

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Herceptin 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 150 mg трастузумаб (trastuzumab), хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло, получено от клетъчна суспензионна култура от клетки на бозайници (яйчник от китайски хамстер) и пречистено чрез афинитетна и йонообменна хроматография, включително и чрез процедури за специфично инактивиране и отстраняване на вируси.

Приготвеният разтвор Herceptin съдържа 21 mg/ml трастузумаб.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бял до бледожълт лиофилизиран прах

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Рак на млечната жлеза

Метастазирал рак на млечната жлеза

Herceptin е показан за лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен метастазирал рак на млечната жлеза (МРМЖ):

- като монотерапия за лечение на тези пациенти, които са били лекувани с не по-малко от две химиотерапевтични схеми по повод метастазиралото заболяване. Предполагащата химиотерапия трябва да е включвала поне антрациклин и таксан, освен ако пациентите не са били подходящи за подобно лечение. Пациентите, положителни за хормонални рецептори, трябва да са провели неуспешно и хормонално лечение, освен ако пациентите са били неподходящи за подобно лечение.
- в комбинация с паклитаксел за лечение на тези пациенти, които не са били лекувани с химиотерапия за метастазирало заболяване и при които не е подходящо прилагането на антрациклин.
- в комбинация с доцетаксел за лечение на тези пациенти, които не са били лекувани с химиотерапия за метастазирало заболяване.
- в комбинация с ароматазен инхибитор за лечение на пациенти в постменопауза, положителни за хормонални рецептори, с МРМЖ, нелекувани преди това с трастузумаб.

### Рак на млечната жлеза в ранен стадий

Нерсертин е показан за лечение на възрастни пациенти с HER2 положителен рак на млечната жлеза в ранен стадий (РРМЖ):

- след операция, химиотерапия (неoadjuвантна или адjuвантна) и лъчелечение (ако е приложимо) (вж. точка 5.1).
- след адjuвантна химиотерапия с доксорубин и циклофосфамид, в комбинация с паклитаксел или доцетаксел.
- в комбинация с адjuвантна химиотерапия, състояща се от доцетаксел и карбоплатин.
- в комбинация с неoadjuвантна химиотерапия, последвана от адjuвантна терапия с Нерсертин, за локално напреднало (включително възпалително) заболяване или тумори >2 cm в диаметър (вж. точки 4.4 и 5.1).

Нерсертин трябва да се прилага само при пациенти с метастазирал или ранен рак на млечната жлеза, чийто тумор е с прекомерна експресия на HER2 или с генна амплификация на HER2, определена чрез точен и валидиран метод (вж. точки 4.4 и 5.1).

### Метастазирал рак на стомаха

Нерсертин в комбинация с капецитабин или 5-флуороурацил и цисплатин е показан за лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен метастазирал аденокарцином на стомаха или на мястото на свързване на стомаха с хранопровода, които не са получавали преди това противораково лечение за тяхното метастазирало заболяване.

Нерсертин трябва да се прилага само при пациенти с метастазирал рак на стомаха (MPC), чийто тумори са с прекомерна експресия на HER2, дефинирана според резултата от ICH2+ и потвърдена от резултата от SISH или FISH, или от ICH3+ резултат. Трябва да се използват точни и валидирани методи (вж. точки 4.4 и 5.1).

## **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Изследването за HER2 преди започване на лечение е задължително (вж. точки 4.4 и 5.1). Лечението с Нерсертин трябва да се започне само от лекар с опит в прилагането на цитотоксична химиотерапия (вж. точка 4.4) и трябва да се прилага само от медицински специалист.

Важно е да се проверят етикетите на продуктите, за да е сигурно, че лекарствената форма, която ще се прилага (за интравенозно или за подкожно приложение с фиксирана доза), съответства на тази, която е предписана на пациента. Нерсертин за интравенозно приложение не е предназначен за подкожно приложение и трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия.

Преминаването от лечение с Нерсертин за интравенозно приложение на Нерсертин за подкожно приложение и обратно, по схема на прилагане на три седмици (q3w), е изследвано в проучването MO22982 (вж. точка 4.8).

С цел да се избегнат грешки при лечението е важно да се проверят етикетите на флакона, за да е сигурно, че лекарството, което се приготвя и прилага, е Нерсертин (трастузумаб), а не друг продукт, съдържащ трастузумаб (напр. трастузумаб емтанзин или трастузумаб дерукстекан).

## Дозировка

### Метастазирал рак на млечната жлеза

#### *Триседмична схема*

Препоръчителната начална натоварваща доза е 8 mg/kg телесно тегло. Препоръчителната поддържаща доза при прилагане на интервал от три седмици е 6 mg/kg телесно тегло, като тя се започва три седмици след натоварващата доза.

#### *Седмична схема*

Препоръчителната начална натоварваща доза Herceptin е 4 mg/kg телесно тегло. Препоръчителната седмична поддържаща доза Herceptin е 2 mg/kg телесно тегло, като се започне една седмица след натоварващата доза.

#### *Прилагане в комбинация с паклитаксел или доцетаксел*

В пилотните изпитвания (H0648g, M77001), паклитаксел или доцетаксел са били прилагани в деня след първата доза Herceptin (за дозиране вж. Кратката характеристика на продукта (КХП) на паклитаксел или доцетаксел) и непосредствено след последващите дози Herceptin, при положение, че предхождащата доза Herceptin се е понесла добре.

#### *Прилагане в комбинация с ароматазен инхибитор*

По време на пилотното изпитване (BO16216), Herceptin и анастрозол са прилагани от ден 1-ви. Няма ограничения по отношение на относителното време на приложение на Herceptin и анастрозол (за дозиране вж. КХП на анастрозол или на другите ароматазни инхибитори).

### Ранен рак на млечната жлеза

#### *Триседмична и седмична схема на прилагане*

Като схема на прилагане през три седмици препоръчителната начална натоварваща доза Herceptin е 8 mg/kg телесно тегло. Препоръчителната поддържаща доза на Herceptin, прилаган през интервал от три седмици, е 6 mg/kg телесно тегло, като тя се започва три седмици след натоварващата доза.

Като схема на прилагане всяка седмица (начална натоварваща доза от 4 mg/kg, последвана от 2 mg/kg всяка седмица) едновременно с паклитаксел след химиотерапия с доксорубицин и циклофосфамид.

Вижте точка 5.1 за дозиране при комбинирана химиотерапия.

### Метастазирал рак на стомаха

#### *Триседмична схема*

Препоръчителната начална натоварваща доза е 8 mg/kg телесно тегло. Препоръчителната поддържаща доза при прилагане на интервал от три седмици е 6 mg/kg телесно тегло, като тя се започва три седмици след натоварващата доза.

### Рак на млечната жлеза и рак на стомаха

#### *Продължителност на лечение*

Пациентите с МРМЖ и МРС трябва да се лекуват с Herceptin до прогресия на заболяването. Пациентите с РРМЖ трябва да се лекуват с Herceptin в продължение на 1 година или до рецидивирание на заболяването, което настъпи първо; удължаване на лечението при РРМЖ повече от една година не се препоръчва (вж. точка 5.1).

#### *Намаляване на дозата*

По време на клиничните изпитвания с Herceptin не е извършвано намаляване на дозата. Пациентите могат да продължат лечението през периодите на обратима, индуцирана от химиотерапията миелосупресия, но през това време те трябва да се наблюдават внимателно за

усложнения от вида на неутропения. За информация относно намаляването на дозата или отлагане на приложението, вижте КХП на паклитаксел, доцетаксел или на ароматазния инхибитор.

Ако процентът на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ) спадне  $\geq 10$  пункта спрямо изходното ниво И до под 50%, лечението трябва да се преустанови и трябва да се повтори оценката на ЛКФИ приблизително след около 3 седмици. Ако ЛКФИ не се подобри, или се е влошила повече, или ако се развие симптоматична застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), трябва сериозно да се помисли за преустановяване на Herceptin, освен ако не се прецени, че ползите за отделния пациент надхвърлят рисковете. Всички тези пациенти трябва да се насочат за оценка от кардиолог и да се проследяват.

#### *Пропуснати дози*

Ако пациентът е пропуснал доза Herceptin в рамките на една седмица или по-малко, обичайната поддържаща доза Herceptin (при седмично лечение: 2 mg/kg; при схема на лечение през три седмици: 6 mg/kg) трябва да се приложи възможно най-скоро. Да не се изчаква следващия планиран цикъл. Следващите поддържащи дози трябва да се приложат съответно 7 дни или 21 дни по-късно в зависимост от това дали се използва седмична или триседмична схема.

Ако пациентът е пропуснал доза Herceptin в рамките на повече от една седмица, трябва да се приложи повторна натоварваща доза за приблизително 90 минути (при седмично лечение: 4 mg/kg; при схема на лечение през три седмици: 8 mg/kg) колкото е възможно по-скоро. Следващите поддържащи дози (при седмично лечение: 2 mg/kg; при схема на лечение през три седмици съответно: 6 mg/kg) трябва да се приложат съответно 7 дни или 21 дни по-късно в зависимост от това дали се използва седмична или триседмична схема.

#### *Специални популации*

Не са провеждани насочени фармакокинетични проучвания в старческа възраст, както и при такива с бъбречно или чернодробно увреждане. При популационен фармакокинетичен анализ е установено, че възрастта и бъбречното увреждане не повлияват отделянето на трастузумаб.

#### *Педиатрична популация*

Няма съответно приложение на Herceptin в педиатричната популация.

#### Начин на приложение

Натоварващата доза Herceptin трябва да се прилага под формата на 90-минутна интравенозна инфузия. Да не се прилага като интравенозна инжекция или болус. Herceptin интравенозна инфузия трябва да се прилага от медицински специалист с готовност за лечение на анафилаксия, като трябва да бъде осигурен кит за спешна помощ. Пациентите трябва да се наблюдават най-малко шест часа след началото на първата инфузия и два часа след началото на последващите инфузии за симптоми като треска и студени тръпки или други симптоми, свързани с инфузията (вж. точки 4.4 и 4.8). Прекъсването или забавянето на скоростта на вливане може да помогне за контролирането на такива симптоми. Инфузията може да се поднови след отзвучаване на симптомите.

Ако началната натоварваща доза се понася добре, последващите дози може да се прилагат за 30 минути.

За указания относно реконституирането на интравенозната лекарствена форма на Herceptin преди приложение вижте точка 6.6.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към трастузумаб, миши протеини или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка диспнея в покой, поради усложнения при напреднало злокачествено заболяване или пациенти, изискващи допълнително лечение с кислород.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно записани.

Изследването за HER2 трябва да се извършва в специализирани лаборатории, които могат да осигурят адекватно валидиране на методите за изследване (вж. точка 5.1).

Понастоящем няма данни от клинични изпитвания за повторно лечение при пациенти с предшестваща експозиция на Herceptin в адювантна среда.

#### Сърдечна дисфункция

##### Общи съображения

Пациентите, лекувани с Herceptin, са изложени на повишен риск от развитие на ЗСН (Нюйоркската кардиологична асоциация - New York Heart Association [NYHA] Клас II-IV) или асимптомна сърдечна дисфункция. Тези събития са наблюдавани при пациенти, получаващи терапия с Herceptin самостоятелно или в комбинация с паклитаксел или доцетаксел, особено след антрациклин (доксорубин или епирубин)-съдържаща химиотерапия. Те може да са умерени до тежки и са свързани със смъртни случаи (вж. точка 4.8). Освен това е необходимо повишено внимание при лечение на пациенти с повишен сърдечен риск, напр. хипертония, документирана исхемична болест на сърцето, ЗСН, ЛКФИ <55%, старческа възраст.

Всички кандидатки за лечение с Herceptin, но особено тези с предхождащо лечение с антрациклини и циклофосфамид (АС), трябва да бъдат подложени на основен сърдечен преглед, включващ анамнеза и физикален статус, електрокардиограма (ЕКГ), ехокардиограма и/или радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум (MUGA сканиране), или ядрено-магнитен резонанс. Мониторингът може да помогне за идентифициране на пациентите, които развиват сърдечна дисфункция. Оценката на сърдечната функция, извършена на изходно ниво, трябва да се повтаря на всеки 3 месеца по време на лечението и на всеки 6 месеца след преустановяване на лечението до 24 месеца от последното приложение на Herceptin. Преди да се вземе решение за лечение с Herceptin, трябва да се направи внимателна оценка на съотношението риск-полза.

Трастузумаб може да персистира в кръвообращението до 7 месеца след спирането на лечението с Herceptin въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на всички налични данни (вж. точка 5.2). Пациенти, които получават антрациклини след спирането на Herceptin, вероятно са изложени на повишен риск от сърдечна дисфункция. По възможност, лекарствата трябва да избягват терапия на базата на антрациклини до 7 месеца след спирането на Herceptin. Ако се използват антрациклини, сърдечната функция на пациента трябва да се мониторира внимателно.

Трябва да се обмисли редовна кардиологична оценка при пациенти със сърдечносъдови проблеми след скрининга на изходно ниво. При всички пациенти трябва да се проследява сърдечната функция по време на лечението (напр. през 12 седмици). Проследяването може да помогне да се идентифицират пациентите, които развиват сърдечна дисфункция. При пациентите, които развият асимптомна сърдечна дисфункция, по-често мониториране (напр.

през 6 - 8 седмици), може да бъде от полза. Ако пациентите имат непрекъснато намаление на левокамерната функция, но остават асимптомни, лекарят трябва да помисли за прекъсване на терапията, ако не е наблюдавана клинична полза от лечението с Herceptin.

Безопасността при продължаване или подновяване на лечението с Herceptin при пациенти, които имат сърдечна дисфункция, не е проучвана проспективно. Ако процентът на ЛКФИ се понижи с  $\geq 10$  пункта в сравнение с изходното ниво и под 50%, лечението трябва да се преустанови и трябва да се извърши повторна оценка на ЛКФИ приблизително след около 3 седмици. Ако ЛКФИ не се увеличи или ако се понижи още, или се развие симптоматична ЗСН, трябва много сериозно да се помисли за прекратяване на Herceptin, освен ако не се прецени, че ползите за отделния пациент надхвърлят рисковете. Всички тези пациенти трябва да се изпратят за консултация с кардиолог и да се проследяват.

Ако по време на терапия с Herceptin се развие симптоматична сърдечна недостатъчност, тя трябва да се лекува със стандартните лекарствени продукти за ЗСН. Повечето пациенти, развили ЗСН или асимптомна сърдечна дисфункция в пилотните клинични изпитвания, са се подобрили със стандартното лечение за ЗСН, състоящо се от инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор) или ангиотензин-рецепторен блокатор (АРВ) и бета-блокатор. Повечето пациенти със сърдечни симптоми и данни за клинична полза от лечението с Herceptin са продължили терапията без допълнителни клинични сърдечни събития.

#### Метастазирал рак на млечната жлеза

Herceptin и антрациклини не трябва да се дават едновременно в комбинация при МРМЖ.

Пациенти с МРМЖ, които преди това са получавали антрациклини, са изложени също на риск от сърдечна дисфункция при лечение с Herceptin, въпреки че рискът е по-малък отколкото при едновременна употреба на Herceptin и антрациклини.

#### Ранен рак на млечната жлеза

При пациенти с РРМЖ, сърдечната оценка, като направената на изходно ниво, трябва да бъде повторена през 3 месеца, по време на лечението и през 6 месеца след прекратяване на лечението, до 24 месеца от последното приложение на Herceptin. При пациенти, получаващи химиотерапия, съдържаща антрациклин, се препоръчва допълнително мониториране и то трябва да се извършва ежегодно до 5 години от последното приложение на Herceptin или по-дълго, ако се наблюдава постоянно намаляване на ЛКФИ.

Пациентите с анамнеза за миокарден инфаркт (МИ), стенокардия, изискваща медикаментозно лечение, анамнеза за или съществуваща ЗСН (NYHA Клас II –IV), ЛКФИ < 55%, друга кардиомиопатия, сърдечна аритмия, изискваща медикаментозно лечение, клинично значимо сърдечно клапно заболяване, лошо контролирана хипертония (подходяща е хипертония, контролирана със стандартно лечение) и хемодинамично ефективен перикарден излив, са изключени от основните клинични изпитвания за адювантно и неoadювантно лечение на РРМЖ с Herceptin и поради това не може да се препоръча лечение при тези пациенти.

#### Адювантно лечение

Herceptin и антрациклини не трябва да се дават едновременно в комбинация при адювантно лечение.

При пациенти с РРМЖ е наблюдавано увеличение на честотата на симптомните и асимптомните сърдечни събития, когато Herceptin е прилаган след химиотерапия, съдържаща антрациклини, в сравнение с приложение с несъдържащите антрациклини схеми на лечение с доцетаксел и карбоплатин, като то е било по-изразено, когато Herceptin е прилаган едновременно с таксани в сравнение с прилагането му след таксани. Независимо от използваната схема на лечение, повечето симптомни сърдечни събития се появяват през

първите 18 месеца. В едно от проведените 3 основни клинични проучвания, при което е налице медиана на проследяване 5,5 години (BCIRG006), е наблюдавано продължително увеличение на кумулативната честота на симптомни сърдечни или LVEF събития при пациенти, получавали Herceptin едновременно с таксан след терапия с антрациклини, до 2,37 % в сравнение с приблизително 1 % в двете групи със сравнителното лекарство (антрациклин плюс циклофосфамид, последвано от таксан и таксан, карбоплатин и Herceptin).

Рисковите фактори за сърдечно събитие, установени при четири големи клинични проучвания за адювантно лечение, включват напреднала възраст (> 50 години), ниска ЛКФИ (<55%) на изходно ниво, преди или след започване на лечение с паклитаксел, понижаване на ЛКФИ с 10-15 пункта и предшестваща или едновременна употреба на антихипертензивни лекарствени продукти. При пациенти, получаващи Herceptin след завършване на адювантната химиотерапия, рискът от сърдечна дисфункция е свързан с по-висока кумулативна доза антрациклин, приложена преди започване на лечението с Herceptin и с индекс на телесна маса (BMI) >25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Неoadювантно-адювантно лечение*

При пациенти с РРМЖ, подходящи за неoadювантно-адювантно лечение, Herceptin трябва да се прилага едновременно с антрациклини само при болни, които не са лекувани с химиотерапия, и само със схеми на лечение с антрациклини в ниски дози, т.е. максимални кумулативни дози на доксорубицин 180 mg/m<sup>2</sup> или епирубицин 360 mg/m<sup>2</sup>.

Ако пациентите са лекувани едновременно с пълен курс на ниски дози антрациклини и Herceptin при неoadювантни условия, не трябва да се прилага допълнителна цитотоксична химиотерапия след операцията. При други ситуации, решението относно необходимостта от допълнителна цитотоксична химиотерапия се определя въз основа на индивидуални фактори.

Опитът при едновременно приложение на трастузумаб в схеми с ниски дози антрациклин понастоящем е ограничен до две клинични изпитвания (MO16432 и BO22227).

В основното изпитване MO16432, Herceptin е прилаган едновременно с неoadювантна химиотерапия, съдържаща три цикъла с доксорубицин (кумулативна доза 180 mg/m<sup>2</sup>).

