

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Herceptin 150 mg prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 150 mg trastuzumaba, humaniziranog IgG1 monoklonalnog antitijela proizvedenog u kulturi stanica sisara u suspenziji (stanice jajnika kineskog hrčka) i pročišćenog afinitetnom i jonsko-izmjenjivačkom hromatografijom uključujući specifičnu inaktivaciju virusa i postupke uklanjanja.

Rekonstituirana otopina lijeka Herceptin sadrži 21 mg/ml trastuzumaba.

Za potpuni popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Liofilizirani prašak bijele do blijedožute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rak dojke

Metastatski rak dojke

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

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

Rani rak dojke

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

- nakon hirurškog zahvata, hemoterapije (neoadjuvantne ili adjuvantne) i radioterapije (ako su provedeni) (vidjeti dio 5.1)
- nakon adjuvantne hemoterapije doksorubicinom i ciklofosfamidom u kombinaciji sa paklitakselom ili docetakselom.
- u kombinaciji sa adjuvantnom hemoterapijom koja uključuje docetaksel i karboplatin.

- u kombinaciji sa neoadjuvantnom hemoterapijom nakon koje slijedi adjuvantna terapija lijekom Herceptin za lokalno uznapredovalu (uključujući upalnu) bolest ili tumore promjera > 2 cm (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

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

Metastatski rak želuca

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

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

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

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

Doziranje

Metastatski rak dojke

Trosedmični ciklusi

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

Tjedni ciklusi

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

Primjena u kombinaciji sa paklitakselom ili docetakselom

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

Primjena u kombinaciji sa inhibitorom aromataze

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

Rani rak dojke

Trosedmični i sedmični ciklusi

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

U sedmičnim ciklusima (početna udarna doza od 4 mg/kg nakon koje se nastavlja dozom od 2 mg/kg svake semice) istovremeno sa paklitakselom nakon hemoterapije doksorubicinom i ciklofosfamidom.

Vidjeti dio 5.1 za doziranje u kombinaciji sa hemoterapijom.

Metastatski rak želuca

Trosedmični ciklusi

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

Rak dojke i rak želuca

Trajanje liječenja

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

Smanjenje doze

Tokom kliničkih ispitivanja doza lijeka Herceptin nije bila smanjivana. Liječenje se može nastaviti tijekom razdoblja reverzibilne, hemoterapijom izazvane mijelosupresije, ali je bolesnike tokom tog razdoblja potrebno pažljivo promatrati kako bi se pravovremeno zapazile komplikacije neutropenije. Za informacije o smanjenju ili odgađanju doze paklitaksela, docetaksela ili inhibitora aromataze pogledajte Sažetke karakteristika tih lijekova.

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

Propuštene doze

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

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

Posebne populacije

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

Pedijatrijska populacija

Nije opravdana primjena lijeka Herceptin u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

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

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

Disfunkcija srca

Opšta razmatranja

U bolesnika liječenih lijekom Herceptin postoji povećan rizik od razvoja kongestivnog zatajenja srca (engl. *congestive heart failure*, CHF) (klase II-IV prema *New York Heart Association* [NYHA]) ili asimptomatske disfunkcije srca. Ti su događaji primijećeni u bolesnika koji su primali monoterapiju lijekom Herceptin ili Herceptin u kombinaciji sa paklitakselom ili docetakselom, osobito nakon hemoterapije koja je sadržavala antracikline (doksorubicin ili epirubicin). Navedeni događaji mogu biti umjereni do teški i u nekim slučajevima povezani sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Osim toga, neophodan je oprez pri liječenju bolesnika u kojih postoji povećan srčani rizik, npr. hipertenzija, dokumentirana bolest koronarnih arterija, kongestivno zatajenje srca, ejekcijska frakcija lijeve komore (LVEF) < 55%, starija dob.

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

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

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

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

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

Metastatski rak dojke

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

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

Rani rak dojke

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

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

Adjuvantno liječenje

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

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

Faktori rizika za srčani događaj utvrđeni u četiri velika ispitivanja adjuvantnog liječenja uključivali su stariju dob (> 50 godina), nizak LVEF (< 55%) na početku liječenja, prije ili nakon početka liječenja paklitakselom, pad LVEF-a za 10-15 bodova te prethodnu ili istovremenu primjenu antihipertenziva. U bolesnika koji su Herceptin primali nakon završetka adjuvantne hemoterapije, rizik od disfunkcije srca povezivao se s većom kumulativnom dozom antraciklina primijenjenoga prije početka liječenja lijekom Herceptin te indeksom tjelesne mase (BMI) većim od 25 kg/m².

