysorbát 20.

Ako vyzerá Zercepac a obsah balenia

Zercepac je prášok na infúzny koncentrát na intravenózne podanie, ktorý sa dodáva v sklenených injekčných liekovkách s gumovou zátkou s obsahom 60 mg alebo 150 mg alebo 420 mg trastuzumabu. Prášok je v peletách bielej až svetložltej farby sušených za mrazu. Jedna škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku s práškom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holandsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM.RRRR}>

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

Infúzny roztok Zercepacu sa dodáva v sterilných, nepyrogénnych liekovkách bez konzervačných látok, v liekovkách na jednorazové použitie.

Aby sa predišlo chybám v medikácii, je dôležité skontrolovať označenie na injekčných liekovkách, aby sa zabezpečilo, že liek, ktorý sa pripravuje a podáva je Zercepac (trastuzumab) a nie iný liek obsahujúci trastuzumab (napr. trastuzumab emtanzin alebo trastuzumab deruxtekan).

Tento liek sa vždy musí uchovávať v uzavretom pôvodnom balení a v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C.

Keďže liek neobsahuje žiadne antimikrobiálne ani bakteriostatické látky, rekonštitúcia a nariedenie majú prebiehať za príslušných aseptických podmienok. Počas riedenia sa má s Zercepacom manipulovať s opatrnosťou, aby sa zabezpečilo, že roztok zostane sterilný.

Injekčná liekovka Zercepacu nariedeného sterilnou vodou na injekciu (nie je súčasťou balenia) za aseptických podmienok si pri teplote 2 °C – 8 °C uchováva chemickú a fyzikálnu stabilitu počas 48 hodín od nariedenia, pričom sa nesmie zmrazovať.

Po zriedení za aseptických podmienok v polyetylénových a polypropylénových vakoch obsahujúcich 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného bola chemická a fyzikálna stabilita Zercepacu preukázaná až do 84 dní pri 2 °C – 8 °C, 7 dní pri 2 °C – 8 °C a 24 hodín pri teplote 30°C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má nariedený roztok a infúzny roztok Zercepacu použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, používateľ je zodpovedný za dĺžku a podmienky jeho uchovávania pred jeho použitím, ak rekonštitúcia a zriedenie prebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Príprava, rekonštitúcia a skladovanie za aseptických podmienok:

Príprava infúzie má byť :

- vykonaná vyškoleným zdravotníckym personálom v súlade so správnou klinickou praxou pre prípravu, zvlášť s ohľadom na aseptickú prípravu parenterálnych liekov.
- pripravená laminárnym prúdením alebo v biologicky bezpečnom kabine za použitia štandardných opatrení na bezpečnú prípravu liekov podávaných intravenózne.
- následne primerane skladovaná, aby sa zaistilo skladovanie pripraveného roztoku na intravenóznú infúziu za aseptických podmienok.

Návod na nariedenie za aseptických podmienok:

1) Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstreknite príslušný objem (pozri nižšie) sterilnej vody na injekciu (ktorá nie je súčasťou balenia) do injekčnej liekovky obsahujúcej lyofilizovaný prášok Zercepacu. Prúd sterilnej vody na injekciu nasmerujte na lyofilizovanú hruďku v injekčnej liekovke. Na nariedenie lieku sa nesmú použiť iné rozpúšťadlá.

2) Pri nariedení si môžete pomôcť jemným krúživým pohybom injekčnej liekovky. LIEKOVKOU NETRASTE!

Často dochádza po nariedení lieku k jeho miernemu speneniu. Injekčnú liekovku nechajte voľne stáť približne 5 minút. Nariedený roztok Zercepacu má čiru až svetložltú farbu a nesmie obsahovať žiadne viditeľné čiastočky.

Zercepac 60 mg prášok na infúzny koncentrát

Po nariadení obsahu 60 mg injekčnej liekovky s 3,0 ml sterilnej vody na injekciu získame 3,1 ml roztoku, ktorý slúži na jednorazové podanie. V 1 ml nariadeného roztoku sa nachádza približne 21 mg trastuzumabu, pH roztoku je približne 6,0. Prebytok objemu o 8 % zaisťuje, že z každej injekčnej liekovky sa môže natiahnuť vyznačená dávka 60 mg.

Zercepac 150 mg prášok na infúzny koncentrát

Po nariadení 150 mg injekčnej liekovky s 7,2 ml sterilnej vody na injekciu získame 7,5 ml roztoku na jednorazové použitie, ktorý obsahuje približne 21 mg/ml trastuzumabu, pH roztoku je približne 6,0. Prebytok objemu o 5 % zaisťuje, že z každej injekčnej liekovky sa môže natiahnuť vyznačená dávka 150 mg.

Zercepac 420 mg prášok na infúzny koncentrát

Po nariadení 420 mg injekčnej liekovky s 20,0 ml sterilnej vody na injekciu získame 20,6 ml roztoku na jednorazové použitie, ktorý obsahuje približne 21 mg/ml trastuzumabu, pH roztoku je približne 6,0. Prebytok objemu o 3 % zaisťuje, že z každej injekčnej liekovky sa môže natiahnuť vyznačená dávka 420 mg.

Počas riedenia sa má s Zercepacom manipulovať opatrne. Nadmerné spenenie počas riedenia alebo trasenie nariadeným roztokom môže spôsobiť problémy s natiahnutím potrebného množstva lieku z injekčnej liekovky.

Návod na aseptické riedenie rekonštituovaného roztoku: Potrebný objem roztoku sa vypočíta:

- na základe úvodnej dávky 4 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti alebo následnej týždennej dávky 2 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti pomocou nasledujúceho vzorca:

Objem (ml) = $\frac{\text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{dávka (4 mg/kg – úvodná alebo 2 mg/kg - udržiavacia)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrácia rekonštituovaného roztoku)}}$

- na základe úvodnej dávky 8 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti alebo následnej dávky 6 mg/kg telesnej hmotnosti podanej každé tri týždne pomocou nasledujúceho vzorca:

Objem (ml) = $\frac{\text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{dávka (8 mg/kg – úvodná alebo 6 mg/kg - udržiavacia)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrácia rekonštituovaného roztoku)}}$

Príslušné množstvo roztoku je potrebné natiahnuť z injekčnej liekovky za použitia sterilnej ihly a injekčnej striekačky a pridať do infúzneho vaku z polyetylénu alebo polypropylénu obsahujúceho 250 ml (9 mg/ml) 0,9 % roztoku chloridu sodného. Nepoužívajte roztoky obsahujúce glukózu. Kvôli premiešaniu je potrebné vak jemne prevracať, aby nedošlo k speneniu jeho obsahu. Pred podaním sa parenterálne roztoky majú vizuálne skontrolovať, či neobsahujú žiadne viditeľné častice a či nedošlo k zmene ich sfarbenia.