Честотата на симптоматична сърдечна дисфункция е 1,7% в групата на Herceptin.

Основното клинично изпитване BO22227 е планирано да докаже не по-лоша ефикасност на лечението с Herceptin лекарствена форма за подкожно приложение, спрямо лечението с Herceptin лекарствена форма за интравенозно приложение, въз основа на съвместни първични крайни точки за ФК и ефикасност (C<sub>trough</sub> на трастузумаб преди дозата в Цикъл 8, и съответно степен на pCR при окончателно хирургично лечение) (вж. точка 5.1 от КХП на Herceptin лекарствена форма за подкожно приложение). В основното изпитване BO22227, Herceptin е прилаган едновременно с неoadювантна химиотерапия, която съдържа четири цикъла с епирубицин (кумулативна доза 300 mg/m<sup>2</sup>); при медиана на проследяване, надхвърляща 70 месеца, честотата на сърдечна недостатъчност/застойна сърдечна недостатъчност е 0,3% в групата на Herceptin за интравенозно приложение.

Клиничният опит е ограничен при пациенти над 65-годишна възраст.

#### Реакции, свързани с инфузията (Infusion-related reactions, IRRs) и свръхчувствителност

Има съобщения за сериозни IRRs към инфузията с Herceptin, включително диспнея, хипотония, хрипове, хипертония, бронхоспазъм, надкамерна тахикардия, намалена сатурация на кислорода, анафилаксия, респираторен дистрес, уртикария и ангиоедем (вж. точка 4.8). Може да се използва премедикация за намаляване на риска от тези събития. Повечето от тези събития възникват по време или до 2,5 часа след началото на първата инфузия. При възникване на реакция към инфузията, инфузията трябва да се преустанови или да се забави скоростта на



вливане и пациентът трябва да се наблюдава до отзвучаване на симптомите (вж. точка 4.2). Тези симптоми може да се лекуват с аналгетик/антипиретик, като напр. меперидин или парацетамол, или антихистамин, като напр. дифенхидрамин. При повечето от пациентите симптомите отзвучават и след това инфузиите с Herceptin продължават. Сериозните реакции са лекувани успешно с поддържаща терапия, напр. кислород, бета-агонисти и кортикостероиди. В редки случаи тези реакции са свързани с клиничен ход, завършващ с летален изход. Пациентите, получили диспнея при покой поради усложнения от напреднало злокачествено заболяване и съпътстващи заболявания, може да са изложени на повишен риск от летален изход на реакция към инфузията. Поради това, тези пациенти не трябва да се лекуват с Herceptin (вж. точка 4.3).

Съобщава се също за начално подобрене, последвано от клинично влошаване и късни реакции с бързо клинично влошаване. Смъртни случаи са възниквали до часове и до една седмица след инфузията. В много редки случаи пациентите са получавали начални симптоми, свързани с инфузията и белодробни симптоми повече от шест часа след началото на инфузията с Herceptin. Пациентите трябва да се предупредят за възможността за такова късно начало и трябва да се инструктират да се свържат веднага с лекуващия си лекар при възникване на тези симптоми.

#### Белодробни събития

Тежки белодробни събития се съобщават при употребата на Herceptin в постмаркетингови условия (вж. точка 4.8). Понякога тези събития са били летални. Освен това се съобщават случаи на интерстициална белодробна болест, включително белодробни инфилтрати, синдром на остър респираторен дистрес, пневмония, пневмонит, плеврален излив, респираторен дистрес, остър белодробен оток и дихателна недостатъчност. Рисковите фактори, свързани с интерстициална белодробна болест, включват предшестващо или едновременно лечение с други антинеопластични средства, за които е известно, че са свързани с това заболяване, напр. таксани, гемцитабин, винорелбин и лъчетерапия. Тези събития може да възникнат като част от реакция, свързана с инфузията, или да имат късно начало. Пациентите, получили диспнея при покой поради усложнения от напреднало злокачествено заболяване и съпътстващи заболявания, може да са изложени на повишен риск от белодробни събития. Поради това тези пациенти не трябва да се лекуват с Herceptin (вж. точка 4.3). Трябва да се внимава за пневмонити, особено при пациенти, лекувани едновременно с таксани.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между Herceptin и едновременно прилаганите лекарствени продукти, използвани в клиничните изпитвания.

##### *Ефект на трастузумаб върху фармакокинетиката на други антинеопластични средства*

Фармакокинетичните данни от клиничните проучвания BO15935 и M77004 при жени с HER2-положителен метастазирал рак на гърдата предполагат, че експозицията на паклитаксел и доксорубицин (и техните главни метаболити 6- $\alpha$  хидроксил-паклитаксел, PОН, и доксорубицинол, DOL) не се променя при наличие на трастузумаб (натоварваща доза от 8 mg/kg или 4 mg/kg i.v., последвано съответно от 6 mg/kg веднъж на 3 седмици i.v. или 2 mg/kg веднъж седмично i.v.).

Трастузумаб обаче може да повиши общата експозиция на един от метаболитите на доксорубицин (7-дезоксидехидро-доксорубицинон, D7D). Биоактивността на D7D и клиничното значение на повишението на този метаболит не е ясно.

Данните от клиничното проучване JP16003, проучване на Herceptin с едно рамо (4 mg/kg i.v. натоварваща доза и 2 mg/kg i.v. седмично) и доцетаксел (60 mg/m<sup>2</sup> i.v.) при жени от японски произход с HER2-положителен МРМЖ, предполагат, че едновременното приложение на Herceptin няма ефект върху фармакокинетиката на единична доза доцетаксел. Клиничното проучване JP19959 е подпроучване на BO18255 (ToGA), проведено при пациенти от японски

произход - мъже и жени с авансирал рак на стомаха, за изследване на фармакокинетиката на капецитабин и цисплатин при приложение със или без Herceptin. Резултатите от това подпроучване предполагат, че експозицията на биоактивните метаболити (напр. 5-FU) на капецитабин не се повлиява от едновременната употреба на цисплатин или на цисплатин плюс Herceptin. Самият капецитабин обаче показва по-високи концентрации и по-продължителен полуживот, когато се комбинира с Herceptin. Данните предполагат също, че фармакокинетиката на цисплатин не се повлиява от едновременната употреба на капецитабин или на капецитабин плюс Herceptin.

Фармакокинетичните данни от проучване H4613g/GO01305 при пациенти с метастазирал или локално напреднал неоперабилен HER2-положителен рак показват, че трастузумаб не повлиява фармакокинетиката на карбоплатин.

#### *Ефект на антинеопластичните средства върху фармакокинетиката на трастузумаб*

При сравнение на симулирани серумни концентрации след монотерапия с Herceptin (4 mg/kg натоварваща доза/2 mg/kg i.v. веднъж седмично) и наблюдавани серумни концентрации при жени от японски произход с HER2-положителен МРМЖ (клинично проучване JP16003) не са установени данни за фармакокинетичен ефект на едновременно прилаган доцетаксел върху фармакокинетиката на трастузумаб.

Сравнението на фармакокинетичните резултати от две клинични проучвания фаза II (BO15935 и M77004) и едно клинично проучване фаза III (H0648g), при което пациентите са били лекувани едновременно с Herceptin и паклитаксел, и две клинични проучвания фаза II, при които Herceptin е прилаган като монотерапия (W016229 и MO16982) при жени с HER2-положителен МРМЖ показва, че индивидуалните и средните минимални серумни концентрации на трастузумаб варират вътре в клиничните проучвания и между тях, но няма категоричен ефект от едновременното приложение на паклитаксел върху фармакокинетиката на трастузумаб. Сравняването на фармакокинетичните данни на трастузумаб от проучване M77004, при което жени с HER2-положителен МРМЖ са били лекувани едновременно с Herceptin, паклитаксел и доксорубицин, с фармакокинетичните данни на трастузумаб в проучвания, при които Herceptin е прилаган като монотерапия (H0649g) или в комбинация с антрациклини плюс циклофосфамид или паклитаксел (проучване H0648g), предполага липса на ефект на доксорубицин и паклитаксел върху фармакокинетиката на трастузумаб.

Фармакокинетичните данни от проучване H4613g/GO01305 показват, че карбоплатин не повлиява фармакокинетиката на трастузумаб.

Едновременното приложение на анастрозол изглежда не повлиява фармакокинетиката на трастузумаб.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### *Жени с детероден потенциал*

Жените с детероден потенциал трябва бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Herceptin и в продължение на 7 месеца след завършване на лечението (вж. точка 5.2).

### *Бременност*

Проведени са проучвания върху репродуктивността при маймуни *Сynomolgus*, с дози до 25 пъти по-високи от седмичната поддържаща доза за хора от 2 mg/kg Herceptin за интравенозно приложение и няма данни за увреждане на фертилитета или фетуса. Наблюдавано е преминаване през плацентата на трастузумаб в началния (20 - 50 ден от гестацията) и късния (120 - 150 ден от гестацията) период от феталното развитие. Не е известно дали Herceptin може да предизвика увреждане на плода при прилагане на бременни жени или дали би могъл да увреди репродуктивната способност. Тъй като проучванията върху репродукцията при животни не винаги имат прогностична стойност за определяне на отговора

при хора, Herceptin трябва да се избягва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката надхвърля потенциалния риск за плода.

По време на постмаркетинговата употреба има съобщения за нарушено фетално бъбречно развитие и/или функционално нарушение във връзка с олигохидрамнион, някои от които са свързани с летална белодробна хипоплазия на плода, при бременни жени, получавали Herceptin. Жените, които забременеят, трябва да се информират за възможността от увреждане на плода. Ако бременна жена се лекува с Herceptin, или ако пациентката забременее, докато получава Herceptin или до 7 месеца след последната доза Herceptin, желателно е да се провежда внимателно наблюдение от мултидисциплинарен екип.

#### *Кърмене*

Проучване, проведено при маймуни *Cynomolgus* с дози до 25 пъти по-високи от седмичната поддържаща доза за хора от 2 mg/kg Herceptin за интравенозно приложение от ден 120 до ден 150 на бременността, показва, че трастузумаб се секретира в кърмата след раждане. Експозицията на трастузумаб *in utero* и наличието на трастузумаб в серума на новородени маймуни не е съпроводено с нежелани ефекти върху растежа или развитието от раждането до навършване на 1-месечна възраст. Не е известно дали трастузумаб се секретира в кърмата. Тъй като човешки IgG1 се секретира в кърмата, а потенциалът за увреждане на кърмачето не е известен, жените не трябва да кърмят по време на лечение с Herceptin и в продължение на 7 месеца след прилагане на последната доза.

#### *Фертилитет*

Липсват данни относно фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Herceptin повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8). По време на лечението с Herceptin може да възникнат замаяване и сънливост (вж. точка 4.8). Пациенти, които имат симптоми, свързани с инфузията (вж. точка 4.4), трябва да се съветват да се въздържат от шофиране или работа с машини до отзвучаване на симптомите.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Сред най-сериозните и/или чести нежелани реакции, съобщавани при употребата на Herceptin (лекарствена форма за интравенозно приложение и за подкожно приложение) досега, са сърдечна дисфункция, реакции, свързани с инфузията, хематотоксичност (особено неутропения), инфекции и белодробни нежелани реакции.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

В този раздел са използвани следните категории за честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

В Таблица 1 са представени нежелани реакции, съобщени във връзка с употребата на Herceptin за интравенозно приложение самостоятелно или в комбинация с химиотерапия по време на пилотните клинични изпитвания и при постмаркетинговата употреба.

Всички включени термини се основават на най-високия процент, наблюдаван по време на пилотните клинични изпитвания. Освен това, термините, съобщени при постмаркетинговата употреба, са включени в Таблица 1.

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при употреба на Herceptin за интравенозно приложение самостоятелно или в комбинация с химиотерапия по време на пилотните клинични изпитвания (N = 8386) и при постмаркетинговата употреба

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Нежелана реакция</b>	<b>Честота</b>
Инфекции и инфестации	Инфекция	Много чести
	Назофарингит	Много чести
	Неутропеничен сепсис	Чести
	Цистит	Чести
	Грип	Чести
	Синузит	Чести
	Кожна инфекция	Чести
	Ринит	Чести
	Инфекция на горните дихателни пътища	Чести
	Инфекция на пикочните пътища	Чести
	Фарингит	Чести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Прогресия на злокачествена неоплазма	С неизвестна честота
	Прогресия на неоплазма	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Фебрилна неутропения	Много чести
	Анемия	Много чести
	Неутропения	Много чести
	Намален брой бели кръвни клетки/левкопения	Много чести
	Тромбоцитопения	Много чести
	Хипопротромбинемия	С неизвестна честота
	Имунна тромбоцитопения	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Чести
	+ Анафилактична реакция	Редки
	+ Анафилактичен шок	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Намалено тегло/загуба на тегло	Много чести
	Анорексия	Много чести
	Синдром на туморен лизис	С неизвестна честота
	Хиперкалиемия	С неизвестна честота
Психични нарушения	Безсъние	Много чести
	Тревожност	Чести
	Депресия	Чести

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Нежелана реакция</b>	<b>Честота</b>
Нарушения на нервната система	<sup>1</sup> Тремор	Много чести
	Замайване	Много чести
	Главоболие	Много чести
	Парестезии	Много чести
	Дисгеузия	Много чести
	Периферна невропатия	Чести
	Хипертония	Чести
	Сънливост	Чести
Нарушения на очите	Конюнктивит	Много чести
	Засилено слъзоотделяне	Много чести
	Сухота в очите	Чести
	Оток на папилата	С неизвестна честота
	Кръвоизлив в ретината	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Глухота	Нечести
Сърдечни нарушения	<sup>1</sup> Понижено кръвно налягане	Много чести
	<sup>1</sup> Повишено кръвно налягане	Много чести
	<sup>1</sup> Неравномерна сърдечна дейност	Много чести
	<sup>1</sup> Сърдечно мъждене	Много чести
	Намалена фракция на изтласкване*	Много чести
	<sup>+</sup> Сърдечна недостатъчност (застойна)	Чести
	<sup>+</sup> <sup>1</sup> Надкамерна тахиаритмия	Чести
	Кардиомиопатия	Чести
	<sup>1</sup> Палпитации	Чести
	Перикардиален излив	Нечести
	Кардиогенен шок	С неизвестна честота
	Наличен галопиращ ритъм	С неизвестна честота
	Съдови нарушения	Горещи вълни
<sup>+</sup> <sup>1</sup> Хипотония		Чести
Вазодилатация		Чести
<sup>+</sup> Диспнея		Много чести
Кашлица		Много чести
Епистаксис		Много чести
Ринорея		Много чести
<sup>+</sup> Пневмония		Чести
Астма		Чести
Нарушение на белите дробове		Чести
<sup>+</sup> Плеврален излив		Чести
<sup>+</sup> <sup>1</sup> Хрипове		Нечести
Пневмонит		Нечести
<sup>+</sup> Белодробна фиброза		С неизвестна честота
<sup>+</sup> Респираторен дистрес		С неизвестна честота
<sup>+</sup> Дихателна недостатъчност		С неизвестна честота
<sup>+</sup> Белодробна инфилтрация		С неизвестна честота
<sup>+</sup> Остър белодробен оток		С неизвестна честота

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Нежелана реакция</b>	<b>Честота</b>
	+Остър респираторен дистрес синдром	С неизвестна честота
	+Бронхоспазъм	С неизвестна честота
	+Хипоксия	С неизвестна честота
	+Намалена сатурация на кислорода	С неизвестна честота
	Ларингеален оток	С неизвестна честота
	Ортопнея	С неизвестна честота
	Белодробен оток	С неизвестна честота
	Интерстициална белодробна болест	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести
	Повръщане	Много чести
	Гадене	Много чести
	<sup>1</sup> Подуване на устните	Много чести
	Коремна болка	Много чести
	Диспепсия	Много чести
	Запек	Много чести
	Стоматит	Много чести
	Хемороиди	Чести
Сухота в устата	Чести	
Хепатобилиарни нарушения	Хепатоцелуларно увреждане	Чести
	Хепатит	Чести
	Болезненост на черния дроб	Чести
	Жълтеница	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Еритема	Много чести
	Обрив	Много чести
	<sup>1</sup> Подуване на лицето	Много чести
	Алопекция	Много чести
	Нарушение на ноктите	Много чести
	Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия	Много чести
	Акне	Чести
	Сухота на кожата	Чести
	Екхимоза	Чести
	Хиперхидроза	Чести
	Макуло-папуларен обрив	Чести
	Сърбеж	Чести
	Чупливост на ноктите	Чести
	Дерматит	Чести
	Уртикария	Нечести
Ангиоедем	С неизвестна честота	

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Нежелана реакция</b>	<b>Честота</b>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Много чести
	<sup>1</sup> Мускулна скованост	Много чести
	Миалгия	Много чести
	Артрит	Чести
	Болка в гърба	Чести
	Болка в костите	Чести
	Мускулни спазми	Чести
	Болка в шията	Чести
	Болка в крайниците	Чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно нарушение	Чести
	Мембранозен гломерулонефрит	С неизвестна честота
	Гломерулонефропатия	С неизвестна честота
	Бъбречна недостатъчност	С неизвестна честота
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период	Олигохидрамнион	С неизвестна честота
	Бъбречна хипоплазия	С неизвестна честота
	Белодробна хипоплазия	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Възпаление на гърдата/мастит	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Много чести
	Болка в гърдите	Много чести
	Студени тръпки	Много чести
	Умора	Много чести
	Грипоподобни симптоми	Много чести
	Реакция, свързана с инфузията	Много чести
	Болка	Много чести
	Пирексия	Много чести
	Възпаление на лигавиците	Много чести
	Периферен оток	Много чести
	Неразположение	Чести
	Оток	Чести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Контузия	Чести

+ Обозначава нежелани реакции, съобщени във връзка с летален изход.

1 Обозначава нежелани реакции, които се съобщават предимно във връзка с реакциите, свързани с инфузията. Няма отделни проценти за тях.

\* Наблюдавано при комбинирана терапия след антрациклини и в комбинация с таксани.

## Описание на избрани нежелани реакции

### Сърдечна дисфункция

Застойната сърдечна недостатъчност (НУНА Клас II-IV) е честа нежелана реакция, свързана с употребата на Herceptin, като е била свързана с летален изход (вж. точка 4.4). При пациенти, лекувани с Herceptin, са наблюдавани признаци и симптоми на сърдечна дисфункция, като напр. диспнея, ортопнея, засилена кашлица, белодробен оток, S3 галоп или намалена камерна фракция на изтласкване (вж. точка 4.4).

В 3 основни клинични изпитвания с адювантно приложение на Herceptin, прилаган в комбинация с химиотерапия, честотата на сърдечна дисфункция степен 3/4 (по-специално симптоматична застойна сърдечна недостатъчност) е подобна при пациенти, на които е прилагана само химиотерапия (т.е. не са получавали Herceptin), и при болни, на които е прилаган Herceptin последователно след таксан (0,3-0,4 %). Честотата е най-висока при пациенти, на които е прилаган Herceptin едновременно с таксан (2,0 %). При неоадювантно лечение опитът с едновременно приложение на Herceptin и схема с ниска доза антрациклин е ограничен (вж. точка 4.4).