Neoadjuvantno-adjuvantno liječenje

U bolesnika sa ranim rakom dojke koji zadovoljavaju uvjete za neoadjuvantno-adjuvantno liječenje Herceptin se smije davati istovremeno sa antraciklinima isključivo u bolesnika koji prije nisu primali hemoterapiju i samo uz protokole s niskim dozama antraciklina tj. onih s najvećom kumulativnom dozom doksorubicina od 180 mg/m² ili epirubicina od 360 mg/m².

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

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

U pivotalnom ispitivanju MO16432, Herceptin se primjenjivao istovremeno sa neoadjuvantnom hemoterapijom koja se sastojala od tri ciklusa doksorubicina (kumulativna doza 180 mg/m²).

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

Pivotalno ispitivanje BO22227 bilo je dizajnirano tako da dokaže neinferiornost liječenja supkutanom formulacijom lijeka Herceptin u odnosu na intravensku formulaciju lijeka Herceptin na temelju dvije primarne mjere ishoda - za farmakokinetiku i djelotvornost (C_{trough} trastuzumaba prije primjene doze u 8. ciklusu odnosno stopa potpunog patološkog odgovora [engl. *pathological complete response*, pCR] pri definitivnom kirurškom zahvatu) (vidjeti dio 5.1 Sažetka opisa svojstava lijeka za supkutanu formulaciju lijeka Herceptin). U pivotalnom ispitivanju BO22227, Herceptin se primjenjivao istovremeno sa neoadjuvantnom hemoterapijom koja se sastojala od četiri ciklusa epirubicina (kumulativna doza: 300 mg/m²); nakon medijana praćenja od više od 70 mjeseci, incidenca zatajenja srca/kongestivnog zatajenja srca iznosila je 0,3% u skupini koja je primala Herceptin za intravensku primjenu.

Kliničko iskustvo u bolesnika starijih od 65 godina je ograničeno.

Reakcije povezane sa infuzijom i preosjetljivost

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

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

Plućne reakcije

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

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Učinak trastuzumaba na farmakokinetiku drugih antineoplastika

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

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

Podaci iz ispitivanja JP16003, ispitivanja lijeka Herceptin (intravenska udarna doza od 4 mg/kg, nakon koje slijedi intravenska doza od 2 mg/kg jedanput sedmično) i docetaksela (60 mg/m² intravenski) s jednom skupinom žena japanskog porijekla s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke, ukazali su da istovremena primjena lijeka Herceptin ne utiče na farmakokinetiku jednokratne doze docetaksela. Ispitivanje JP19959 bilo je podispitivanje ispitivanja BO18255 (ToGA), provedenog u muškaraca i žena japanskog porijekla sa uznapredovalim rakom želuca u kojem se ispivala farmakokinetika kapecitabina i cisplatina primijenjenih u kombinaciji sa lijekom Herceptin ili bez njega. Rezultati ovog podispitivanja ukazali su da istovremena primjena cisplatina ili istovremena primjena cisplatina i lijeka Herceptin ne utiče na izloženost bioaktivnim metabolitima (npr. 5-FU) kapecitabina. Međutim, kod istovremene primjene sa lijekom Herceptin koncentracije samog kapecitabina bile su povećane, a njegov poluživot produžen. Podaci su također ukazali da istovremena primjena kapecitabina ili istovremena primjena kapecitabina i lijeka Herceptin ne utiče na farmakokinetiku cisplatina.

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

Učinak antineoplastika na farmakokinetiku trastuzumaba

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

Poređenjem farmakokinetičkih rezultata iz dva ispitivanja faze II (BO15935 i M77004), jednog ispitivanja faze III (H0648g) u kojem su bolesnice istovremeno liječene lijekom Herceptin i paklitakselom te dva ispitivanja faze II u kojima je Herceptin primijenjivan u monoterapiji (W016229 i MO16982) u žena s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke, utvrđeno je da pojedinačne i srednje najniže koncentracije trastuzumaba u serumu variraju unutar svakog ispitivanja i između svih ispitivanja, ali nije utvrđen jasan učinak istovremene primjene paklitaksela na farmakokinetiku trastuzumaba. Poređenje podataka o farmakokinetici trastuzumaba iz ispitivanja M77004, u kojem su žene s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojke bile istovremeno liječene lijekom Herceptin,

paklitakselom i doksorubicinom, sa podacima o farmakokinetici trastuzumaba iz ispitivanja u kojima se Herceptin primjenjivao u monoterapiji (H0649g) ili u kombinaciji sa antraciklinom plus ciklofosfamidom ili paklitakselom (ispitivanje H0648g), ukazala je na to da doksorubicin i paklitaksel nemaju uticaja na farmakokinetiku trastuzumaba.

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

Čini se da istovremena primjena anastrozola ne utiče na farmakokinetiku trastuzumaba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

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

Trudnoća

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

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

Dojenje

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

Plodnost

Nema dostupnih podataka o plodnosti.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Tabelarni prikaz nuspojava

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

U Tabeli 1 su prikazane nuspojave povezane sa primjenom intravenske formulacije lijeka Herceptin u monoterapiji ili u kombinaciji sa hemoterapijom u pivotalnim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet.

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

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

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

| Klasifikacija organskih sistema | Nuspojava | Učestalost |
|--------------------------------------|---|----------------|
| Psihijatrijski poremećaji | nesanica | vrlo često |
| | anksioznost | često |
| | depresija | često |
| Poremećaji nervnog sistema | ¹ tremor | vrlo često |
| | omaglica | vrlo često |
| | glavobolja | vrlo često |
| | parestezija | vrlo često |
| | disgeuzija | vrlo često |
| | periferna neuropatija | često |
| | hipertonija | često |
| | somnolencija | često |
| Poremećaji oka | konjunktivitis | vrlo često |
| | pojačano suzenje | vrlo često |
| | suhoća oka | često |
| | edem papile vidnog živca | nepoznato |
| | krvarenje mrežnice | nepoznato |
| Poremećaji uha i labirinta | gluhoća | manje često |
| Srčani poremećaji | ¹ sniženi krvni tlak | vrlo često |
| | ¹ povišeni krvni tlak | vrlo često |
| | ¹ nepravilni otkucaji srca | vrlo često |
| | ¹ undulacija srca | vrlo često |
| | smanjena ejectiveska frakcija* | vrlo često |
| | + zatajenje srca (kongestivno) | često |
| | ⁺¹ supraventrikularna tahiaritmija | često |
| | kardiomiopatija | često |
| | ¹ palpitacije | često |
| | perikardijalni izljev | manje često |
| | kardiogeni šok | nepoznato |
| | galopni ritam | nepoznato |
| | Vaskularni poremećaji | navale vrućine |
| ⁺¹ hipotenzija | | često |
| vazodilatacija | | često |
| *dispneja | | vrlo često |
| kašalj | | vrlo često |
| epistaksa | | vrlo često |
| rinoreja | | vrlo često |
| *pneumonija | | često |
| astma | | često |
| plućni poremećaji | | često |
| *pleuralni izljev | | često |
| ⁺¹ piskanje | | manje često |
| pneumonitis | | manje često |
| *plućna fibroza | | nepoznato |
| *respiratorni distres | | nepoznato |
| *zatajenje disajnog sistema | | nepoznato |
| *plućni infiltrat | | nepoznato |
| *akutni plućni edem | | nepoznato |
| *akutni respiratorni distres sindrom | | nepoznato |
| *bronhospazam | | nepoznato |
| *hipoksija | | nepoznato |
| *smanjena zasićenost kisikom | | nepoznato |
| edem larinksa | | nepoznato |
| ortopneja | | nepoznato |
| edem pluća | | nepoznato |
| intersticijska bolest pluća | | nepoznato |

| Klasifikacija organskih sistema | Nuspojava | Učestalost |
|--|--|-------------|
| Poremećaji probavnog sistema | proljevljenje | vrlo često |
| | povraćanje | vrlo često |
| | mučnina | vrlo često |
| | oticanje usana | vrlo često |
| | bol u abdomenu | vrlo često |
| | dispepsija | vrlo često |
| | konstipacija | vrlo često |
| | stomatitis | vrlo često |
| | hemoroidi | često |
| | suha usta | često |
| Poremećaji jetre i žuči | oštećenje jetrenih stanica | često |
| | hepatitis | često |
| | osjetljivost jetre | često |
| | žutica | rijetko |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | eritem | vrlo često |
| | osip | vrlo često |
| | oticanje lica | vrlo često |
| | alopecija | vrlo često |
| | promjene na noktima | vrlo često |
| | sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije | vrlo često |
| | akne | često |
| | suhoća kože | često |
| | ekhimoza | često |
| | hiperhidroza | često |
| | makulopapularni osip | često |
| | pruritus | često |
| | onihoklaza | često |
| | dermatitis | često |
| | urtikarija | manje često |
| | angioedem | nepoznato |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | artralgija | vrlo često |
| | napetost mišića | vrlo često |
| | mialgija | vrlo često |
| | artritis | često |
| | bol u leđima | često |
| | bol u kostima | često |
| | grčevi u mišićima | često |
| | bol u vratu | često |
| | bol u ekstremitetima | često |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema | poremećaj funkcije bubrega | često |
| | membranski glomerulonefritis | nepoznato |
| | glomerulonefropatija | nepoznato |
| | zatajenje bubrega | nepoznato |
| Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje | oligohidramnion | nepoznato |
| | renalna hipoplazija | nepoznato |
| | pulmonalna hipoplazija | nepoznato |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki | upala dojke/mastitis | često |
| Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene | astenija | vrlo često |
| | bol u grudnom košu | vrlo često |
| | zimica | vrlo često |
| | umor | vrlo često |
| | simptomi nalik gripi | vrlo često |
| | reakcije na infuziju | vrlo često |
| | bol | vrlo često |