Когато Herceptin е прилаган след завършване на адювантна химиотерапия, сърдечна недостатъчност Клас III-IV по НУНА е наблюдавана при 0,6% от пациентите в рамките на една година на приложение след медиана на проследяване 12 месеца. В проучване BO16348, след медиана на проследяване 8 години, честотата на тежка ЗСН (НУНА Клас III и IV) в групата на лечение с Herceptin за 1 година е 0,8%, а честотата на лека симптоматична и асимптоматична левокамерна дисфункция е 4,6%.

Обратимостта на тежката ЗСН (определена като поредица от най-малко две последователни стойности на ЛКФИ  $\geq 50$  % след събитието) е очевидна при 71,4% от пациентите, лекувани с Herceptin. Установена е обратимост на леката симптоматична и асимптоматична левокамерна дисфункция при 79,5% от пациентите. Приблизително 17% от събитията, свързани със сърдечна дисфункция са настъпили след завършване на лечението с Herceptin.

В основните клинични изпитвания с Herceptin за интравенозно приложение при метастатично заболяване честотата на сърдечна дисфункция варира между 9% и 12%, когато се комбинира с паклитаксел, в сравнение с 1% – 4% при самостоятелно приложение на паклитаксел. При монотерапия честотата е 6 % – 9 %. Най-високата честота на сърдечна дисфункция е наблюдавана при пациенти, получаващи Herceptin едновременно с антрациклин/циклофосфамид (27 %), и е била значимо по-висока, отколкото при самостоятелно приложение на антрациклин/циклофосфамид (7 % – 10 %). При едно последващо клинично изпитване с проспективно наблюдение на сърдечната функция, честотата на симптоматична ЗСН е 2,2 % при пациентите, получаващи Herceptin и доцетаксел, в сравнение с 0 % при пациентите, получаващи доцетаксел самостоятелно. Повечето от пациентите (79 %), които са развили сърдечна дисфункция в тези клинични изпитвания, са получили подобрене след стандартно лечение за ЗСН.

### *Реакции към инфузията, алергоподобни реакции и реакции на свръхчувствителност*

Изчислено е, че приблизително 40 % от пациентите, лекувани с Herceptin, ще получат реакции, свързани с инфузията, под някаква форма. Повечето от реакциите, свързани с инфузията, обаче са леки до умерени по интензитет (степенуваща система на NCI-CTC) и имат тенденция за възникване рано по време на лечението, т.е. по време на инфузии една, две и три, като честотата намалява при последващите инфузии. Реакциите включват студени тръпки, фебрилитет, диспнея, хипотония, хрипове, бронхоспазъм, тахикардия, намалена кислородна сатурация, респираторен дистрес, обрив, гадене, повръщане и главоболие (вж. точка 4.4). Честотата на реакциите, свързани с инфузията, от всички степени варира между клиничните проучвания в зависимост от показанието, методологията на събиране на данните и от това дали трастузумаб е прилаган едновременно с химиотерапия или като монотерапия.



Тежки анафилактични реакции, изискващи незабавна намеса, може да възникнат обикновено по време на първата или втората инфузия на Herceptin (вж. точка 4.4), като са били свързани с летален изход.

В изолирани случаи са наблюдавани анафилактоидни реакции.

#### *Хематотоксичност*

Фебрилна неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения и неутропения възникват много често. Честотата на възникване на хипопротромбинемия не е известна. Рискът от неутропения може да е леко повишен, когато трастузумаб се прилага с доцетаксел след терапия с антрациклини.

#### *Белодробни събития*

Тежки белодробни нежелани реакции възникват във връзка с употребата на Herceptin, като са били свързани с летален изход. Те включват, но не се ограничават с белодробни инфилтрати, синдром на остър респираторен дистрес, пневмония, пневмонит, плеврален излив, респираторен дистрес, остър белодробен оток и дихателна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Подробности за мерките за минимизиране на риска, съответстващи на Плана за управление на риска в ЕС, са представени в (точка 4.4) Предупреждения и предпазни мерки.

#### Имуногенност

В проучването при неoadjuвантно-адjuвантно лечение на РРМЖ (ВО22227), при медиана на проследяване, надхвърляща 70 месеца, 10,1% (30/296) от пациентите, лекувани с Herceptin интравенозно, са развили антитела спрямо трастузумаб. Неутрализиращи антитела, насочени срещу трастузумаб, се откриват в пробите след изходното ниво при 2 от 30 пациенти в рамото с Herceptin интравенозно.

Клиничното значение на тези антитела не е известно. Наличието на антитела, насочени срещу трастузумаб, не повлиява фармакокинетиката, ефикасността (определена от патологичния пълен отговор [pCR] и преживяемостта без събитие [EFS]), и безопасността, определена от появата на реакции, свързани с приложението (РСП) на Herceptin за интравенозно приложение.

Няма данни за имуногенност на Herceptin при рак на стомаха.

#### Преминаване от лечение с Herceptin за интравенозно приложение на Herceptin за подкожно приложение и обратно

Проучването MO22982 изследва преминаването от Herceptin, състав за интравенозно приложение на Herceptin, състав за подкожно приложение, с основна цел да се оцени предпочитанието на пациента към интравенозния или подкожния начин на приложение на трастузумаб. В това изпитване са изследвани 2 кохорти (една, с използване на състав за подкожно приложение във флакон, и друга, с използване на състав за подкожно приложение в система за прилагане), като е използван кръстосан дизайн с 2 рамена, при който 488 пациенти са рандомизирани на една от две различни последователности на схемите на прилагане на Herceptin на три седмици (интравенозно [цикли 1-4] → подкожно [цикли 5-8], или подкожно [цикли 1-4] → интравенозно [цикли 5-8]). Пациентите не са били лекувани преди това с Herceptin интравенозно (20,3%), или са били с предшестваща експозиция на Herceptin интравенозно (79,7%). За последователността интравенозно → подкожно (комбинирани кохорти на състав за подкожно приложение във флакон и състав за подкожно приложение в система за прилагане), честотата на нежелани реакции (всички степени) преди преминаването (цикли 1-4) и след преминаването (цикли 5-8), е съответно 53,8% спрямо 56,4%; за последователността подкожно → интравенозно (комбинирани кохорти с флакон за подкожно приложение и за подкожно приложение в система за прилагане веднъж дневно), честотата на нежелани реакции (всички степени) преди и след смяната е съответно 65,4% спрямо 48,7%.

Преди преминаването (цикли 1-4), честотата на сериозни нежелани събития, нежелани събития степен 3 и прекратяване на лечението поради нежелани събития е ниска (<5%) и подобна на честотата след преминаването (цикли 5-8). Не са съобщени нежелани събития степен 4 или степен 5.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

### **4.9 Предозиране**

Няма опит с предозиране при хора по време на клиничните изпитвания. По време на клиничните изпитвания не са прилагани самостоятелно еднократни дози Herceptin по-високи от 10 mg/kg. В клинично изпитване при пациенти с метастазирал рак на стомаха е проучена схема на прилагане на поддържаща доза 10 mg/kg на три седмици (q3w) след натоварваща доза от 8 mg/kg. Дози до това ниво са се понасяли добре.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01XC03.

Трастузумаб е рекомбинантно хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло срещу рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2). Прекомерната експресия на HER2 се наблюдава при 20 %-30 % от случаите на първичен рак на млечната жлеза. Проучванията на честотата на HER2-позитивност при рак на стомаха с помощта на имуохистохимия (ИНС) и флуоресцентна хибридизация *in situ* (FISH) или с хромогенна хибридизация *in situ* (CISH) са показали, че HER2 позитивността варира в широки граници от 6,8 % до 34,0 % за ИНС и 7,1 % до 42,6 % за FISH. Проучванията показват, че пациенти с рак на млечната жлеза с прекомерна експресия на HER2 са със скъсен период на преживяемост без симптоми на болестта в сравнение с пациентите без прекомерна експресия на HER2. Екстрацелуларната област на рецептора (ECD, p105) може да се отдели в кръвообращението и да се измери в серумни проби.

#### Механизъм на действие

Трастузумаб се свързва специфично с висок афинитет със субдомейн IV, юкстамембранен регион на екстрацелуларния домейн на HER2. Свързването на трастузумаб с HER2 инхибира лиганд-независимите сигнали на HER2 и предотвратява протеолитичното разцепване на екстрацелуларния му домейн, активиращ механизъм на HER2. Установено е, както при анализи *in vitro*, така и при животни, че трастузумаб потиска пролиферацията на човешки туморни клетки, които прекомерно експресират HER2. Освен това, трастузумаб е мощен медиатор на антитяло-зависимата клетъчно медирана цитотоксичност (ADCC). Установено е, че *in vitro* трастузумаб-медираната ADCC преференциално се осъществява върху HER2 свръхекспресиращи ракови клетки в сравнение с ракови клетки, които не експресират HER2 прекомерно.

#### Диагностициране на свръхекспресия на HER2 или амплификация на гена на HER2

*Диагностициране на прекомерната HER2 експресия или HER2 гена амплификация при рак на млечната жлеза*

Herceptin трябва да се използва само при пациенти с тумори с прекомерна HER2 експресия или

с генна амплификация на HER2, определена чрез точен и валидиран тест. Диагностицирането на прекомерната HER2 експресия трябва да се извърши с имунохистохимичен (ИНС) метод на оценка върху фиксирани туморни блокчета (вж. точка 4.4). Генната амплификация на HER2 трябва да се установи чрез флуоресцентна хибридизация *in situ* (FISH) или хромогенна хибридизация *in situ* (CISH) на фиксирани туморни блокчета. Пациентите са подходящи за лечение с Herceptin, само ако покажат силна свръхекспресия на HER2, описана като оценка 3+ по ИНС, или при положителен резултат от FISH или CISH.

За да се получат точни и възпроизводими резултати, изследването трябва да се провежда в специализирана лаборатория, която може да осигури валидиране на метода на изследване.

Препоръчва се следната точкова система за оценка на ИНС оцветяване, както е посочено в Таблица 2:

Таблица 2 Препоръчителна точкова система за оценка на ИНС оцветяване при рак на млечната жлеза

Стойност	Оцветяване	Оценка на прекомерната експресия на HER2
0	Не се наблюдава оцветяване или мембранно оцветяване при < 10% от туморните клетки.	Отрицателна
1+	Слабо/едва забележимо оцветяване на мембраните се наблюдава при > 10% от туморните клетки. Частично е оцветена само мембраната на клетките.	Отрицателна
2+	Наблюдава се слабо до умерено пълно оцветяване на мембраната при > 10% от туморните клетки.	Двусмислена
3+	Наблюдава се силно пълно оцветяване на мембраната при > 10% от туморните клетки.	Положителна

Обикновено FISH се счита положителна, ако съотношението на броя на генните копия HER2 в една туморна клетка към броя на копията в хромозома 17 е по-голямо или равно на 2 или, ако има повече от 4 копия на ген HER2 в една туморна клетка, ако не се прилага контрола с хромозома 17.

Обикновено CISH се счита положителна, ако в над 50 % от туморните клетки има повече от 5 копия на ген HER2 в едно ядро.

За пълни указания върху провеждането на теста и интерпретацията на резултатите, моля, направете справка с листовките на валидираните FISH и CISH тестове. Официалните препоръки за изследване на HER2 също може да се използват.

При всеки друг метод, който може да се използва за оценка на протеина HER2 или генната експресия, анализите трябва да се извършват само в лаборатории, осигуряващи адекватно съвременно провеждане на валидирани методи. Такива методи трябва да са определено точни и достатъчно акуратни, за да могат да покажат прекомерната експресия на HER2 и трябва да може да се направи разлика между умерена (съответстваща на 2+) и силно изразена (съответстваща на 3+) прекомерна експресия на HER2.

#### *Диагностициране на прекомерната HER2 експресия или HER2 генна амплификация при рак на стомаха*

Само точен и валидиран тест трябва да се използва за откриване на прекомерната HER2 експресия или HER2 генна амплификация. ИНС се препоръчва като първи начин на тестване, а в случаи, при които е необходим и статус на HER2 генна амплификация, трябва да се използва или подсилена със сребро *in situ* хибридизация (SISH), или FISH метод. Препоръчва се обаче при SISH метода да има възможност за успоредна оценка на хистологията и морфологията на

тумора. За да се осигури валидиране на тестовете и получаване на точни и възпроизводими резултати, изследването на HER2 трябва да се извърши в лаборатория с обучен персонал. Пълни указания относно провеждане на теста и интерпретация на резултатите трябва да се вземат от листовката на продуктовата информация, предоставяна с използваните HER2 тестове.

В изпитването ToGA (BO18255), пациенти с IHC3+ или FISH положителни тумори са определени като HER2-положителни и затова са включени в изпитването. Въз основа на резултатите от клиничното изпитване, полезните ефекти се ограничават до пациенти с по-високо ниво на свръхекспресия на HER2 протеина, определен с 3+ точки при IHC или 2+ точки при IHC и положителен FISH резултат.

В едно проучване със сравняване на методите (проучване D008548) е наблюдавана висока степен на съответствие (> 95 %) при SISH и FISH методите за откриване на HER2 генна амплификация при пациенти с рак на стомаха.

Прекомерната експресия на HER2 трябва да се открие чрез изследване с имунохистохимичен метод (IHC) на фиксирани туморни блокчета; HER2 генната амплификация трябва да се открие с помощта на *in situ* хибридизация, използвайки SISH или FISH на фиксирани туморни блокчета.

Препоръчва се следната точкова система за оценка на начините на оцветяване по IHC, както е посочено в Таблица 3:

Таблица 3 Препоръчителна точкова система за оценка на начините на оцветяване по IHC при рак на стомаха

Стойност	Хирургическа проба – начин на оцветяване	Проба от биопсията – начин на оцветяване	Оценка на свръхекспресията на HER2
0	Липса на реактивност или на мембранна реактивност при < 10 % от туморните клетки.	Липса на реактивност или на мембранна реактивност във всички туморни клетки.	Отрицателна
1+	Слаба/едва доловима мембранна реактивност при ≥ 10 % от туморните клетки; клетките са реактивни само в част от мембраната си.	Кластер от туморни клетки със слаба/едва доловима мембранна реактивност, независимо от процента на оцветени туморни клетки.	Отрицателна
2+	Слаба до умерена пълна, базолатерална или латерална мембранна реактивност при ≥ 10 % от туморните клетки.	Кластер от туморни клетки със слаба до умерена пълна, базолатерална или латерална мембранна реактивност, независимо от процента на оцветени туморни клетки.	Двусмислена
3+	Силна пълна базолатерална или латерална мембранна активност при ≥ 10 % от туморните клетки.	Кластер от туморни клетки със силна пълна базолатерална или латерална мембранна активност, независимо от процента на оцветени туморни клетки.	Положителна

По принцип, SISH или FISH се считат за положителни, ако съотношението на броя на генните копия на HER2 на една туморна клетка към броя на копията на хромозома 17 е по-голям или равен на 2.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Метастазиран рак на млечната жлеза

Herceptin е използван в клинични изпитвания като монотерапия при пациенти с МРМЖ със свръхекспресия на HER2, които са лекувани неуспешно с една или повече схеми на химиотерапия за метастазираното заболяване (Herceptin самостоятелно).

Herceptin е използван също и в комбинация с паклитаксел или доцетаксел за лечение на пациенти, които не са лекувани за метастазираното заболяване. Пациентите, които преди това са получавали адювантна химиотерапия на базата на антрациклини, са лекувани с паклитаксел (175 mg/m<sup>2</sup> в инфузия с продължителност 3 часа) със или без Herceptin. В пилотното клинично изпитване на доцетаксел (100 mg/m<sup>2</sup> в инфузия с продължителност 1 час) със или без Herceptin, 60 % от пациентите са получавали преди това адювантна химиотерапия на базата на антрациклини. Пациентите са лекувани с Herceptin до прогресия на заболяването.

Ефикасността на Herceptin в комбинация с паклитаксел при пациенти, които не са получавали преди това адювантна химиотерапия на базата на антрациклини, не е проучвана. Herceptin плюс доцетаксел обаче е ефикасен при болните, независимо дали са получавали преди това адювантна химиотерапия на базата на антрациклини.

При теста за свръхекспресия на HER2, използван за оценка на пригодността на пациентите за участие в пилотните клинични изпитвания с Herceptin монотерапия и Herceptin плюс паклитаксел, е използвано имунохистохимично оцветяване за HER2 на фиксиран материал от тумори на млечната жлеза с миши моноклонални антитела CB11 и 4D5. Тези тъкани са фиксирани във формалин или фиксиращ разтвор на Bouin. Този изследователски метод, приложен в клиничното изпитване, е извършван в централна лаборатория, използваща скала от 0 до 3+. Пациентите с оцветяване 2+ или 3+ са включвани, а тези с оцветяване 0 или 1+ са изключвани от клиничните изпитвания. Над 70 % от пациентите, включени в клиничните изпитвания, са имали свръхекспресия 3+. Данните показват, че благоприятните ефекти са повече при пациентите с по-високо ниво на свръхекспресия на HER2 (3+).

Основният тест-метод, използван за определяне на наличието на HER2 в пилотното клинично изпитване на доцетаксел, със или без Herceptin, е имунохистохимичен. По-малка част от болните са тествани с метода на флуоресцентна in-situ хибридизация (FISH). В това клинично изпитване, 87 % от включените пациенти са имали заболяване IHC3+, а 95 % са имали заболяване IHC3+ и/или FISH-положително.

*Седмична схема на прилагане при метастазирал рак на млечната жлеза*

В Таблица 4 са обобщени резултатите, отразяващи ефикасността при проучвания с монотерапия и комбинирано лечение:

Таблица 4 Резултати за ефикасност от проучванията с монотерапия и комбинирана терапия

Показател	Монотерапия	Комбинирана терапия			
	Herceptin <sup>1</sup> N = 172	Herceptin плюс паклитаксел <sup>2</sup> N = 68	Паклитаксел <sup>2</sup> N = 77	Herceptin плюс доцетаксел <sup>3</sup> N = 92	Доцетаксел <sup>3</sup> N = 94
Степен на повлияване (95 % доверителен интервал)	18 % (13 – 25)	49 % (36 – 61)	17 % (9 – 27)	61 % (50 - 71)	34 % (25 - 45)
Медиана на продължителността на отговора (месеци) (95 % доверителен интервал)	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)
Медиана на ТТР (месеци) (95 % доверителен интервал)	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)
Медиана на преживяемостта (месеци) (95 % доверителен интервал)	16,4 (12,3 – не)	24,8 (18,6 – 33,7)	17,9 (11,2 – 23,8)	31,2 (27,3 - 40,8)	22,74 (19,1 - 30,8)

ТТР = време до прогресия; „не“ означава, че не е било възможно да се определи или още не е достигнат този момент.

1. Проучване N0649g: ИHC3+ субпопулация пациенти
2. Проучване N0648g: ИHC3+ субпопулация пациенти
3. Проучване M77001: Пълен набор изследвания (намерение за лечение), резултати от 24 месеца.