| Klasifikacija organskih sistema | Nuspojava | Učestalost |
|---|----------------|------------|
| | pireksija | vrlo često |
| | upala sluznica | vrlo često |
| | periferni edem | vrlo često |
| | malaksalost | često |
| | edem | često |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | kontuzije | često |

+ Označava nuspojave povezane sa smrtnim ishodom.

1 Označava nuspojave koje su uglavnom prijavljivane u vezi sa reakcijama izazvanima infuzijom.

Nema podataka o točnim postotcima za te nuspojave.

* Zapaženo u kombinovanoj terapiji nakon antraciklina i u kombinaciji sa taksanima.

Opis odabranih nuspojava

Disfunkcija srca

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

U 3 pivotalna klinička ispitivanja adjuvantne primjene lijeka Herceptin u kombinaciji sa hemoterapijom, incidenca disfunkcije srca stepena 3/4 (osobito simptomatsko kongestivno zatajenje srca) je bila slična u bolesnika koji su primili samo hemoterapiju (dakle, nisu primili Herceptin) i u bolesnika koji su primili Herceptin nakon taksana (0,3-0,4%). Učestalost je bila najviša u bolesnika koji su Herceptin primali istovremeno sa taksanima (2,0%). U neoadjuvantnom liječenju, iskustvo sa istovremenom primjenom lijeka Herceptin i niske doze antraciklina je ograničeno (vidjeti dio 4.4).

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

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

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

Infuzijske reakcije, reakcije slične alergijama i preosjetljivost

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

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

U izoliranim su slučajevima primijećene anafilaktoidne reakcije.

Hematotoksičnost

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

Plućne reakcije

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

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

Imunogenost

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

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

Nema dostupnih podataka o imunogenosti lijeka Herceptin kod raka želuca.

Prelazak sa liječenja intravenskom formulacijom lijeka Herceptin na supkutanu formulaciju lijeka Herceptin i obrnuto

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonalna antitijela, ATC oznaka: L01FD01
Herceptin je biološki lijek.

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

Mehanizam djelovanja

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

Određivanje povećane ekspresije HER2 ili genske amplifikacije HER2

Određivanje povećane ekspresije HER2 ili genske amplifikacije HER2 kod raka dojke

Herceptin se smije primjenjivati samo u onih bolesnika sa tumorima čije stanice pokazuju povećanu ekspresiju HER2 ili HER2 gensku amplifikaciju utvrđenu preciznom i validiranim metodom. Povećana ekspresija HER2 treba biti utvrđena imunohistokemijskom metodom (IHC) određivanja fiksiranih blokova tumorskog tkiva (vidjeti dio 4.4). Genska amplifikacija HER2 treba biti utvrđena fluorescentnom *in situ* hibridizacijom (FISH) ili hromogenom *in situ* hibridizacijom (CISH) fiksiranih blokova tumorskog tkiva. Liječenje lijekom Herceptin preporučuje se onim bolesnicima koji imaju izrazitu ekspresiju HER2 opisanu stepenom3+ na temelju IHC ili pak pozitivan FISH ili CISH rezultat.

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

Preporučena ljestvica vrednovanja rezultata bojenja preparata po IHC metodi nalazi se u Tabeli 2:

Tabela 2: Preporučena ljestvica vrednovanja rezultata bojenja preparata po IHC metodi kod raka dojke

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

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

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

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

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

Određivanje pojačane ekspresije HER2 ili HER2 genske amplifikacije kod raka želuca

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

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

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

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

Preporučena ljestvica vrednovanja rezultata bojenja preparata po IHC metodi nalazi se u Tabeli 3:

Tabela 3 Preporučena ljestvica vrednovanja rezultata bojenja preparata po IHC metodi u raku želuca

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Metastatski rak dojke

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

Herceptin je također primjenjivan u kombinaciji sa paklitakselom ili docetakselom u liječenju bolesnica koje nisu primale hemoterapiju za metastatsku bolest. Bolesnice koje su prethodno primale antraciklinsku adjuvantnu hemoterapiju liječene su paklitakselom (175 mg/m² u trosatnoj infuziji) u kombinaciji sa lijekom Herceptin ili bez njega. U pivotalnom ispitivanju docetaksela (100 mg/m² u jednosatnoj infuziji) u kombinaciji sa lijekom Herceptin ili bez njega, 60 % bolesnica prethodno je liječeno antraciklinskom adjuvantnom hemoterapijom. Bolesnice su primale Herceptin sve do progresije bolesti.

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

Metoda testiranja povećane ekspresije HER2, primijenjena u pivotalnim kliničkim ispitivanjima u svrhu odabira bolesnica pogodnih za monoterapiju lijekom Herceptin ili liječenje kombinacijom lijeka Herceptin i paklitaksela, uključivalo je imunohistohemijske metode određivanja HER2 u materijalu uzetom iz tumora dojke pomoću CB11 i 4D5 mišjih monoklonalnih antitijela. Tkivo je bilo fiksirano u formalinu ili Bouinovu fiksativu. Navedene analize provedene su u centralnom laboratoriju, a rezultat je procjenjivan skalom od 0 do 3+. Bolesnice s tumorima intenziteta obojenja od 2+ do 3+ uključene su u ispitivanje, a one s 0 do 1+ nisu. Više od 70 % uključenih bolesnica imalo je povećanu ekspresiju razine 3+. Podaci upućuju na to da je povoljan učinak bio izraženiji u bolesnica sa većim stepenom povećane ekspresije HER2 (3+).

Glavna metoda određivanja povećane ekspresije HER2 primijenjena u pivotalnom kliničkom ispitivanju docetaksela u monoterapiji ili kombinaciji sa lijekom Herceptin bila je imunohistohemija. Kod manjeg

broja bolesnica korištena je metoda fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH). U tom je ispitivanju 87 % bolesnica bilo IHC3+, a 95 % njih je bilo IHC3+ i/ili FISH pozitivno.

Sedmični ciklusi u liječenju metastatskog raka dojke

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

Tabela 4 Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja monoterapije i kombinovane terapije

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

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

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

Kombinovano liječenje lijekom Herceptin i anastrozolum

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

Trosedmični ciklusi u liječenju metastatskog raka dojke

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

Tabela 5 Rezultati djelotvornosti iz nekomparativnih ispitivanja monoterapije i kombinovane terapije

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

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

1. Ispitivanje WO16229: udarna doza 8 mg/kg, zatim 6 mg/kg u trosedmičnim ciklusima
2. Ispitivanje MO16982: udarna doza 6 mg/kg sedmično kroz 3 sedmice, zatim 6 mg/kg u trosedmičnim ciklusima
3. Ispitivanje BO15935
4. Ispitivanje MO16419

Mjesta progresije bolesti

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

Rani rak dojke (adjuvantno liječenje)

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

- Ispitivanje BO16348 s ciljem poređenja liječenja lijekom Herceptin u trosedmičnim ciklusima tokom jedne i dvije godine i opservacije u bolesnica s HER2 pozitivnim tumorom dojke u ranom stadiju nakon hirurškog zahvata, završene hemoterapije i radioterapije (ako su provedeni). Osim toga, napravljeno je poređenje dvogodišnjeg liječenja lijekom Herceptin naspram jednogodišnjeg liječenja lijekom Herceptin. Herceptin je u pogodnih bolesnica primjenjivan u početnoj udarnoj dozi od 8 mg/kg, a zatim u dozi od 6 mg/kg svake tri sedmice u trajanju od jedne ili dvije godine.
- Ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831, koja su obuhvaćena zajedničkom analizom, s ciljem istraživanja kliničke koristi kombinovanog liječenja lijekom Herceptin i paklitakselom nakon hemoterapije doksorubicinom i ciklofosfamidom (AC protokol), a u ispitivanju NCCTG N9831 dodatno je istraživana sekvencijska terapija lijekom Herceptin nakon AC→P hemoterapije, u bolesnica s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke nakon hirurškog zahvata.
- Ispitivanje BCIRG 006 s ciljem istraživanja kombinovanog liječenja lijekom Herceptin i docetakselom nakon AC hemoterapije ili u kombinaciji sa docetakselom i karboplatinom u bolesnica s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke nakon hirurškog zahvata.