*Комбинирано лечение с Herceptin и анастрозол*

Проучвано е приложението на Herceptin в комбинация с анастрозол за лечение от първа линия на МРМЖ при пациенти в постменопауза с прекомерна експресия на HER2, положителни за хормонални рецептори (напр. естрогенни рецептори (ER) и/или прогестеронови рецептори (PR)). Преживяемостта без прогресия на заболяването е двойно по-голяма в рамото с Herceptin плюс анастрозол в сравнение с анастрозол (4,8 месеца спрямо 2,4 месеца). По отношение на другите показатели подобренията, наблюдавани при комбинацията, са: за общ отговор (16,5 % спрямо 6,7 %); степен на клинична полза (42,7 % спрямо 27,9 %); време до прогресия (4,8 месеца спрямо 2,4 месеца). Не би могла да се установи разлика между рамената по отношение на времето до отговор и продължителността на отговора. Медианата на общата преживяемост е удължена с 4,6 месеца при пациентите в рамото с комбинираното лечение. Разликата не е статистически значима, обаче повече от половината пациенти от рамото със самостоятелно приложение на анастрозол, след прогресия на заболяването са преминали към схема на лечение, съдържаща Herceptin.

*Триседмична схема на прилагане при метастазирал рак на млечната жлеза*

В Таблица 5 са обобщени резултатите, отразяващи ефикасността при несравнителни проучвания с монотерапия и комбинирано лечение:

Таблица 5 Резултати за ефикасност от несравнителни проучвания с монотерапия и комбинирана терапия

Показател	Монотерпия		Комбинирана терапия	
	Herceptin <sup>1</sup> N=105	Herceptin <sup>2</sup> N=72	Herceptin плюс паклитаксел <sup>3</sup> N=32	Herceptin плюс доцетаксел <sup>4</sup> N=110
Степен на повлияване (95% доверителен интервал)	24 % (15 – 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41 - 76)	73 % (63 - 81)
Медиана на продължителността на отговора (месеци) (граница)	10,1 (2,8 – 35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
Медиана на ТТР (месеци) (95 % доверителен интервал)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - не)	13,6 (11 - 16)
Медиана на преживяемостта (месеци) (95 % доверителен интервал)	не	не	не	47,3 (32 - не)

ТТР = време до прогресия; „не“ означава, че не е било възможно да се определи или още не е достигнат този момент.

1. Проучване WO16229: натоварваща доза от 8 mg/kg, последвана от триседмична схема от 6 mg/kg
2. Проучване MO16982: натоварваща доза от 6 mg/kg седмично x 3 пъти, последвана от 6 mg/kg триседмична схема
3. Проучване BO15935
4. Проучване MO16419

*Места на прогресия*

Честотата на прогресия в черния дроб е значимо по-малка при пациенти, лекувани с комбинация от Herceptin и паклитаксел, в сравнение само с паклитаксел (21,8 % срещу 45,7 %;  $p = 0,004$ ). Повече пациенти, лекувани с Herceptin и паклитаксел, са имали прогресия в централната нервна система, в сравнение с лекуваните само с паклитаксел (12,6 % срещу 6,5 %;  $p = 0,377$ ).

Ранен рак на млечната жлеза (в условията на адювантно лечение)

Ранният рак на млечната жлеза се определя като неметастазирал първичен инвазивен карцином на млечната жлеза.

В условията на адювантно лечение, Herceptin е изследван в 4 големи, многоцентрови, рандомизирани клинични изпитвания:

- Проучването BO16348 е планирано с цел да сравни триседмичен терпевтичен курс с Herceptin в продължение на една и две години, в сравнение с наблюдение при пациенти с HER2 положителен РРМЖ след хирургия, химиотерапия и лъчетерапия (ако е приложимо). Освен това е извършено сравнение на две години лечение с Herceptin, спрямо една година лечение с Herceptin. На пациентите, определени за лечение с Herceptin, е била дадена първоначално натоварваща доза от 8 mg/kg, последвана от 6 mg/kg през три седмици в продължение на една или две години.
- Проучванията NSABP B-31 и NCCTG N9831, които включват общ анализ, са планирани за изследване на клиничната полза от комбиниране на лечение с Herceptin с паклитаксел след АС химиотерапия; проучването NCCTG N9831 допълнително изследва и добавянето на Herceptin след АС→Р химиотерапия при пациенти с HER2-положителен РРМЖ след операция.
- Проучването BCIRG 006 е планирано с цел изследване на комбиниране на лечението с Herceptin с доцетаксел след АС химиотерапия или в комбинация с доцетаксел и карбоплатин при пациенти с HER2-положителен РРМЖ след операция.

Ранният рак на млечната жлеза в изпитването HERA е ограничен до операбилен, първичен инвазивен аденокарцином на млечната жлеза с положителни аксиларни лимфни възли или отрицателни аксиларни лимфни възли, ако туморът е най-малко 1 cm в диаметър.

При общия анализ на проучванията NSABP B-31 и NCCTG N9831, РРМЖ е ограничен до жени с операбилен рак на млечната жлеза с висок риск, определен като HER2-положителен с положителни аксиларни лимфни възли или HER2-положителен с отрицателни лимфни възли с характеристики на висок риск (размер на тумора > 1 cm и ER негативни или размер на тумора > 2 cm, независимо от хормоналния статус).

При проучване BCIRG 006, HER2-положителният РРМЖ е ограничен до пациенти с положителни аксиларни лимфни възли или високо рискови пациенти с отрицателни аксиларни лимфни възли (определени като отрицателни (pN0) по отношение на засягането на лимфните възли и поне 1 от следните фактори: размер на тумора над 2 cm, негативен за естрогенови и прогестеронови рецептори, хистологична или нуклеарна степен 2-3 или възраст < 35 години).



Резултатите за ефикасност от изпитването BO16348 след медиана на проследяване 12 месеца\* и 8 години\*\* са обобщени в Таблица 6:

Таблица 6 Резултати за ефикасност от проучване BO16348

Показател	Медиана на проследяване 12 месеца*		Медиана на проследяване 8 години**	
	Наблюдение N=1693	Herceptin 1 година N = 1693	Наблюдение N= 1697***	Herceptin 1 година N = 1702***
Преживяемост без заболяване				
- Бр. пациенти със събитие	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Бр. пациенти без събитие	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-стойност спрямо наблюдение	< 0,0001		< 0,0001	
Коефициент на риск спрямо наблюдение	0,54		0,76	
Преживяемост без рецидив				
- Бр. пациенти със събитие	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Бр. пациенти без събитие	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-стойност спрямо наблюдение	< 0,0001		< 0,0001	
Коефициент на риск спрямо наблюдение	0,51		0,73	
Късна преживяемост без заболяване				
- Бр. пациенти със събитие	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Бр. пациенти без събитие	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-стойност спрямо наблюдение	< 0,0001		< 0,0001	
Коефициент на риск спрямо наблюдение	0,50		0,76	
Обща преживяемост (смърт)				
- Бр. пациенти със събитие	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Бр. пациенти без събитие	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P-стойност спрямо наблюдение	0,24		0,0005	
Коефициент на риск спрямо наблюдение	0,75		0,76	

\*Съвместната първична крайна точка преживяемост без заболяване (DFS) 1 година спрямо наблюдение отговаря на предварително определената статистическа граница

\*\*Красн анализ (включително преминаване на 52 % от пациентите от рамото на наблюдение на Herceptin)

\*\*\* Налице е несъответствие в общия размер на извадката поради малкия брой пациенти, рандомизирани след крайната дата за анализа на проследяването с медиана 12 месеца

Резултатите за ефикасност от междинния анализ на ефикасността пресичат предварително определената в протокола статистическа граница за сравнение на приложението на Herceptin в продължение на 1 година спрямо наблюдение. След медиана на проследяване 12 месеца, коефициентът на риск (HR) за преживяемостта без заболяване (DFS) е 0,54 (95 % CI 0,44, 0,67), което означава абсолютна полза по отношение на степента на 2-годишна преживяемост без болест от 7,6 процента (85,8 % спрямо 78,2 %) в полза на рамото с Herceptin.

Извършен е краен анализ след проследяване с медиана 8 години, който показва, че лечението с Herceptin в продължение на 1 година е свързано с 24 % редуция на риска в сравнение само с наблюдение (HR=0,76, 95 % CI 0,67, 0,86). Това означава абсолютна полза по отношение на честотата на 8-годишна преживяемост без заболяване от 6,4 процента в полза на 1-годишното лечение с Herceptin.

При този краен анализ, удължаването на лечението с Herceptin за период от две години, не показва допълнителна полза спрямо лечението за 1 година [HR за DFS в популацията с намерение за лечение (ITT) 2 години спрямо 1 година=0,99 (95 % CI: 0,87, 1,13), p-стойност = 0,90 и HR за обща преживяемост (OS) = 0,98 (0,83, 1,15); p-стойност= 0,78]. Честотата на асимптоматична сърдечна дисфункция е увеличена в рамото с 2-годишно лечение (8,1 % спрямо 4,6 % при рамото с 1-годишно лечение). В рамото с 2-годишно лечение, повече пациенти са имали поне една нежелана реакция от степен 3 или 4 (20,4 %), в сравнение с рамото с 1-годишно лечение (16,3 %).

При проучванията NSABP B-31 и NCCTG N9831, Herceptin е прилаган в комбинация с паклитаксел след АС химиотерапия:

Доксорубин и циклофосфамид са прилагани едновременно, както следва:

- интравенозна инжекция доксорубин 60 mg/m<sup>2</sup>, прилагана през 3 седмици за 4 цикъла.
- интравенозно циклофосфамид 600 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 30 минути, прилаган през 3 седмици за 4 цикъла.

Паклитаксел в комбинация с Herceptin е прилаган както следва:

- паклитаксел интравенозно - 80 mg/m<sup>2</sup> като непрекъсната интравенозна инфузия, прилагана всяка седмица в продължение на 12 седмици,
- или
- паклитаксел интравенозно - 175 mg/m<sup>2</sup> като непрекъсната интравенозна инфузия, прилагана през 3 седмици за 4 цикъла (ден 1 от всеки цикъл).

Резултатите за ефикасност от общия анализ на изпитванията NSABP B-31 и NCCTG 9831 по време на окончателния анализ на DFS\*, са обобщени в Таблица 7. Медианата на продължителност на проследяването е 1,8 години за пациентите в рамото с АС→Р и 2,0 години за пациентите в рамото с АС→РН.

Таблица 7 Обобщение на резултатите за ефикасност от общия анализ на изпитвания NSABP В-31 и NCCTG N9831 по време на окончателния анализ на DFS\*

Показател	АС→Р (n=1679)	АС→РН (n=1672)	Коефициент на риск срещу АС→Р (95 % CI) р-стойност
Преживяемост без заболяване Бр. пациенти със събитие (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p<0.0001
Късни рецидиви Бр. пациенти със събитие	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p<0,0001
Смърт (OS събитие): Бр. пациенти със събитие (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p = 0,014**

А: доксорубин; С: циклофосфамид; Р: паклитаксел; Н: трастузумаб

\* При медиана на продължителност на проследяване 1,8 години за пациентите в групата с АС→Р и 2,0 години за пациентите в групата с АС→РН

\*\*р-стойността за OS не пресича предварително определената статистическа граница за сравнение на АС→РН спрямо АС→Р

По отношение на първичната крайна точка (DFS), добавянето на Херсертин към химиотерапията с паклитаксел води до 52 % намаляване на риска от рецидив на заболяването. Коефициентът на риск изразява абсолютна полза по отношение на честота на преживяемост без заболяване от 3 години с 11,8 процентни точки (87,2 % срещу 75,4 %) в полза на рамото с АС→РН (Херсертин). Към момента на актуализиране на данните за безопасност след медиана на проследяване 3,5 - 3,8 години, анализът на DFS потвърждава отново величината на ползата, доказана чрез окончателния анализ на DFS. Въпреки преминаването на Херсертин в контролната група, добавянето на Херсертин към химиотерапията с паклитаксел води до 52 % намаление на риска от рецидивирание на заболяването. Добавянето на Херсертин към химиотерапията с паклитаксел води също и до 37 % намаление на риска от смърт.

Предварително планираният краен анализ на OS от общия анализ на проучвания NSABP В-31 и NCCTG N9831 е извършен, когато са настъпили 707 смъртни случая (медиана на проследяване 8,3 години в групата с АС→РН). Лечението с АС→РН е довело до статистически значимо подобрене на OS в сравнение с АС→Р (стратифициран HR=0,64; 95% CI [0,55, 0,74]; логаритмично-трансформирана р-стойност < 0,0001). На 8-та година, степента на преживяемост се оценява на 86,9% в групата с АС→РН и 79,4% в групата с АС→Р, абсолютна полза 7,4% (95% CI 4,9%, 10,0%).

Крайните резултати на OS от общия анализ на проучвания NSABP B-31 и NCCTG N9831 са обобщени в Таблица 8 по-долу:

Таблица 8 Краен анализ на общата преживяемост от общия анализ на изпитвания NSABP B-31 и NCCTG N9831

Показател	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	р-стойност срещу AC→P	Коефициент на риск срещу AC→P (95% CI)
Смърт (OS събитие): Бр. пациенти със събитие (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

А: доксорубин; С: циклофосфамид; Р: паклитаксел; Н: трастузумаб

Извършен е също анализ на DFS при крайния анализ на OS от общия анализ на проучвания NSABP B-31 и NCCTG N9831. Актуализираните резултати от анализа на DFS (стратифициран HR=0,61; 95% CI [0,54; 0,69]) показват сходна полза по отношение на DFS спрямо окончателния първичен анализ на DFS, въпреки че 24,8% от пациентите в групата с AC→P са преминали към лечение с Нерсертин. На 8-мата година, степента на преживяемост без заболяване се оценява на 77,2% (95% CI: 75,4; 79,1) в групата с AC→PH, абсолютна полза 11,8% в сравнение с групата с AC→P.

В проучването BCIRG 006 Нерсертин е прилаган в комбинация с доцетаксел след AC химиотерапия (AC→DH) или в комбинация с доцетаксел и карбоплатин (DCarbH).

Доцетаксел е прилаган както следва:

- доцетаксел интравенозно - 100 mg/m<sup>2</sup> под формата на интравенозна инфузия за 1 час, прилагана през 3 седмици за 4 цикъла (в ден 2 от първия цикъл с доцетаксел, след това в ден 1 на всеки последващ цикъл)

или

- доцетаксел интравенозно - 75 mg/m<sup>2</sup> под формата на интравенозна инфузия за 1 час, прилагана през 3 седмици за 6 цикъла (в ден 2 от цикъл 1, след това в ден 1 на всеки цикъл)

което се последва от:

- карбоплатин – при таргетна AUC = 6 mg/mL/min, прилаган като интравенозна инфузия в продължение на 30-60 минути, повтаряна през 3 седмици за общо шест цикъла

Нерсертин е прилаган ежеседмично с химиотерапия и след това през 3 седмици в продължение на общо 52 седмици.

Резултатите от ефикасността при BCIRG 006 са обобщени в Таблицы 9 и 10. Медианата на продължителност на проследяването е 2,9 години в групата с AC→D и 3,0 години във всяка от групите с AC→DH и DCarbH.

Таблица 9 Преглед на анализите на ефикасността при BCIRG 006 AC→D срещу AC→DH

Показател	AC→D (N=1073)	AC→DH (N=1074)	Коефициент на риск срещу AC→D (95 % CI) p-стойност
Преживяемост без заболяване Бр. пациенти със събитие	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001
Късни рецидиви Бр. пациенти със събитие	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p<0,0001
Обща преживяемост (смърт) Бр. пациенти със събитие	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p=0,0024

AC→D = доксорубин плюс циклофосфамид, последвано от доцетаксел; AC→DH = доксорубин плюс циклофосфамид, последвано от доцетаксел плюс трастузумаб; CI = доверителен интервал

Таблица 10 Преглед на анализите на ефикасността при BCIRG 006 AC→D срещу DCarbH

Показател	AC→D (N=1073)	DCarbH (N=1074)	Коефициент на риска срещу AC→D (95 % CI)
Преживяемост без заболяване Бр. пациенти със събитие	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Късни рецидиви Бр. пациенти със събитие	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Смърт (OS събитие) Бр. пациенти със събитие	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

AC→D = доксорубин плюс циклофосфамид, последвано от доцетаксел; DCarbH = доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб; CI = доверителен интервал

В клиничното проучване BCIRG 006 за първичната крайна точка, DFS, коефициентът на риск изразява абсолютна полза по отношение на изчислената 3-годишна преживяемост без заболяване от 5,8 процентни пункта (86,7 % срещу 80,9 %) в полза на рамото с AC→DH (Herceptin) и 4,6 процентни пункта (85,5 % срещу 80,9 %) в полза на рамото с DCarbH (Herceptin) в сравнение с AC→D.

В клиничното проучване BCIRG 006, 213/1075 пациенти в рамото с DCarbH (TCH), 221/1074 пациенти в рамото с AC→DH (AC→TH) и 217/1073 в рамото с AC→D (AC→T) са имали функционален статус по Karnofsky ≤ 90 (80 или 90). Не е забелязана полза по отношение на преживяемостта без заболяване (DFS) в тази подгрупа пациенти (коефициент на риск = 1,16, 95 % CI [0,73, 1,83] за DCarbH (TCH) срещу AC→D (AC→T); коефициент на риск 0,97; 95 % CI [0,60, 1,55] за AC→DH (AC→TH) срещу AC→D).

Освен това е проведен *post-hoc* експлораторен анализ на набора данни от общия анализ (ОА) на клинични проучвания NSABP B-31/NCCTG N9831\* и BCIRG006, комбиниращ събития на DFS и симптоматични сърдечни събития, обобщени в Таблица 11:

Таблица 11 Резултати от *post hoc* експлораторен анализ от общия анализ на клинични проучвания NSABP B-31/NCCTG N9831\* и BCIRG006, комбиниращ събития на DFS и симптоматични сърдечни събития

	AC→PH (срещу AC→P) (NSABP B-31 и NCCTG N9831)	AC→DH (срещу AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (срещу AC→D) (BCIRG 006)
Първичен анализ на ефикасността DFS Коефициенти на риск (95% CI) p-стойност	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
Анализ на ефикасността при дългосрочно проследяване** DFS Коефициенти на риск (95% CI) p-стойност	0,61 (0,54; 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p=0,0011
Post-hoc експлораторен анализ с DFS и симптомни сърдечни събития Дългосрочно проследяване** Коефициенти на риск (95% CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: доксорубин; C: циклофосамид; P: паклитаксел; D: доцетаксел; Carb: карбоплатин; H: трастузумаб  
CI = доверителен интервал

\* По време на окончателния анализ на DFS. Медианата на продължителност на проследяване е 1,8 години в рамото с AC→P и 2,0 години в рамото с AC→PH

\*\* Медианата на продължителността на дългосрочно проследяване за общия анализ на клиничните проучвания е 8,3 години (интервал: 0,1 до 12,1) за рамото AC→PH и 7,9 години (интервал: 0,0 до 12,2) за рамото AC→P. Медианата на продължителността на дългосрочно проследяване за проучването BCIRG 006 е 10,3 години както в рамото AC→D (интервал: 0,0 до 12,6), така и в рамото DCarbH (интервал: 0,0 до 13,1), и е 10,4 години (интервал: 0,0 до 12,7) в рамото AC→DH.