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

U skupnoj analizi ispitivanja NSABP B-31 i NCCTG N9831, rani rak dojke je bio ograničen isključivo na žene s operabilnim rakom dojke visokog rizika, definisanim kao HER2 pozitivan s pozitivnim aksilarnim

limfnim čvorovima ili HER2 pozitivan s negativnim aksilarnim limfnim čvorovima sa osobinama visokog rizika (veličina tumora > 1 cm i ER negativan ili veličina tumora > 2 cm, bez obzira na hormonski status).

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

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

Tabela 6 Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja BO16348

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

*Jedan od dva primarna ishoda, preživljenje bez simptoma bolesti tokom jedne godine naspram opservacije, dosegao je prethodno definisanu statističku graničnu vrijednost.

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

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

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

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

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

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

Doksorubicin i ciklofosfamid su primijenjeni istovremeno na sljedeći način:

- brza intravenska injekcija doksorubicina u dozi od 60 mg/m², svake 3 sedmice, u 4 ciklusa.
- intravenski ciklofosfamid u dozi od 600 mg/m² kroz 30 minuta, svake 3 sedmice u 4 ciklusa

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

- intravenski paklitaksel - 80 mg/m² u kontinuiranoj intravenskoj infuziji, jednom sedmično tokom 12 sedmica
- ili
- intravenski paklitaksel - 175 mg/m² u kontinuiranoj intravenskoj infuziji svake 3 sedmice u 4 ciklusa (1. dan svakog ciklusa)

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

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

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

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

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

** p-vrijednost za ukupno preživljenje nije nadmašila prethodno definisanu statističku graničnu vrijednost za poređenje AC→PH hemoterapije naspram AC→P hemoterapije

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Docetaksel je primjenjivan na sljedeći način:

- intravenski docetaksel - 100 mg/m² u intravenskoj infuziji tokom 1 sata, svake 3 sedmice u 4 ciklusa (2. dan 1. ciklusa docetaksela, a potom 1. dan svakog sljedećeg ciklusa)
- ili
- intravenski docetaksel - 75 mg/m² u intravenskoj infuziji tokom 1 sata, svake 3 sedmice u 6 ciklusa (2. dan 1. ciklusa, a potom 1. dan svakog sljedećeg ciklusa)
- nakon čega je slijedio:
- karboplatin - s ciljnom AUC 6 mg/ml/min, primijenjen u intravenskoj infuziji tokom 30-60 minuta, svake 3 sedmice, ukupno 6 ciklusa.

Herceptin je primjenjivan sedmično uz hemoterapiju i svake 3 sedmice nakon toga, ukupno 52 sedmice.

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

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

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

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

Tabela 10 Pregled analize djelotvornosti u ispitivanju BCIRG 006; AC→D u odnosu na DCarbH

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rani rak dojke (neoadjuvantno-adjuvantno liječenje)

Za sada nema rezultata poređenja djelotvornosti lijeka Herceptin davanog sa hemoterapijom kao adjuvantno liječenje i kao neoadjuvantno/adjuvantno liječenje.

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

U ispitivanju MO16432, Herceptin (udarna doza od 8 mg/kg, zatim doza održavanja od 6 mg/kg svake 3 sedmice) je davan istovremeno sa 10 ciklusa neoadjuvantne hemoterapije,

kako slijedi:

- doksorubicin 60 mg/m² plus paklitaksel 150 mg/m², svake 3 sedmice u 3 ciklusa,

a zatim

- paklitaksel 175 mg/m², svake 3 sedmice u 4 ciklusa,

a zatim

- CMF 1. i 8. dana svake 4 sedmice u 3 ciklusa

a zatim nakon hirurškog zahvata

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

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

Tabela 12 Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MO16432

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

* definisan kao izostanak invazivnoga raka i u dojci i u aksilarnim čvorovima

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

Metastatski rak želuca

Herceptin je, u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze III ToGA (BO18255), u kombinaciji sa hemoterapijom upoređivan sa samom hemoterapijom.