#### Ранен рак на млечната жлеза (в условията на неoadювантно-адювантно лечение)

Досега няма данни, които да сравняват ефикасността на Herceptin, приложен като адювантна химиотерапия, с тази при неoadювантно/адювантно приложение.

В условията на неoadювантно-адювантно лечение, многоцентровото, рандомизирано проучване MO16432, има за цел да проучи клиничната ефикасност на едновременното приложение на Herceptin с неoadювантна химиотерапия, включваща както антрациклин, така и таксан, последвано от Herceptin адювантно, до обща продължителност на лечението от 1 година. В проучването са набрани пациенти с новодиагностициран локално напреднал (стадий III) или възпалителен РРМЖ. Пациенти с HER2+ тумори са рандомизирани да получават неoadювантна химиотерапия едновременно с Herceptin неoadювантно-адювантно или само неoadювантна химиотерапия.

В проучването MO16432, Herceptin (8 mg/kg натоварваща доза, последвана от 6 mg/kg поддържаща доза на 3 седмици) е приложен едновременно с 10 цикъла неoadювантна химиотерапия

както следва:

- Доксорубин 60 mg/m<sup>2</sup> и паклитаксел 150 mg/m<sup>2</sup>, приложени на 3 седмици за 3 цикъла,

което е последвано от

- Паклитаксел 175 mg/m<sup>2</sup>, прилаган на 3 седмици за 4 цикъла,

което е последвано от

- CMF на ден 1 и 8 на 4 седмици за 3 цикъла

което, след операция, е последвано от

- допълнителни цикли с Herceptin адювантно (да се довърши 1 година лечение)

Резултатите за ефикасност при проучването MO16432 са обобщени в Таблица 12. Средната продължителност на проследяване в групата с Herceptin е 3,8 години.

Таблица 12 Резултати за ефикасност от MO16432

Показател	Химиотерапия + Herceptin (n=115)	Само химиотерапия (n=116)	
Преживяемост без събитие			Коефициент на риска (95% CI)
Брой пациенти със събитие	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Общ патологичен пълен отговор* (95% CI)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	P=0,0014
Обща преживяемост			Коефициент на риска (95% CI)
Брой пациенти със събитие	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

\* определен като липса на инвазивен рак както в гърдата, така и в аксиларните лимфни възли

Изчислена е абсолютна полза от 13 процентни пункта в полза на групата с Herceptin за 3-годишен период на преживяемост без събитие (65% срещу 52%).

#### Метастазирал рак на стомаха

Herceptin е изпитван в едно рандомизирано, открито фаза III изпитване ToGA (BO18255) в комбинация с химиотерапия с сравнение с химиотерапия, прилагана самостоятелно.

Прилагана е следната химиотерапия:

- капецитабин - 1000 mg/m<sup>2</sup> перорално два пъти дневно в продължение на 14 дни през 3 седмици за 6 цикъла (вечерта на ден 1 до сутринта на ден 15 от всеки цикъл);
- или
- интравенозно 5-флуороурацил - 800 mg/m<sup>2</sup> дневно като непрекъсната интравенозна инфузия в продължение на 5 дни, през 3 седмици за 6 цикъла (ден 1 до ден 5 от всеки цикъл).

Всяка от които се прилага с:

- цисплатин - 80 mg/m<sup>2</sup> през 3 седмици за 6 цикъла на ден 1 от всеки цикъл.

Резултатите за ефикасност от клиничното проучване BO18225 са обобщени в Таблица 13:

Таблица 13 Резултати за ефикасност от BO18225

Показател	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (95 % CI)	Стойност на p
Обща преживяемост, в месеци (медиана)	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Преживяемост без прогресия, в месеци (медиана)	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Време до прогресия на заболяването, в месеци (медиана)	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
Обща честота на повлияване, %	34,5%	47,3%	1,70 <sup>a</sup> (1,22; 2,38)	0,0017
Продължителност на повлияване, в месеци (медиана)	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	< 0,0001

FP+H: Флуоропиримидин/цисплатин + Herceptin

FP: Флуоропиримидин/цисплатин

<sup>a</sup> Съотношение на вероятностните съотношения (Odds ratio)

Пациентите, набрани за участие в клиничното изпитване, са нелекувани преди това за HER2-положителен неоперабилен локално напреднал или рецидивиращ и/или метастазирал аденокарцином на стомаха или на мястото на свързване на стомаха с хранопровода, неподлежащи на излекуване. Първичната крайна точка е общата преживяемост, която е определена като времето от датата на рандомизиране до датата на смърт по всякакви причини. По време на анализа общо 349 рандомизирани пациенти са починали: 182 болни (62,8 %) в контролното рамо и 167 пациенти (56,8 %) в рамото за лечение. Повечето от смъртните случаи се дължат на събития, свързани с основното раково заболяване.

Post-hoc анализите на подгрупите показват, че прицелването в тумори с по-високи нива на HER2 протеин (IHC 2+/FISH+ и IHC 3+/независимо от FISH статуса) дава по-добри резултати от лечението. Медианата на обща преживяемост в групата с висока експресия на HER2 е 11,8 месеца в сравнение с 16 месеца, HR 0,65 (95 % CI 0,51 - 0,83), а медианата на преживяемост без прогресия е 5,5 месеца в сравнение с 7,6 месеца, HR 0,64 (95 % CI 0,51 - 0,79) за FP в сравнение със съответно FP+H. За общата преживяемост, HR е 0,75 (95 % CI 0,51 - 1,11) в IHC 2+/FISH+ групата и HR е 0,58 (95 % CI 0,41 - 0,81) в IHC 3+/FISH+ групата.

В извършения експлораторен подгрупов анализ по време на изпитването ToGA (BO18255), няма значими ползи по отношение на общата преживяемост с добавянето на Herceptin при пациенти с ECOG PS 2 на изходно ниво [HR 0,96 (95 % CI 0,51 - 1,79)] с неизмерими [HR 1,78 (95 % CI 0,87 - 3,66)] и локално напреднали заболявания [HR 1,20 (95 % CI 0,29 - 4,97)].

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Herceptin във всички подгрупи на педиатричната популация за рак на млечната жлеза и стомаха (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).



## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на трастузумаб е оценявана при популационен фармакокинетичен модел анализ, като са използвани сборни данни от 1 582 лица, включително пациенти с HER2 положителен МРМЖ, РРМЖ, НРС или други видове тумори, и здрави доброволци, в 18 клинични изпитвания фаза I, II и III, получаващи Нерсептин интравенозно. Профилът концентрация-време на трастузумаб се описва с двукомпартиментен модел с паралелно линейно и нелинейно елиминиране от централния компартимент. Поради това, не може да се изведе постоянна стойност на полуживот на трастузумаб.  $T_{1/2}$  намалява с намаляване на концентрациите в рамките на дозовия интервал (вж. таблица 16). Пациентите с МРМЖ и РРМЖ имат подобни ФК показатели (напр. клирънс (CL), обем на централния компартимент ( $V_c$ )) и прогнозиран експозиция в стационарно състояние ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  и AUC) според популацията. Линейният клирънс е 0,136 l/ден при МРМЖ, 0,112 l/ден при РРМЖ и 0,176 l/ден при НРС. Стойностите на нелинейните елиминационни показатели са 8,81 mg/ден за максималната скорост на елиминиране ( $V_{max}$ ) и 8,92  $\mu\text{g/ml}$  за константата на Michaelis-Menten ( $K_m$ ) при пациентите с МРМЖ, РРМЖ и НРС. Обемът на централния компартимент е 2,62 l при пациентите с МРМЖ и РРМЖ и 3,63 l при пациентите с НРС. При окончателния популационен ФК модел, освен вида на първичния тумор, като статистически значими ковариати, повлияващи експозицията на трастузумаб са идентифицирани телесно тегло, серумна аспарат аминотрансфераза и албумин. Величината на ефекта на тези ковариати върху експозицията на трастузумаб, обаче, показва, че е малко вероятно те да имат клинично значим ефект върху концентрациите на трастузумаб.

Стойностите на популационно прогнозираната ФК експозиция (медиана с 5-ти – 95-ти персентиля) и стойностите на ФК показатели при клинично значими концентрации ( $C_{max}$  и  $C_{min}$ ), при пациенти с МРМЖ, РРМЖ и НРС, лекувани с одобрените схеми на прилагане веднъж седмично (q1w) и веднъж на три седмици (q3w), са показани в Таблица 14 (Цикъл 1), Таблица 15 (стационарно състояние) и Таблица 16 (ФК показатели) по-долу.

Таблица 14 Стойности на популационно прогнозираната ФК експозиция в Цикъл 1 (медиана с 5-ти – 95-ти персентиля) за схемите на прилагане на Нерсептин i.v. при пациенти с МРМЖ, РРМЖ и НРС

Схема	Вид на първичния тумор	N	$C_{min}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	AUC <sub>0-21дни</sub> ( $\mu\text{g.ден/ml}$ )
8mg/kg + 6mg/kg q3w	МРМЖ	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	РРМЖ	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	НРС	274	23.1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1109 (588 – 1938)
4mg/kg + 2mg/kg qw	МРМЖ	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76.5 (49,4 - 114)	1073 (597 – 1584)
	РРМЖ	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76.0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Таблица 15 Стойности на популационно прогнозираната ФК експозиция в стационарно състояние (медиана с 5-ти – 95-ти персентиля) за схемите на прилагане на Herceptin i.v. при пациенти с МРМЖ, РРМЖ и НРС

Схема	Вид на първичния тумор	N	$C_{\min,ss}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$C_{\max,ss}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$AUC_{ss}$ 0-21дни ( $\mu\text{g.ден/ml}$ )	Време до стационарно състояние** (седмица)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	МРМЖ	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	РРМЖ	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	НРС	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9
4mg/kg + 2mg/kg qw	МРМЖ	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	РРМЖ	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	14

\* $C_{\min,ss}$  –  $C_{\min}$  в стационарно състояние

\*\* $C_{\max,ss}$  =  $C_{\max}$  в стационарно състояние

\*\*\* време до 90% от стационарното състояние

Таблица 16 Стойности на популационно прогнозираните ФК показатели в стационарно състояние за схемите на прилагане на Herceptin i.v. при пациенти с МРМЖ, РРМЖ и НРС

Схема	Вид на първичния тумор	N	Общ диапазон на CL от $C_{\max,ss}$ до $C_{\min,ss}$ (l/ден)	Диапазон на $t_{1/2}$ от $C_{\max,ss}$ до $C_{\min,ss}$ (дни)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	МРМЖ	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	РРМЖ	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	НРС	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4mg/kg + 2mg/kg qw	МРМЖ	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	РРМЖ	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

#### Отмиване на трастузумаб

Периодът на отмиване на трастузумаб е изследван след интравенозно приложение веднъж седмично или веднъж на 3 седмици като е използван популационен ФК модел. Резултатите от тези симулации показват, че най-малко 95% от пациентите ще достигнат концентрации  $<1 \mu\text{g/ml}$  (приблизително 3% от популационно прогнозираната  $C_{\min,ss}$ , или около 97% отмиване) до 7 месеца.

### *Циркулиращ отделен HER2 ECD*

Експлораторните анализи на ковариати с информация само за подгрупа пациенти показват, че пациентите с по-високо ниво на отделяне на HER2-ECD имат по-бърз нелинеен клирънс (по-ниска  $K_m$ ) ( $p < 0,001$ ). Съществува зависимост между отделения антиген и нивата на АСАТ (SGOT/AST); част от влиянието на отделения антиген върху клирънса може да се обясни с нивата на АСАТ (SGOT/AST).

Наблюдаваните базови нива на отделения HER2-ECD при пациенти с МРС са сравними с тези при пациенти с МРМЖ и РРМЖ и не е наблюдавано видимо въздействие върху клирънса на трастузумаб..

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Няма данни за остра токсичност или токсичност при многократно прилагане по време на проучванията, продължили до 6 месеца, както и за репродуктивна токсичност при проучвания по отношение на тератология, женска фертилност или късна гестационна токсичност/преминаване през плацентата. Нерсертин не е генотоксичен. Проучванията върху трехалоза, основно помощно вещество, също не са показали данни за токсичност.

Не са извършвани продължителни експериментални проучвания при животни за определяне на карциногенния потенциал на Нерсертин или за определяне на неговия ефект върху фертилитета при мъже.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

L-хистидинов хидрохлорид монохидрат

L-хистидин

$\alpha, \alpha$ -трехалоза дихидрат

полисорбат 20

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва или разрежда с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Да не се разрежда с глюкозни разтвори, тъй като това причинява агрегиране на протеина.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворен флакон

4 години

#### Асептично реконституиране и разреждане:

След асептично реконституиране със стерилна вода за инжекции е доказана химическата и физическата стабилност на получения разтвор в продължение на 48 часа при 2°C – 8°C.

След асептично разреждане в сакове от поливинилхлорид, полиетилен или полипропилен, съдържащи инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), е доказана химическата и физическата стабилност на Нерсертин до 30 дни при 2°C – 8°C, и 24 часа при температура не по-висока от 30°C.

От микробиологична гледна точка приготвеният разтвор и Нерсертин инфузионен разтвор трябва да се използват незабавно. Ако не се използват незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да

надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C освен ако реконституирането и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява приготвеният разтвор.

За условията на съхранение на отворения лекарствен продукт вижте точки 6.3 и 6.6.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

*Флакон Herceptin:*

Един флакон 15 ml от прозрачно стъкло тип I със запушалка от бутилова гума, ламинирана с филм от флуоро-смола, съдържащ 150 mg тразстузумаб.

Всяка опаковка съдържа един флакон.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Herceptin i.v. се доставя в стерилни, апиrogenни флакони за еднократна употреба, без консерванти.

Трябва да се използва подходяща асептична техника при процедурите на реконституиране и разреждане. Необходимо е да се подходи внимателно за осигуряване на стерилност на приготвените разтвори. Тъй като лекарственият продукт не съдържа антимикробни консерванти или бактериостатични средства, трябва да се спазва асептична техника.

##### Асептично приготвяне, работа и съхранение:

Трябва да се осигурят асептични условия на работа, когато се приготвя инфузията.

Приготвянето трябва:

- да се извършва при асептични условия от обучен персонал в съответствие с правилата на добрата практика, особено по отношение на асептичното приготвяне на парентерални продукти;
- да се извършва в ламинарен бокс или в бокс за биологична безопасност, като се прилагат обичайните предпазни мерки за безопасна работа с интравенозни средства;
- да бъде последвано от подходящо съхранение на приготвения разтвор за интравенозна инфузия, за да се осигури поддържане на асептичните условия.

Всеки флакон Herceptin се разтваря със 7,2 ml стерилна вода за инжекции (не е приложена).

Използването на други разтворители следва да се избягва.

Така се получава 7,4 ml разтвор за еднократно приложение, съдържащ приблизително 21 mg/mL тразстузумаб, при pH приблизително 6,0. Допълнителен обем от 4 % дава възможност от всеки флакон да се изтегли отразената на етикета доза от 150 mg.

По време на приготвянето, трябва да се борава внимателно с Herceptin. Прекомерното образуване на пяна по време на разтваряне или разклащането на получения разтвор може да предизвика проблеми, свързани с количеството Herceptin, което може да бъде изтеглено от флакона.

Приготвеният разтвор не трябва да се замразява.

##### Инструкции за асептично реконституиране:

1) Като използвате стерилна спринцовка, бавно инжектирайте 7,2 ml стерилна вода за инжекции във флакона, съдържащ лиофилизиран Herceptin, насочвайки струята в лиофилизата.

2) Леко завъртете флакона, за да подпомогнете реконституирането. НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ!

При реконституиране на продукта наличието на малко пяна не е необичайно. Оставете флакона за около 5 минути. Разтвореният Негсертин е безцветен до бледожълт прозрачен разтвор и по принцип в него не трябва да има видими частици.

#### Указания за асептично разреждане на приготвения разтвор

Определете количеството необходим разтвор:

- въз основа на натоварваща доза трастузумаб от 4 mg/kg телесно тегло или последваща седмична доза трастузумаб от 2 mg/kg телесно тегло:

**Обем (ml) =  $\frac{\text{Телесно тегло (kg)} \times \text{доза (4 mg/kg натоварваща или 2 mg/kg поддържаща)}}{21 \text{ (mg/ml, концентрация на разределения разтвор)}}$**

- въз основа на натоварваща доза трастузумаб от 8 mg/kg телесно тегло или последваща 3-седмична доза трастузумаб от 6 mg/kg телесно тегло:

**Обем (ml) =  $\frac{\text{Телесно тегло (kg)} \times \text{доза (8 mg/kg натоварваща или 6 mg/kg поддържаща)}}{21 \text{ (mg/ml, концентрация на разределения разтвор)}}$**

Подходящото количество разтвор трябва да се изтегли от флакона чрез използване на стерилна игла и спринцовка, и да се прибави към инфузионния сак, съдържащ 250 ml 0,9 % разтвор на натриев хлорид. Да не се използва с глюкоза-съдържащи разтвори (вж. точка 6.2). Сакът трябва леко да се обърне, за да се размеси разтворът, като се избягва образуването на пяна.

Преди употреба лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се инспектират визуално за твърди частици и промяна на цвета.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Не са наблюдавани несъвместимости между Негсертин и саковете от поливинилхлорид, полиетилен или полипропилен.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/00/145/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 август 2000 г.

Дата на последно подновяване: 28 август 2010 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Herceptin 600 mg инжекционен разтвор във флакон

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от 5 ml съдържа 600 mg трастузумаб (trastuzumab), хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло, получено от клетъчна суспензионна култура от клетки на бозайници (яйчник от китайски хамстер) и пречистено чрез афинитетна и йонообменна хроматография, включително и чрез процедури за специфично инактивиране и отстраняване на вируси.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър до опалесциращ разтвор, безцветен до жълтеникав.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Рак на млечната жлеза

Метастизирал рак на млечната жлеза

Herceptin е показан за лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен метастазирал рак на млечната жлеза (МРМЖ):

- като монотерапия за лечение на тези пациенти, които са били лекувани с не по-малко от две химиотерапевтични схеми по повод метастазиралото заболяване. Предхождащата химиотерапия трябва да е включвала поне антрациклин и таксан, освен ако пациентите не са били подходящи за тези видове лечение. Пациентите, положителни за хормонални рецептори, трябва да са провели неуспешно хормонално лечение, освен ако не са били подходящи за тези видове лечение.
- в комбинация с паклитаксел за лечение на тези пациенти, които не са били лекувани с химиотерапия за метастазирало заболяване и при които приложението на антрациклин не е подходящо.
- в комбинация с доцетаксел за лечение на тези пациенти, които не са били лекувани с химиотерапия за метастазирало заболяване.
- в комбинация с ароматазен инхибитор за лечение на пациенти в постменопауза, с положителен за хормонални рецептори МРМЖ, нелекувани преди това с трастузумаб.

## Рак на млечната жлеза в ранен стадий

Herceptin е показан за лечение на възрастни пациенти с HER2 положителен рак на млечната жлеза в ранен стадий (РРМЖ):

- след операция, химиотерапия (неoadювантна или адювантна) и лъчелечение (ако е приложимо) (вж. точка 5.1).
- след адювантна химиотерапия с доксорубин и циклофосфамид, в комбинация с паклитаксел или доцетаксел.
- в комбинация с адювантна химиотерапия, състояща се от доцетаксел и карбоплатин.
- в комбинация с неoadювантна химиотерапия, последвана от адювантна терапия с Herceptin, за локално напреднало (включително възпалително) заболяване или тумори >2 cm в диаметър (вж. точки 4.4 и 5.1).

Herceptin трябва да се прилага само при пациенти с метастазирал или ранен рак на млечната жлеза, чийто тумори имат свръхекспресия на HER2 или генна амплификация на HER2, определени чрез точен и валидиран метод (вж. точки 4.4 и 5.1).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Изследването за HER2 преди започване на лечение е задължително (вж. точки 4.4 и 5.1). Лечението с Herceptin трябва да се започне само от лекар с опит в приложението на цитотоксична химиотерапия (вж. точка 4.4) и трябва да се прилага само от медицински специалист.

Важно е да се проверят етикетите на продуктите, за да се гарантира, че лекарствената форма, която ще се прилага (за интравенозно или за подкожно приложение с фиксирана доза), съответства на тази, която е предписана на пациента. Herceptin за подкожно приложение не е предназначен за интравенозно приложение и трябва да се прилага само като подкожна инжекция.

Смяната на лечението между Herceptin за интравенозно приложение и Herceptin за подкожно приложение и обратно, с използване на триседмичната (q3w) схема на прилагане, е изследвана в проучване MO22982 (вж. точка 4.8).

С цел да се избегнат грешки при лечението е важно да се проверят етикетите на флакона, за да е сигурно, че лекарството, което се приготвя и прилага, е Herceptin (трастузумаб), а не друг продукт, съдържащ трастузумаб (напр. трастузумаб емтанзин или трастузумаб дерукстекан).

### Дозировка

Препоръчителната доза Herceptin за подкожно приложение е 600 mg независимо от телесното тегло на пациента. Не е необходима натоварваща доза. Тази доза трябва да се прилага подкожно за около 2-5 минути на всеки три седмици.

В основното изпитване (BO2227) Herceptin за подкожно приложение е бил прилаган в неoadювантно/адювантно лечение при пациенти с рак на млечната жлеза в ранен стадий. Схемата на предоперативна химиотерапия е включвала доцетаксел (75 mg/m<sup>2</sup>), последван от FEC (5FU, епирубин и циклофосфамид) в стандартна доза.

Вижте точка 5.1 за дозиране при комбинирана химиотерапия.

### *Продължителност на лечението*

Пациентите с РРМЖ трябва да се лекуват с Herceptin до прогресия на заболяването. Пациентите с РРМЖ трябва да се лекуват с Herceptin в продължение на 1 година или до



рецидивирание на заболяването, което настъпи първо; не се препоръчва удължаване на лечението при РРМЖ повече от една година (вж. точка 5.1).

#### *Намаляване на дозата*

По време на клиничните изпитвания не са били намалявани дозите на Herceptin. Пациентите могат да продължат лечението през периодите на обратима, индуцирана от химиотерапията миелосупресия, но през това време те трябва да се наблюдават внимателно за усложнения от неутропенията. За информация относно намаляването на дозата или отлагане на приложението, вижте кратката характеристика на продукта (КХП) на паклитаксел, доцетаксел или на ароматазния инхибитор.

Ако процентът на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ) спадне  $\geq 10$  пункта спрямо изходно ниво и под 50%, лечението трябва да се преустанови и да се повтори оценката на ЛКФИ приблизително след около 3 седмици. Ако ЛКФИ не се подобри или се е влошила повече, или ако се развие симптоматична застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), преустановяването на Herceptin е строго препоръчително, освен когато се смята, че ползите за отделния пациент надхвърлят рисковете. Всички тези пациенти трябва да се насочат за проследяване и оценка от кардиолог.

#### *Пропуснати дози*

Ако пациентът пропусне доза Herceptin за подкожно приложение, се препоръчва следващата доза от 600 mg (т.е. пропуснатата доза) да се приложи възможно най-скоро. Интервалът между последващите дози Herceptin за подкожно приложение, не трябва да е по-малък от три седмици.

#### *Специални популации*

Не са провеждани насочени фармакокинетични проучвания в старческа възраст, както и при такива с бъбречно или чернодробно увреждане. При фармакокинетичен популационен анализ е установено, че възрастта и бъбречното увреждане не повлияват отделянето на трастузумаб.

#### *Педиатрична популация*

Няма съответно приложение на Herceptin в педиатричната популация.

#### Начин на приложение

Дозата от 600 mg трябва да се прилага подкожно за около 2-5 минути на всеки три седмици. Местата на инжектиране трябва да се редуват между лявото и дясното бедро. Следващите инжекции трябва да се поставят на поне 2,5 cm от старото място и никога на места, където кожата е зачервена, насинена, болезнена или твърда. По време на курса на лечение с Herceptin лекарствена форма за подкожно приложение, за предпочитане е други лекарствени продукти за подкожно приложение да се инжектират на различни места. Пациентите трябва да се наблюдават в продължение на 30 минути след първата инжекция и в продължение на 15 минути след последващите инжекции за признаци и симптоми на реакции, свързани с приложението (вж. точки 4.4 и 4.8).

За указания относно приложението и работата с Herceptin лекарствена форма за подкожно приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към трастузумаб, миши протеини, хиалуронидаза или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка диспнея в покой, поради усложнения при напреднало злокачествено заболяване или изискваща допълнителна терапия с кислород.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно записани.

Изследването за HER2 трябва да се извърши в специализирана лаборатория, която може да осигури адекватно валидиране на методите за изследване (вж. точка 5.1).

Понастоящем няма данни от клинични изпитвания относно повторното лечение при пациенти с предишна експозиция на Herceptin при адювантни условия.

##### Сърдечна дисфункция

##### Общи съображения

Пациентите, лекувани с Herceptin може да имат повишен риск от развитие на ЗСН (Нюйоркска кардиологична асоциация - New York Heart Association [NYHA] Клас II-IV) или асимптомна сърдечна дисфункция. Тези събития са наблюдавани при пациенти, получаващи терапия с Herceptin самостоятелно или в комбинация с паклитаксел или доцетаксел, особено след антрациклин (доксорубицин или епирубицин)-съдържаща химиотерапия. Те може да са умерени до тежки и са свързани със смъртни случаи (вж. точка 4.8). Освен това е необходимо повишено внимание при лечение на пациенти с повишен сърдечен риск (напр. хипертония, документирана исхемична болест на сърцето, ЗСН, ЛКФИ под 55%, старческа възраст).

Всички кандидати за лечение с Herceptin, но особено тези с предшестваща експозиция на антрациклин и циклофосфамид, трябва да бъдат подложени на изходна оценка на сърдечната функция, включваща анамнеза и физикален преглед и електрокардиограма (ЕКГ), ехокардиограма и/или радионуклидно сканиране или ядрено-магнитен резонанс. Мониторингът може да помогне да се идентифицират пациентите, които развиват сърдечна дисфункция. Оценката на сърдечната функция, извършена на изходно ниво, трябва да се повтаря през 3 месеца по време на лечението и през 6 месеца след преустановяване на лечението до 24 месеца от последното приложение на Herceptin. Трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза-риск, преди да се вземе решение за лечение с Herceptin.

Трастузумаб може да персистира в кръвообращението до 7 месеца след спирането на лечението с Herceptin, въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на всички налични данни (вж. точка 5.2). Пациенти, които получават антрациклини след спирането на Herceptin, вероятно са изложени на повишен риск от сърдечна дисфункция. По възможност, лекарите трябва да избягват терапия на базата на антрациклини до 7 месеца след спирането на Herceptin. Ако се използват антрациклини, сърдечната функция на пациента трябва да се мониторира внимателно.

Трябва да се обмисли формална кардиологична оценка при пациенти със сърдечносъдови проблеми след скрининга на изходно ниво. При всички пациенти трябва да се проследява сърдечната функция по време на лечението (напр. през 12 седмици). Проследяването може да помогне да се идентифицират пациентите, които развиват сърдечна дисфункция. При пациентите, които развиват асимптомна сърдечна дисфункция, може да бъде от полза по-често проследяване (напр. през 6-8 седмици). Ако пациентите имат продължително намаление на левокамерната функция, но остават асимптомни, лекарят трябва да помисли за прекъсване на терапията, ако не е наблюдавана клинична полза от лечението с Herceptin.

Безопасността при продължаване или прекъсване на Herceptin при пациенти, които имат анамнеза да сърдечна дисфункция не е била проучвана. Ако процентът на ЛКФИ се понижи с 10 пункта спрямо изходното ниво и под 50%, лечението трябва да се прекъсне и трябва да се

извърши повторна оценка на ЛКФИ в рамките на приблизително 3 седмици. Ако ЛКФИ не се е подобрила или ако се е понижила още, или се е развила симптоматична ЗСН трябва много сериозно да се обмисли прекратяване на Herceptin, освен ако не се прецени, че ползите за отделния пациент надхвърлят рисковете. Всички такива пациенти трябва да се изпратят за консултация с кардиолог и да се проследяват.

Ако по време на терапия с Herceptin се развие симптоматична сърдечна недостатъчност, тя трябва да се лекува със стандартните лекарствени продукти за ЗСН. Повечето пациенти, които са развили ЗСН или асимптомна сърдечна дисфункция в основните клинични изпитвания, са се подобрили със стандартното лечение за ЗСН, състоящо се от инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор) или ангиотензин рецепторен блокатор (АРБ) и бета-блокатор. По-голямата част от пациентите със сърдечни симптоми и данни за клинична полза от лечението с Herceptin, са продължили терапията без допълнителни клинични сърдечни събития.

#### Метастазирал рак на млечната жлеза

Herceptin и антрациклини не трябва да се прилагат едновременно в комбинация при МРМЖ.

Пациенти с МРМЖ, които преди това са получавали антрациклини, са изложени също на риск от сърдечна дисфункция при лечение с Herceptin, въпреки че рискът е по-малък отколкото при едновременна употреба на Herceptin и антрациклини.

#### Рак на млечната жлеза в ранен стадий

При пациенти с РРМЖ, оценката на сърдечната функция, извършена на изходно ниво, трябва да бъде повторена през 3 месеца по време на лечението и през 6 месеца след прекратяване на лечението, до 24 месеца от последното приложение на Herceptin. При пациенти, получаващи химиотерапия, съдържаща антрациклин, се препоръчва по-нататъшно проследяване, което трябва да се извършва ежегодно до 5 години от последното приложение на Herceptin или по-дълго, ако се наблюдава постоянно намаляване на ЛКФИ.

Пациентите с анамнеза за миокарден инфаркт (МИ), стенокардия, изискваща медикаментозно лечение, анамнеза за или съществуваща ЗСН (NYHA Клас II –IV), ЛКФИ под 55%, друга кардиомиопатия, сърдечна аритмия, изискваща медикаментозно лечение, клинично значимо клапно сърдечно заболяване, лошо контролирана хипертония (хипертония, контролирана със стандартно лечение, може да се включи), и хемодинамично ефективен перикарден излив, са изключени от основните изпитвания за адювантно и неoadювантно лечение на РРМЖ с Herceptin и следователно не се препоръчва лечение при тези пациенти.

#### Адювантно лечение

Herceptin и антрациклини не трябва да се прилагат едновременно при адювантно лечение.

При пациенти с РРМЖ е наблюдавано увеличение на честотата на симптомните и асимптомните сърдечни събития, когато Herceptin лекарствена форма за интравенозно приложение е прилаган след химиотерапия, съдържаща антрациклини, в сравнение с приложение с несъдържаща антрациклин схема на лечение с доцетаксел и карбоплатин, като то е било по-изразено, когато Herceptin лекарствена форма за интравенозно приложение е прилаган едновременно с таксани в сравнение с прилагането му след таксани. Независимо от използваната схема на лечение, повечето симптомни сърдечни събития се появяват през първите 18 месеца. При едно от проведените 3 основни клинични проучвания с медиана на проследяване от 5,5 години (BCIRG006), е наблюдавано продължително увеличение на кумулативната честота на симптомни сърдечни или LVEF събития (до 23,7%) при пациентите, при които е прилаган Herceptin едновременно с таксан след терапия с антрациклини, в сравнение с приблизително 1 % в двете групи със сравнителното лекарство (антрациклин плюс циклофосфамид, последвано от таксан и таксан, карбоплатин и Herceptin).

Рисковите фактори за сърдечно събитие, установени при четири големи клинични проучвания за адювантно лечение включват напреднала възраст (> 50 години), ниска ЛКФИ (< 55 %) на изходно ниво, преди или след започване на лечение с паклитаксел, влошаваща се ЛКФИ с 10-15 пункта, и преди или при едновременна употреба на антихипертензивни лекарствени продукти. При пациенти, получаващи Herceptin след завършване на адювантната химиотерапия, рискът от сърдечна дисфункция е свързан с по-висока кумулативна доза антрациклин, приложена преди започване на лечението с Herceptin и с индекс на телесна маса (BMI) > 25kg/m<sup>2</sup>.

#### *Неoadювантно-адювантно лечение*

При пациенти с РРМЖ, подходящи за неoadювантно-адювантно лечение, Herceptin трябва да се прилага едновременно с антрациклини само при пациенти, които не са лекувани с химиотерапия, и само със схеми на лечение с антрациклини в ниски дози (т.е. с максимални кумулативни дози доксорубин 180 mg/m<sup>2</sup> или епирубин 360 mg/m<sup>2</sup>).

Ако пациентите са лекувани едновременно с пълен курс с ниски дози антрациклини и Herceptin при неoadювантни условия, не трябва да се прилага допълнителна цитотоксична химиотерапия след операцията. В други случаи, решението относно необходимостта от допълнителна цитотоксична химиотерапия се определя въз основа на индивидуални фактори.

Опитът при едновременно приложение на трастузумаб в схеми с ниски дози антрациклин понастоящем е ограничен до две клинични изпитвания (MO16432 и BO22227).

В основното изпитване MO16432, Herceptin е прилаган едновременно с неoadювантна химиотерапия, съдържаща три цикъла с доксорубин (кумулативна доза 180 mg/m<sup>2</sup>). Честотата на симптоматична сърдечна дисфункция е 1,7% в групата на Herceptin.

В основното клинично изпитване BO22227, Herceptin е прилаган едновременно с неoadювантна химиотерапия, която съдържа четири цикъла с епирубин (кумулативна доза 300 mg/m<sup>2</sup>); при медиана на проследяване, надхвърляща 70 месеца, честотата на сърдечна недостатъчност/застойна сърдечна недостатъчност е 0,3% в групата на Herceptin за интравенозно приложение и 0,7% в групата на Herceptin за подкожно приложение. При пациенти с ниско телесно тегло (<59 kg, най-ниският квартал за телесно тегло), фискираната доза, използвана в групата на Herceptin за подкожно приложение не е свързана с повишен риск от сърдечносъдови събития или значително понижаване на ЛКФИ.

Клиничният опит е ограничен при пациенти над 65-годишна възраст.

#### Реакции, свързани с приложението

При Herceptin лекарствена форма за подкожно приложение се наблюдават реакции, свързани с приложението (РСП). Може да се използва премедикация, за да се намали риска от поява на РСП.

Въпреки че при клиничните изпитвания с Herceptin лекарствена форма за подкожно приложение не са съобщени сериозни реакции, свързани с приложението, включващи диспнея, хипотония, хрипове, бронхоспазм, тахикардия, намалена сатурация на кислорода и респираторен дистрес, необходимо е повишено внимание, тъй като тези реакции са свързани интравенозното приложение. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за РСП в продължение на 30 минути след първата инжекция и в продължение на 15 минути след последващите инжекции. РСП, които се смятат за леки по тежест може да се лекуват с аналгетик/антипиретик, напр. меперидин или парацетамол, или антихистамин, напр. дифенхидрамин. Сериозните реакции на интравенозен Herceptin са лекувани успешно с поддържаща терапия, напр. кислород, бета-агонисти и кортикостероиди. В редки случаи тези реакции са свързани с клиничен ход, стигащ до фатален изход. Пациентите, получили диспнея при покой поради усложнения от напреднало злокачествено заболяване и съпътстващи заболявания, може да са

изложени на повишен риск от фатална РСП. Поради това, тези пациенти не трябва да се лекуват с Herceptin (вж. точка 4.3).

### Белодробни събития

Препоръчва се повишено внимание с Herceptin лекарствена форма за подкожно приложение, тъй като има съобщения за тежки белодробни събития при постмаркетинговата употреба на лекарствената форма за интравенозно приложение (вж. точка 4.8). Тези събития понякога са били фатални и може да възникнат като част от реакция, свързана с инфузията, или да имат късно начало. Освен това се съобщават случаи на интерстициална белодробна болест, включително белодробни инфилтрати, остър респираторен дистрес синдром, пневмония, пневмонит, плеврален излив, респираторен дистрес, остър белодробен оток и дихателна недостатъчност. Рисковите фактори, свързани с интерстициална белодробна болест, включват предшестваща или едновременна терапия с други антинеопластични лечения, за които е известно, че са свързани с това заболяване, напр. таксани, гемцитабин, винорелбин и лъчетерапия. Пациентите, получаващи диспнея при покой поради усложнения от напреднало злокачествено заболяване и съпътстващи заболявания, може да са изложени на повишен риск от белодробни събития. Поради това тези пациенти не трябва да се лекуват с Herceptin (вж. точка 4.3). Трябва да се внимава за пневмонит, особено при пациенти, лекувани едновременно с таксани.

### Натрий

Herceptin съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между Herceptin и едновременно прилаганите лекарствени продукти, използвани в клиничните проучвания.

### *Ефект на трастузумаб върху фармакокинетиката на други антинеопластични средства*

Фармакокинетичните данни от клиничните проучвания BO15935 и M77004 при жени с HER2-положителен метастазирал рак на гърдата предполагат, че експозицията на паклитаксел и доксорубицин (и техните главни метаболити 6- $\alpha$  хидроксил-паклитаксел, РОН, и доксорубицинол, DOL) не се променя при наличие на трастузумаб (натоварваща доза от 8 mg/kg или 4 mg/kg i.v., последвано съответно от 6 mg/kg веднъж на 3 седмици i.v. или 2 mg/kg веднъж седмично i.v.).

Трастузумаб обаче може да повиши общата експозиция на един от метаболитите на доксорубицин (7-дезокси-13 дихидро-доксорубицинон, D7D). Биоактивността на D7D и клиничното значение на повишението на този метаболит не е ясно.