Hemoterapija je primjenjivana na sljedeći način:

- kapecitabin - 1000 mg/m² peroralno, dvaput dnevno, tokom 14 dana svake 3 sedmice u 6 ciklusa (od večeri 1. dana do jutro 15. dana svakog ciklusa)
- ili
- intravenski 5-fluorouracil - 800 mg/m²/dnevno u kontinuiranoj intravenskoj infuziji tokom 5 dana, svake 3 sedmice u 6 ciklusa (od 1. do 5. dana svakog ciklusa)

Bilo koja od navedenih terapija primjenjivana je uz:

- cisplatin - 80 mg/m² svake 3 sedmice u 6 ciklusa, 1. dan svakog ciklusa.

Rezultati djelotvornosti dobiveni ispitivanjem BO18225 sažeti su u Tabeli 13:

Tabela 13 Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja BO18225

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

FP + H: fluoropirimidin/cisplatin + Herceptin

FP: fluoropirimidin/cisplatin

^a omjer šansi

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika trastuzumaba ocjenjivala se u analizi populacijskog farmakokinetičkog modela, u kojoj su se koristili objedinjeni podaci prikupljeni u 1582 ispitanika, uključujući bolesnike s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojke, ranim rakom dojke, uznapredovalim rakom želuca ili drugim vrstama tumora te zdrave dobrovoljce koji su primali intravensku formulaciju lijeka Herceptin u 18 ispitivanja faze I, II i III. Model s dva odjeljka te paralelnom linearnom i nelinearnom eliminacijom iz centralnog odjeljka opisivao je profil koncentracije trastuzumaba kroz vrijeme. Zbog nelinearne eliminacije, ukupan se klirens povećavao sa smanjenjem koncentracije. Stoga se ne može izdvojiti konstantna vrijednost poluživota trastuzumaba. Poluživot ($t_{1/2}$) se smanjuje sa padom koncentracija unutar jednog intervala doziranja (vidjeti Tabelu 16). Bolesnici sa metastatskim rakom dojke i ranim rakom dojke imali su slične farmakokinetičke parametre (npr. klirens, volumen centralnog odjeljka [V_c]) i razine izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže (C_{min} , C_{max} i AUC) predviđene za tu populaciju. Linearni klirens iznosio je 0,136 l/dan za metastatski rak dojke, 0,112 l/dan za rani rak dojke i 0,176 l/dan za uznapredovali rak želuca. Vrijednosti parametara nelinearne eliminacije bile su

8,81 mg/dan za maksimalnu brzinu eliminacije (V_{max}) i 8,92 $\mu\text{g/ml}$ za Michaelis-Mentenovu konstantu (K_m) u bolesnika s metastatskim rakom dojke, ranim rakom dojke i uznapredovalim rakom želuca. Volumen centralnog odjeljka iznosio je 2,62 l u bolesnika sa metastatskim rakom dojke i ranim rakom dojke te 3,63 l u bolesnika sa uznapredovalim rakom želuca. U konačnom populacijskom farmakokinetičkom modelu, kao statistički značajne kovarijante koje utiču na izloženost trastuzumabu su, uz primarnu vrstu tumora, identificirane i tjelesna težina te razina aspartat aminotransferaze i albumina u serumu. Međutim, veličina učinka tih kovarijanti na izloženost trastuzumabu upućuje na to da nije vjerojatno da bi te kovarijante klinički značajno uticale na koncentracije trastuzumaba.

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

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

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

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

| Režim | Vrsta primarnog tumora | N | C_{min,ss^*} ($\mu\text{g/ml}$) | $C_{max,ss^{**}}$ ($\mu\text{g/ml}$) | $AUC_{ss0-21\text{dan}}$ ($\mu\text{g.dan/ml}$) | Vrijeme do stanja dinamičke ravnoteže*** (tjedni) |
|--|--------------------------|-----|--|---|--|--|
| 8 mg/kg + 6 mg/kg jedanput svake 3 sedmice | metastatski rak dojke | 805 | 44,2 (1,8 - 85,4) | 179 (123 - 266) | 1736 (618 - 2756) | 12 |
| | rani rak dojke | 390 | 53,8 (28,7 - 85,8) | 184 (134 - 247) | 1927 (1332 - 2771) | 15 |
| | uznapredovali rak želuca | 274 | 32,9 (6,1 - 88,9) | 131 (72,5 - 251) | 1338 (557 - 2875) | 9 |
| 4 mg/kg + 2 mg/kg jedanput sedmično | metastatski rak dojke | 805 | 63,1 (11,7 - 107) | 107 (54,2 - 164) | 1710 (581 - 2715) | 12 |
| | rani rak dojke | 390 | 72,6 (46 - 109) | 115 (82,6 - 160) | 1893 (1309 - 2734) | 14 |

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

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

*** vrijeme do postizanja 90% stanja dinamičke ravnoteže

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

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

Ispiranje trastuzumaba

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

Odcijepljeni HER2-ECD u cirkulaciji

Eksploracijske analize kovarijanti na temelju podataka prikupljenih samo u jednoj podskupini bolesnika pokazali su da su bolesnici sa višom razinom odcjepljivanja HER2-ECD-a imali brži nelinearni klirens (niži K_m) ($P < 0,001$). Postojala je korelacija između odcijepljenog antigena i razina SGOT-a/AST-a; dio uticaja odcijepljenog antigena na klirens možda bi se mogao objasniti razinama SGOT-a/AST-a.

Zapažene razine odcijepljenog HER2-ECD-a na početku liječenja bolesnika sa metastatskim rakom želuca bile su uporedive sa onima u bolesnika sa metastatskim rakom dojke i ranim rakom dojke, a vidljivi uticaj na klirens trastuzumaba nije zapažen.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidinklorid hidrat
L-histidin
 α, α -trehaloza dihidrat
polisorbat 20

6.2 Inkompatibilnosti

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

Za razrjeđivanje ne koristite otopine glukoze jer izazivaju taloženje proteina.

6.3 Rok trajanja

4 godine

Nakon rekonstitucije sa sterilnom vodom za injekcije rekonstituirana otopina je fizički i hemijski stabilna 48 sati na temperaturi 2-8°C. Neupotrebljeni ostatak rekonstituirane otopine potrebno je zbrinuti.

Otopina lijeka Herceptin za intravensku infuziju u polivinilhloridnoj, polietilenskoj ili polipropilenskoj vrećici koja sadrži rastvor 9 mg/ml (0,9 %) natrijevog hlorida za injekciju, fizički i hemijski je stabilna 24 sata na temperaturama ispod 30°C.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirani rastvor i infuzijski rastvor lijeka Herceptin potrebno je odmah primijeniti. Čuvanje lijeka nakon rekonstitucije i razrjeđivanja nije predviđeno, osim ukoliko ono nije obavljeno u kontrolisanim i validiranim aseptičkim uslovima. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uslovi čuvanja prije upotrebe postaju odgovornost korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).

Uslove čuvanja otvorenoga lijeka vidjeti u dijelu 6.3 i 6.6.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica lijeka Herceptin:

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

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Potrebno je primijeniti odgovarajuću aseptičku tehniku. Sadržaj jedne bočice lijeka Herceptin rekonstituirana se sa 7,2 ml sterilne vode za injekcije (nije priložena u pakovanju). Upotrebu drugih otopina za rekonstituciju potrebno je izbjegavati.

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

Tokom rekonstitucije, lijekom Herceptin treba rukovati oprezno. Stvaranje prevelike pjene tokom rekonstitucije ili prejako protresanje rekonstituisane otopine može uzrokovati poteškoće sa izvlačenjem odgovarajuće količine lijeka Herceptin iz bočice.

Rekonstituirana otopina se ne smije zamrzavati.

Upute za rekonstituciju:

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

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

Odredite potrebni volumen otopine:

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

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

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

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

Odgovarajuću količinu otopine potrebno je izvući iz bočice sterilnom iglom i štrcaljkom i dodati u infuzijsku vrećicu koja sadrži 250 ml otopine 0,9 %-tnog natrijevog hlorida. Ne smiju se koristiti otopine koje sadrže glukozu (vidjeti dio 6.2). Vrećicu treba lagano okretati kako bi se otopina izmiješala bez stvaranja pjene. Pripremljenu rastvor za infuziju potrebno je upotrijebiti odmah. Ako je otopina za infuziju pripravljena u aseptičkim uslovima, može se čuvati 24 sata (ne čuvati na temperaturi iznad 30°C).

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

Herceptin je namijenjen samo za jednokratnu primjenu jer ne sadrži konzervanse. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu sa nacionalnim propisima.

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

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na recept i primjenjuje se samo u zdravstvenoj ustanovi prilikom pružanja zdravstvenih usluga od strane zdravstvenog radnika.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište i mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSIOCA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

F. Hoffmann-La Roche Ltd. Grenzacherstrasse 124, Bazel, Švajcarska (administrativno sjedište)

F. Hoffmann-La Roche Ltd. Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Švajcarska (mjesto puštanja lijeka u promet)

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Njemačka (mjesto puštanja lijeka u promet)

ROCHE d.o.o. - ROCHE Ltd. Zmaja od Bosne 7/II, 71000 Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-7332/25 od 04.03.2026.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

04.03.2026