Данните от клиничното проучване JP16003, проучване на Herceptin с едно рамо (4 mg/kg i.v. натоварваща доза и 2 mg/kg i.v. седмично) и доцетаксел (60 mg/m<sup>2</sup> i.v.) при жени от японски произход с HER2-положителен МРМЖ, предполагат, че едновременното приложение на Herceptin няма ефект върху фармакокинетиката на единична доза доцетаксел. Клиничното проучване JP19959 е подпроучване на BO18255 (ТоGA), проведено при пациенти от японски произход - мъже и жени с авансирал рак на стомаха, за изследване на фармакокинетиката на капецитабин и цисплатин при приложение със или без Herceptin. Резултатите от това подпроучване предполагат, че експозицията на биоактивните метаболити (напр. 5-FU) на капецитабин не се повлиява от едновременната употреба на цисплатин или на цисплатин плюс Herceptin. Самият капецитабин обаче показва по-високи концентрации и по-продължителен полуживот, когато се комбинира с Herceptin. Данните предполагат също, че фармакокинетиката на цисплатин не се повлиява от едновременната употреба на капецитабин или на капецитабин плюс Herceptin.

Фармакокинетичните данни от проучване H4613g/GO01305 при пациенти с метастазирал или локално напреднал неоперабилен HER2- положителен рак показват, че трастузумаб не повлиява фармакокинетиката на карбоплатин.

#### *Ефект на антинеопластичните средства върху фармакокинетиката на трастузумаб*

При сравнение на симулирани серумни концентрации след монотерапия с Herceptin (4 mg/kg натоварваща доза/2 mg/kg i.v. веднъж седмично) и наблюдавани серумни концентрации при жени от японски произход с HER2- положителен МРМЖ (клинично проучване JP16003) не са установени данни за фармакокинетичен ефект на едновременно прилаган доцетаксел върху фармакокинетиката на трастузумаб.

Сравнението на фармакокинетичните резултати от две клинични проучвания фаза II (BO15935 и M77004) и едно клинично проучване фаза III (H0648g), при което пациентите са били лекувани едновременно с Herceptin и паклитаксел, и две клинични проучвания фаза II, при които Herceptin е прилаган като монотерапия (W016229 и MO16982) при жени с HER2- положителен МРМЖ показва, че индивидуалните и средните минимални серумни концентрации на трастузумаб варират вътре в клиничните проучвания и между тях, но няма категоричен ефект от едновременното приложение на паклитаксел върху фармакокинетиката на трастузумаб. Сравняването на фармакокинетичните данни на трастузумаб от проучване M77004, при което жени с HER2-положителен МРМЖ са били лекувани едновременно с Herceptin, паклитаксел и доксорубицин, с фармакокинетичните данни на трастузумаб в проучвания, при които Herceptin е прилаган като монотерапия (H0649g) или в комбинация с антрациклини плюс циклофосфамид или паклитаксел (проучване H0648g), предполага липса на ефект на доксорубицин и паклитаксел върху фармакокинетиката на трастузумаб.

Фармакокинетичните данни от проучване H4613g/GO01305 показват, че карбоплатин не повлиява фармакокинетиката на трастузумаб.

Едновременното приложение на анастрозол изглежда не повлиява фармакокинетиката на трастузумаб.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### *Жени с детероден потенциал / Контрацепция*

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Herceptin и в продължение на 7 месеца след приключване на лечението (вж. точка 5.2).

### *Бременност*

Проучвания за репродуктивна токсичност са проведени при маймуни *Сynomolgus* в дози до 25 пъти по-високи от седмичната поддържаща доза при хора от 2 mg/kg Herceptin за интравенозно приложение и не са показали данни за нарушен фертилитет или увреждане на плода. Наблюдавано е преминаване през плацентата на трастузумаб в началния (20 - 50 ден от гестацията) и късния (120-150 гестационен ден) период от феталното развитие. Не е известно дали Herceptin може да повлияе репродуктивната способност. Тъй като проучванията за репродуктивна токсичност при животни не винаги имат прогностична стойност за определяне на отговора при хора, Herceptin трябва да се избягва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката не надхвърля потенциалния риск за плода.

По време на постмаркетинговата употреба има съобщения за нарушено фетално бъбречно развитие и/или функционално нарушение във връзка с олигохидрамнион, някои от които са свързани с летална белодробна хипоплазия на плода, при бременни жени, получавали Herceptin. Жените, които забременеят, трябва да се информират за възможността от увреждане на плода. Ако бременна жена се лекува с Herceptin, или ако пациентката забременее, докато получава Herceptin или до 7 месеца след последната доза Herceptin, желателно е да се провежда

внимателно наблюдение от мултидисциплинарен екип.

#### *Кърмене*

Проучване, проведено при маймуни *Cynomolgus* с дози до 25 пъти по-високи от седмичната поддържаща доза за хора от 2 mg/kg Herceptin за интравенозно приложение от ден 120 до ден 150 на бременността, показва, че трастузумаб се секретира в кърмата след раждане. Експозицията на трастузумаб *in utero* и наличието на трастузумаб в серума на новородени маймуни не е съпроводено с нежелани ефекти върху растежа или развитието от раждането до навършване на 1-месечна възраст. Не е известно дали трастузумаб се секретира в кърмата. Тъй като човешки IgG1 се секретира в кърмата, а потенциалът за увреждане на кърмачето не е известен, жените не трябва да кърмят по време на лечение с Herceptin и в продължение на 7 месеца след прилагане на последната доза.

#### *Фертилитет*

Липсват данни относно фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Herceptin повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8). По време на лечението с Herceptin може да възникнат замаяване и сънливост (вж. точка 4.8). Пациентите, които имат симптоми, свързани с приложението (вж. точка 4.4), трябва да се съветват да не шофират или работят с машини до отзвучаване на симптомите.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Сред най-сериозните и/или чести нежелани реакции, съобщавани при употребата на Herceptin (лекарствена форма за интравенозно приложение и за подкожно приложение) досега, са сърдечна дисфункция, реакции, свързани с инфузията, хематотоксичност (особено неутропения), инфекции и белодробни нежелани реакции.

Профилът на безопасност на Herceptin за подкожно приложение (оценен при 298 и 297 пациенти, лекувани съответно с лекарствена форма за интравенозно и подкожно приложение) от основното изпитване за РРМЖ като цяло е подобен на известния профил за безопасност на лекарствената форма за интравенозно приложение.

Тежки нежелани събития (определени според критериите за обща терминология за нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) (NCICTCAE степен  $\geq 3$ ), версия 3, са равномерно разпределени между двете лекарствени форми на Herceptin (52,3% срещу 53,5% съответно за лекарствената форма за интравенозно приложение срещу лекарствената форма за подкожно приложение).

Някои нежелани събития/реакции са съобщавани с по-висока честота за лекарствената форма за подкожно приложение:

- Сериозни нежелани събития (повечето от които са били открити при хоспитализация на пациентите или при продължаване на хоспитализацията): 14,1% за интравенозното приложение срещу 21,5% за подкожното приложение. Разликата в честотата на сериозните нежелани събития между различните лекарствени форми е била основно поради инфекции със или без неутропения (4,4% срещу 8,1%) и сърдечни нарушения (0,7% срещу 1,7%).
- Инфекции на постоперативни рани (тежки и/или сериозни): 1,7% срещу 3,0% съответно за лекарствената форма за интравенозно приложение срещу лекарствената форма за подкожно приложение.

- Реакции, свързани с приложението: 37,2% срещу 47,8% съответно за лекарствената форма за интравенозно приложение срещу лекарствената форма за подкожно приложение по време на фазата на лечение.
- Хипертония: 4,7% срещу 9,8% съответно за лекарствената форма за интравенозно приложение срещу лекарствената форма за подкожно приложение.

#### Табличен списък на нежеланите реакции при интравенозно приложение

В този раздел са използвани следните категории за честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

В Таблица 1 са представени нежеланите реакции, съобщени във връзка с употребата на Herceptin за интравенозно приложение самостоятелно или в комбинация с химиотерапия по време на основните клинични изпитвания и при постмаркетинговата употреба.

Всички включени термини се основават на най-високия процент, наблюдаван при основните клинични изпитвания. Освен това, термините, съобщени при постмаркетинговата употреба, са включени в Таблица 1.

Таблица 1 Нежелани събития, съобщени при монотерапия с Herceptin за интравенозно приложение или при комбинация с химиотерапия при пилотни клинични изпитвания (N = 8386) и в постмаркетинговия период

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекция	Много чести
	Назофарингит	Много чести
	Неутропеничен сепсис	Чести
	Цистит	Чести
	Грип	Чести
	Синузит	Чести
	Кожна инфекция	Чести
	Ринит	Чести
	Инфекции на горните дихателни пътища	Чести
	Инфекция на пикочните пътища	Чести
	Фарингит	Чести
	Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Прогресия на злокачествена неоплазма
Прогресия на неоплазма		С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Фебрилна неутропения	Много чести
	Анемия	Много чести
	Неутропения	Много честии
	Намален брой бели кръвни клетки/левкопения	Много чести
	Тромбоцитопения	Много чести
	Хипопротромбинемия	С неизвестна честота
	Имунна тромбоцитопения	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Чести
	+ Анафилактична реакция	Редки
	+ Анафилактичен шок	Редки



<b>Системо-органен клас</b>	<b>Нежелана реакция</b>	<b>Честота</b>
Нарушения на метаболизма и храненето	Намалено тегло/загуба на тегло	Много чести
	Анорексия	Много чести
	Синдром на туморен лизис	С неизвестна честота
	Хиперкалиемия	С неизвестна честота
Психични нарушения	Безсъние	Много чести
	Тревожност	Чести
	Депресия	Чести
Нарушения на нервната система	<sup>1</sup> Тремор	Много чести
	Замайване	Много чести
	Главоболие	Много чести
	Парестезии	Много чести
	Дисгеузия	Много чести
	Периферна невропатия	Чести
	Хипертония	Чести
	Сънливост	Чести
	Нарушения на очите	Конюнктивит
Засилено слъзоотделяне		Много чести
Сухота в очите		Чести
Оток на папилата		С неизвестна честота
Кръвоизлив в ретината		С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Глухота	Нечести
Сърдечни нарушения	<sup>1</sup> Понижено кръвно налягане	Много чести
	<sup>1</sup> Повишено кръвно налягане	Много чести
	<sup>1</sup> Неравномерна сърдечна дейност	Много чести
	<sup>1</sup> Сърдечно мъждене	Много чести
	Намалена фракция на изтласкване*	Много чести
	<sup>+</sup> Сърдечна недостатъчност (застойна)	Чести
	<sup>+1</sup> Надкамерна тахиаритмия	Чести
	Кардиомиопатия	Чести
	<sup>1</sup> Палпитации	Чести
	Перикарден излив	Нечести
	Кардиогенен шок	С неизвестна честота
	Наличен галопен ритъм	С неизвестна честота

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Нежелана реакция</b>	<b>Честота</b>
Съдови нарушения	Горещи вълни	Много чести
	<sup>+1</sup> Хипотония	Чести
	Вазодилатация	Чести
	<sup>+</sup> Диспнея	Много чести
	Кашлица	Много чести
	Епистаксис	Много чести
	Ринорея	Много чести
	<sup>+</sup> Пневмония	Чести
	Астма	Чести
	Нарушение на белите дробове	Чести
	<sup>+</sup> Плеврален излив	Чести
	<sup>+1</sup> Хрипове	Нечести
	Пневмонит	Нечести
	<sup>+</sup> Белодробна фиброза	С неизвестна честота
	<sup>+</sup> Респираторен дистрес	С неизвестна честота
	<sup>+</sup> Дихателна недостатъчност	С неизвестна честота
	<sup>+</sup> Белодробна инфилтрация	С неизвестна честота
	<sup>+</sup> Остър белодробен оток	С неизвестна честота
	<sup>+</sup> Остър респираторен дистрес синдром	С неизвестна честота
	<sup>+</sup> Бронхоспазъм	С неизвестна честота
	<sup>+</sup> Хипоксия	С неизвестна честота
	<sup>+</sup> Намалена сатурация на кислорода	С неизвестна честота
	Ларингеален оток	С неизвестна честота
Ортопнея	С неизвестна честота	
Белодробен оток	С неизвестна честота	
Интерстициална белодробна болест	С неизвестна честота	
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести
	Повръщане	Много чести
	Гадене	Много чести
	<sup>1</sup> Подуване на устните	Много чести
	Коремна болка	Много чести
	Диспепсия	Много чести
	Запек	Много чести
	Стоматит	Много чести
	Хемороиди	Чести
	Сухота в устата	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Хепатоцелуларно увреждане	Чести
	Хепатит	Чести
	Болезненост на черния дроб	Чести
	Жълтеница	Редки

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Нежелана реакция</b>	<b>Честота</b>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Еритема	Много чести
	Обрив	Много чести
	<sup>1</sup> Подуване на лицето	Много чести
	Алопеция	Много чести
	Нарушение на ноктите	Много чести
	Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия	Много чести
	Акне	Чести
	Сухота на кожата	Чести
	Екхимоза	Чести
	Хиперхидроза	Чести
	Макуло-папулозен обрив	Чести
	Сърбеж	Чести
	Чупливост на ноктите	Чести
	Дерматит	Чести
	Уртикария	Нечести
	Ангиоедем	С неизвестна честота
	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия
<sup>1</sup> Мускулна скованост		Много чести
Миалгия		Много чести
Артрит		Чести
Болка в гърба		Чести
Болка в костите		Чести
Мускулни спазми		Чести
Болка в шията		Чести
Болка в крайниците		Чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно нарушение	Чести
	Мембранозен гломерулонефрит	С неизвестна честота
	Гломерулонефропатия	С неизвестна честота
	Бъбречна недостатъчност	С неизвестна честота
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период	Олигохидрамнион	С неизвестна честота
	Бъбречна хипоплазия	С неизвестна честота
	Белодробна хипоплазия	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Възпаление на гърдата/мастит	Чести

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Много чести
	Болка в гърдите	Много чести
	Студени тръпки	Много чести
	Умора	Много чести
	Грипоподобни симптоми	Много чести
	Реакция, свързана с инфузията	Много чести
	Болка	Много чести
	Пирексия	Много чести
	Възпаление на лигавиците	Много чести
	Периферен оток	Много чести
	Неразположение	Чести
	Оток	Чести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Контузия	Чести

+ Обозначава нежелани реакции, съобщени във връзка с фатален изход.

1 Обозначава нежелани реакции, които се съобщават предимно във връзка с реакциите, свързани с инфузията. Няма отделни проценти за тях.

\* Наблюдавано при комбинирана терапия след антрациклини и в комбинация с таксани.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### Сърдечна дисфункция

Застойна сърдечна недостатъчност (Клас II-IV по NYHA) е честа нежелана реакция на Herceptin. Тя се асоциира с фатален изход. При пациенти, лекувани с Herceptin, са наблюдавани признаци и симптоми на сърдечна дисфункция, като диспнея, ортопнея, засилена кашлица, белодробен оток, S3 галопен ритъм или намалена камерна фракция на изтласкване (вж. точка 4.4).

В 3 основни клинични изпитвания на РРМЖ с адювантно приложение на Herceptin интравенозно, прилаган в комбинация с химиотерапия, честотата на сърдечна дисфункция степен 3/4 (специално симптоматична застойна сърдечна недостатъчност) е подобна при пациенти, на които е прилагана само химиотерапия (т.е. не са получавали Herceptin), и при болни, на които е прилаган Herceptin последователно след таксан (0,3-0,4 %). Честотата е най-висока при пациенти, на които е прилаган Herceptin едновременно с таксан (2,0 %). При неoadювантно лечение, опитът с едновременно приложение на Herceptin и антрациклин в ниски дози е ограничен (вж. точка 4.4).

Когато Herceptin е прилаган след завършване на адювантна химиотерапия, сърдечна недостатъчност Клас III-IV по NYHA е наблюдавана при 0,6% от пациентите в рамките на една година на приложение след медиана на проследяване 12 месеца. В проучване BO16348, след медиана на проследяване 8 години, честотата на тежка ЗСН (NYHA Клас III и IV) в групата на лечение с Herceptin за 1 година е 0,8%, а честотата на лека симптоматична и асимптоматична левокамерна дисфункция е 4,6%.

Обратимостта на тежката ЗСН (определена като поредица от най-малко две последователни стойности на ЛКФИ  $\geq 50$  % след събитието) е очевидна при 71,4% от пациентите, лекувани с Herceptin. Установена е обратимост на леката симптоматична и асимптоматична левокамерна дисфункция при 79,5% от пациентите. Приблизително 17% от събитията, свързани със сърдечна дисфункция са настъпили след завършване на лечението с Herceptin.

В основните клинични изпитвания с Herceptin за интравенозно приложение при метастатично заболяване, честотата на сърдечна дисфункция е варираща между 9% и 12%, когато е бил комбиниран с паклитаксел, в сравнение с 1% - 4% при употреба на паклитаксел самостоятелно. При монотерапия, честотата е била 6% - 9%. Най-високата честота на сърдечни нарушения е наблюдавана при пациенти, на които е бил прилаган Herceptin едновременно с

антрациклин/циклофосфамид (27%), и е била значимо по-висока, отколкото при антрациклин/циклофосфамид самостоятелно (7% - 10%). В последващо изпитване с проспективно мониториране на сърдечната функция, честотата на симптоматична ЗСН е била 2,2% при пациенти, получаващи Нерсертин и доцетаксел, в сравнение с 0% пациенти, получаващи доцетаксел самостоятелно. Повечето от пациентите (79%), които са развили сърдечно нарушение в тези изпитвания, са се подобрили след като са започнали стандартната терапия за ЗСН.

#### Реакции, свързани с приложението/свръхчувствителност

При клиничните изпитвания с Нерсертин са наблюдавани реакции, свързани с приложението (РСП)/реакции на свръхчувствителност, като втрисане и/или повишена температура, диспнея, хипотония, хрипове, бронхоспазъм, тахикардия, намалена сатурация на кислорода, респираторен дистрес, обрив, гадене, повръщане и главоболие (вж. точка 4.4). Честотата на РСП от всички степени варира между проучванията в зависимост от показанието, методологията на събиране на данните и от това дали трастузумаб е прилаган едновременно с химиотерапия или като монотерапия.

В изолирани случаи са наблюдавани анафилактикоидни реакции.

#### Хематотоксичност

Фебрилна неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения и неутропения възникват много често. Честотата на възникване на хипопротромбинемия не е известна. Рискът от неутропения може да е леко повишен, когато трастузумаб се прилага с доцетаксел след терапия с антрациклини.

#### Белодробни събития

Тежки белодробни нежелани реакции възникват във връзка с употребата на Нерсертин, като са били свързани с фатален изход. Те включват, но не се ограничават до белодробни инфилтрати, остър респираторен дистрес синдром, пневмония, пневмонит, плеврален излив, респираторен дистрес, остър белодробен оток и дихателна недостатъчност (вж. точка 4.4).

#### Описание на избрани нежелани реакции при подкожна форма на приложение

##### Реакции свързани с приложението

В основното изпитване, честотата на всички оценени РСП е била съответно 37,2% с Нерсертин за интравенозно приложение и 47,8% с Нерсертин за подкожно приложение; тежки реакции степен 3 са били съобщени съответно при 2% и при 1,7% от пациентите по време на фазата на лечение; не са били наблюдавани тежки реакции степен 4 или 5. Всички тежки РСП при Нерсертин за подкожно приложение са настъпили по време на едновременното приложение с химиотерапия. Най-честата тежка реакция е била лекарствена свръхчувствителност.

Системните реакции включват свръхчувствителност, хипотония, тахикардия, кашлица и диспнея. Локалните реакции включват еритема, сърбеж, оток, обрив и болка на мястото на инжектиране.

##### Инфекции

Честотата на тежки инфекции ((NCI CTCAE степен  $\geq 3$ ) е била 5% срещу 7,1% съответно за рамото на Нерсертин лекарствена форма за интравенозно приложение и Нерсертин лекарствена форма за подкожно приложение.

Честотата на сериозните инфекции (повечето от които, установени при хоспитализация на пациентите или при продължаване на хоспитализацията) е била 4,4% за рамото на Нерсертин

лекарствена форма за интравенозно приложение и съответно 8,1% за рамото на Herceptin лекарствена форма за подкожно приложение. Разликата в лекарствените форми е наблюдавана основно по време на фазата на адювантната терапия (монотерапия) и се дължи главно на инфекции на постоперативни рани, но също така и на различни други инфекции като инфекции на респираторния тракт, остър пиелонефрит и сепсис. Те са отзвучали средно за 13 дни в рамото на Herceptin лекарствена форма за интравенозно приложение и средно за 17 дни в рамото на Herceptin лекарствена форма за подкожно приложение.

#### Хипертонични реакции

В основното изпитване BO22227 два пъти повече пациенти са съобщили за хипертония от всички степени при Herceptin за подкожно приложение (4,7% срещу 9,8% съответно при интравенозно приложение и при подкожно приложение), с по-голям дял на пациентите с тежки събития (NCI CTCAE степен  $\geq 3$ ) <1 % срещу 2,0 % съответно при интравенозно приложение и при подкожно приложение. Всички пациенти с изключение на един, съобщили за тежка хипертония, са имали анамнеза за хипертония преди да се включат в проучването. Някои от тежките събития са възникнали в деня на инжекцията.

#### Имуногенност

В проучването при неoadювантно-адювантно лечение на РРМЖ (BO22227), при медиана на проследяване, надхвърляща 70 месеца, 10,1% (30/296) от пациентите, лекувани с Herceptin интравенозно и 15,9% (47/295) от пациентите, получаващи Herceptin флакон за подкожно приложение, са развили антитела срещу трастузумаб. Неутрализиращи антитела, насочени срещу трастузумаб, се откриват в пробите след изходното ниво при 2 от 30 пациенти в рамото с Herceptin за интравенозно и 3 от 47 в рамото с Herceptin за подкожно приложение. 21,0% от пациентите, лекувани с Herceptin лекарствена форма за подкожно приложение, развиват антитела срещу помощното вещество хиалуронидаза (rHuPH20).

Клиничното значение на тези антитела не е известно. Наличието на антитела, насочени срещу трастузумаб, не повлиява фармакокинетиката, ефикасността (определена от патологичния пълен отговор [pCR] и преживяемостта без събитие [EFS]), и безопасността, определена от появата на реакции, свързани с приложението (РСП), на Herceptin за интравенозно приложение и Herceptin за подкожно приложение.

Подробностите за мерките за минимизиране на риска, които са в съответствие с Плана за управление на риска в ЕС, са представени в т. 4.4.

#### Смяна на лечението между Herceptin за интравенозно приложение и Herceptin за подкожно приложение и обратно

Проучване MO22982 изследва смяната между Herceptin за интравенозно приложение и Herceptin за подкожно приложение с основна цел да се оцени предпочитанието на пациента към интравенозния или подкожния начин на приложение на трастузумаб. В това изпитване са изследвани 2 кохорти (една с използване на подкожна лекарствена форма във флакон, и друга с използване на подкожна лекарствена форма в система за прилагане), като е използван кръстосан дизайн с 2 рамена, при който 488 пациенти са рандомизирани на една от две различни триседмични последователни схеми на лечение с Herceptin (интравенозно [цикли 1-4] → подкожно [цикли 5-8], или подкожно [цикли 1-4] → интравенозно [цикли 5-8]). Пациентите не са били лекувани преди това с Herceptin интравенозно (20,3%), или са получавали предварително Herceptin интравенозно (79,7%). За последователността интравенозно → подкожно (комбинирани кохорти с флакон за подкожно приложение и подкожна лекарствена форма в система за прилагане), честотата на нежелани реакции (всички степени) преди смяната (цикли 1-4) и след смяната (цикли 5-8), е съответно 53,8% спрямо 56,4%; за последователността подкожно → интравенозно (комбинирани кохорти с флакон за подкожно приложение и за подкожно приложение в система за прилагане веднъж дневно), честотата на нежелани реакции (всички степени) преди и след смяната е съответно 65,4% спрямо 48,7%.

Честотата преди смяната (цикли 1-4) на сериозни нежелани реакции, нежелани реакции от степен 3 и прекратяване на лечението поради нежелани реакции е ниска (<5%) и подобна на честотата след смяната (цикли 5-8). Не са съобщени нежелани реакции от степен 4 или степен 5.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## 4.9 Предозиране

Прилагани са единични дози до 960 mg Нерсертин лекарствена форма за подкожно приложение без съобщаване на нежелани реакции.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01XC03.

Нерсертин лекарствена форма за подкожно приложение съдържа рекомбинантна човешка хиалуронидаза (hNuPH20), ензим използван за увеличаване на диспергирането и абсорбцията на едновременно приложени лекарства, когато се прилагат подкожно.

Трастузумаб е рекомбинантно хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло срещу рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2). Свърхекспресия на HER2 се наблюдава при 20 %-30 % от случаите на първичен рак на млечната жлеза. Проучванията показват, че пациентите с рак на млечната жлеза, чиито тумори са със свърхекспресия на HER2, са с по-кратка преживяемост без заболяване в сравнение с пациентите, чиито тумори не са със свърхекспресия на HER2. Екстрацелуларната област на рецептора (ECD, p105) може да се отдели в кръвообращението и да се измери в серумни проби.

#### Механизъм на действие

Трастузумаб се свързва специфично с висок афинитет със субдомейн IV, юкстамембранен регион на екстрацелуларния домейн на HER2. Свързването на трастузумаб с HER2 инхибира лиганд-независимите сигнали на HER2 и предотвратява протеолитичното разцепване на екстрацелуларния му домейн, активиращ механизъм на HER2. В резултат на това, както при тестове *in vitro*, така и при животни, е установено че трастузумаб потиска пролиферацията на човешки туморни клетки, които свърхекспресират HER2. Освен това, трастузумаб е мощен медиатор на антитяло-зависимата клетъчно медирана цитотоксичност (ADCC). Установено е, че *in vitro* трастузумаб-медираната ADCC преференциално се осъществява върху HER2 свърхекспресиращи ракови клетки в сравнение с ракови клетки, които не свърхекспресират HER2.

#### Откриване на свърхекспресия на HER2 или генна амплификация на HER2

*Откриване на свърхекспресия на HER2 или генна амплификация на HER2 при рак на млечната жлеза*

Нерсертин трябва да се прилага само при пациенти, чиито тумори имат свърхекспресия на HER2 или генна амплификация на HER2, определена чрез точен и валидиран тест. Откриването на свърхекспресия на HER2 трябва да се извърши с имунохистохимичен (ИНС) метод на оценка

върху фиксирани туморни блокчета (вж. точка 4.4). Генната амплификация на HER2 трябва да се установи чрез флуоресцентна хибридизация *in situ* (FISH) или хромогенна хибридизация *in situ* (CISH) на фиксирани туморни блокчета. Пациентите са подходящи за лечение с Herceptin, само ако покажат силна свръхекспресия на HER2, описана като оценка 3+ по ИНС, или при положителен резултат от FISH или CISH.

За да се получат точни и възпроизводими резултати, изследването трябва да се провежда в специализирана лаборатория, която може да осигури валидиране на метода на изследване.

Препоръчва се следната точкова на ИНС оцветяване, както е посочено в Таблица 2:

Таблица 2 Препоръчителна точкова система за оценка при изследване с ИНС оцветяване при рак на млечната жлеза

Стойност	Оцветяване	Оценка на свръхекспресията на HER2
0	Не се наблюдава оцветяване или мембранно оцветяване при < 10% от туморните клетки.	Отрицателна
1+	Слабо/едва забележимо оцветяване на мембраните се наблюдава при > 10% от туморните клетки. Частично е оцветена само мембраната на клетките.	Отрицателна
2+	Наблюдава се слабо до умерено пълно оцветяване на мембраната при > 10% от туморните клетки.	Съмнителна
3+	Наблюдава се силно пълно оцветяване на мембраната при > 10% от туморните клетки.	Положителна

Обикновено FISH се счита положителна, ако съотношението на броя на генните копия HER2 в една туморна клетка към броя на копията в хромозома 17 е по-голямо или равно на 2 или, ако има повече от 4 копия на ген HER2 в една туморна клетка, ако не се прилага контрола с хромозома 17.

Обикновено CISH се счита положителна, ако в над 50 % от туморните клетки има повече от 5 копия на ген HER2 в едно ядро.

За пълни указания върху провеждането на теста и интерпретацията на резултатите, моля, направете справка с листовките на валидираните FISH и CISH тестове. Официалните препоръки за изследване на HER2 също може да се използват.

При всеки друг метод, който може да се използва за оценка на протеина HER2 или генната експресия, анализите трябва да се извършват само в лаборатории, осигуряващи адекватно съвременно провеждане на валидирани методи. Такива методи трябва да са определено точни и достатъчно акуратни, за да могат да покажат свръхекспресията на HER2 и трябва да може да се направи разлика между умерена (съответстваща на 2+) и силно изразена (съответстваща на 3+) свръхекспресия на HER2.



## Клинична ефикасност и безопасност

### Метастазирал рак на млечната жлеза

#### *Лекарствена форма за интравенозно приложение*

Herceptin е използван в клинични изпитвания като монотерапия при пациенти с МРМЖ със свръхекспресия на HER2, които са лекувани неуспешно с една или повече схеми на химиотерапия за метастазиралото заболяване (Herceptin самостоятелно).

Herceptin е използван също и в комбинация с паклитаксел или доцетаксел за лечение на пациенти, които не са лекувани за метастазиралото заболяване. Пациентите, които преди това са получавали адювантна химиотерапия на базата на антрациклини, са лекувани с паклитаксел (175 mg/m<sup>2</sup> в инфузия с продължителност 3 часа) със или без Herceptin. В основното клинично изпитване на доцетаксел (100 mg/m<sup>2</sup> в инфузия с продължителност 1 час) със или без Herceptin, 60 % от пациентите са получавали преди това адювантна химиотерапия на базата на антрациклини. Пациентите са лекувани с Herceptin до прогресия на заболяването.

Ефикасността на Herceptin в комбинация с паклитаксел при пациенти, които не са получавали преди това адювантна химиотерапия на базата на антрациклини, не е проучвана. Herceptin плюс доцетаксел обаче е ефикасен при пациентите, независимо дали са получавали преди това адювантна химиотерапия на базата на антрациклини.

При тест-метода за свръхекспресия на HER2, използван за оценка на пригодността на пациентите за участие в основните клинични изпитвания с Herceptin монотерапия и Herceptin плюс паклитаксел, е използвано имунохистохимично оцветяване за HER2 на фиксиран материал от тумори на млечната жлеза с миши моноклонални антитела CB11 и 4D5. Тези тъкани са фиксирани във формалин или фиксиращ разтвор на Bouin. Този изследователски метод, приложен в клиничното изпитване, е извършван в централна лаборатория, използваща скала от 0 до 3+. Пациентите с оцветяване 2+ или 3+ са включвани, а тези с оцветяване 0 или 1+ са изключвани от клиничните изпитвания. Над 70 % от пациентите, включени в клиничните изпитвания, са имали свръхекспресия 3+. Данните показват, че благоприятните ефекти са повече при пациентите с по-високо ниво на свръхекспресия на HER2 (3+).

Основният тест-метод, използван за определяне на наличието на HER2 в основното клинично изпитване на доцетаксел, със или без Herceptin, е имунохистохимичен. По-малка част от пациентите са тествани с метода на флуоресцентна in-situ хибридизация (FISH). В това клинично изпитване 87 % от включените пациенти са имали заболяване IHC3+, а 95 % са имали заболяване IHC3+ и/или FISH-положително.

*Седмично приложение при метастазирал рак на млечната жлеза*

Резултатите за ефикасност от проучванията за монотерапия и комбинирана терапия са обобщени в Таблица 3:

Таблица 3 Резултати за ефикасност от проучванията за монотерапия и комбинирана терапия

Показател	Монотерапия	Комбинирана терапия			
	Herceptin <sup>1</sup> N = 172	Herceptin плюс паклитаксел <sup>2</sup> N = 68	Паклитаксел <sup>2</sup> N = 77	Herceptin плюс доцетаксел <sup>3</sup> N = 92	Доцетаксел <sup>3</sup> N = 94
<b>Честота на отговор (95 % CI)</b>	18 % (13 – 25)	49 % (36 – 61)	17 % (9 – 27)	61 % (50 - 71)	34 % (25 - 45)
<b>Медиана на продължителността на отговора (месеци) (95 % CI)</b>	9,1 (5,6 – 10,3)	8,3 (7,3 – 8,8)	4,6 (3,7 – 7,4)	11,7 (9,3 - 15,0)	5,7 (4,6 - 7,6)
<b>Медиана на ТТР (месеци) (95 % CI)</b>	3,2 (2,6 – 3,5)	7,1 (6,2 – 12,0)	3,0 (2,0 – 4,4)	11,7 (9,2 - 13,5)	6,1 (5,4 - 7,2)
<b>Медиана на преживяемостта (месеци) (95 % CI)</b>	16,4 (12,3 – не)	24,8 (18,6 – 33,7)	17,9 (11,2 – 23,8)	31,2 (27,3 - 40,8)	22,74 (19,1 - 30,8)

ТТР = време до прогресия; „не“ означава, че не е било възможно да се определи или още не е достигнат този момент.

1. Проучване N0649g: ИHC3+ субпопулация пациенти
2. Проучване N0648g: ИHC3+ субпопулация пациенти
3. Проучване M77001: Пълен набор анализ (намерение за лечение), резултати от 24 месеца.

*Комбинирано лечение с Herceptin и анастрозол*

Проучвано е приложението на Herceptin в комбинация с анастрозол за лечение от първа линия на МРМЖ при пациенти в постменопауза със свръхекспресия на HER2, положителни за хормонални рецептори (напр. естрогенни рецептори (ER) и/или прогестеронови рецептори (PR)). Преживяемостта без прогресия на заболяването е двойно по-голяма в рамките с Herceptin плюс анастрозол в сравнение с анастрозол (4,8 месеца спрямо 2,4 месеца). По отношение на другите показатели подобренията, наблюдавани при комбинацията, са: за общ отговор (16,5 % спрямо 6,7 %); степен на клинична полза (42,7 % спрямо 27,9 %); време до прогресия (4,8 месеца спрямо 2,4 месеца). Не би могла да се установи разлика между рамената по отношение на времето до отговор и продължителността на отговора. Медианата на общата преживяемост е удължена с 4,6 месеца при пациентите в рамките с комбинираното лечение. Разликата не е статистически значима, обаче повече от половината пациенти от рамките със самостоятелно приложение на анастрозол, след прогресия на заболяването са преминали към схема на лечение, съдържаща Herceptin.

*Триседмично приложение при метастазирал рак на млечната жлеза*

Резултатите за ефикасност от несравнителните проучвания за монотерапия и комбинирана терапия са обобщени в Таблица 4:

Таблица 4 Резултати за ефикасност от несравнителни проучвания с монотерапия и комбинирана терапия

Показател	Монотерпия		Комбинирана терапия	
	Herceptin <sup>1</sup> N=105	Herceptin <sup>2</sup> N=72	Herceptin плюс паклитаксел <sup>3</sup> N=32	Herceptin плюс доцетаксел <sup>4</sup> N=110
Честота на отговор (95% CI)	24 % (15 – 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41 - 76)	73 % (63 - 81)
Медиана на продължителността на отговора (месеци) (граница)	10,1 (2,8 – 35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
Медиана на ТТР (месеци) (95 % CI)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - не)	13,6 (11 - 16)
Медиана на преживяемостта (месеци) (95 % CI)	не	не	не	47,3 (32 - не)

ТТР = време до прогресия; „не“ означава, че не е било възможно да се определи или още не е достигнат този момент.

1. Проучване WO16229: натоварваща доза от 8 mg/kg, последвана от триседмична схема от 6 mg/kg
2. Проучване MO16982: натоварваща доза от 6 mg/kg седмично x 3 пъти, последвана от 6 mg/kg триседмична схема
3. Проучване BO15935
4. Проучване MO16419

*Места на прогресия*

Честотата на прогресия в черния дроб е значимо по-малка при пациенти, лекувани с комбинация от Herceptin и паклитаксел, в сравнение само с паклитаксел (21,8 % срещу 45,7 %;  $p = 0,004$ ). Повече пациенти, лекувани с Herceptin и паклитаксел, са имали прогресия в централната нервна система, в сравнение с лекуваните само с паклитаксел (12,6 % срещу 6,5 %;  $p = 0,377$ ).

*Ранен рак на млечната жлеза (в условията на адювантно лечение)*

*Лекарствена форма за интравенозно приложение*

Ранният стадий на рак на млечната жлеза се определя като неметастазирал първичен инвазивен карцином на млечната жлеза.

В условията на адювантно лечение, Herceptin е изследван в 4 големи, многоцентрови, рандомизирани клинични изпитвания:

- Проучването BO16348 е планирано с цел да сравни триседмично лечение с Herceptin в продължение на една и две години, в сравнение с наблюдение при пациенти с HER2 положителен РРМЖ след хирургия, химиотерапия и лъчетерапия (ако е приложимо). Освен това е извършено сравнение на две години лечение с Herceptin, спрямо една година лечение с Herceptin. На пациентите, определени за лечение с Herceptin, е била дадена първоначално натоварваща доза от 8 mg/kg, последвана от 6 mg/kg през три седмици в продължение на една или две години.

- Проучванията NSABP B-31 и NCCTG N9831, които включват общ анализ, са планирани за изследване на клиничната полза от комбиниране на лечение с Herceptin с паклитаксел след АС химиотерапия; проучването NCCTG N9831 допълнително изследва и добавянето на Herceptin след АС→Р химиотерапия при пациенти с HER2-положителен РРМЖ след операция.
- Проучване BCIRG 006 е планирано с цел изследване на комбиниране на лечението с Herceptin с доцетаксел след АС химиотерапия или в комбинация с доцетаксел и карбоплатин при пациенти с HER2-положителен РРМЖ след операция.

Ранният рак на млечната жлеза в проучване B016348 е ограничен до операбилен, първичен инвазивен аденокарцином на млечната жлеза с положителни аксиларни лимфни възли или отрицателни аксиларни лимфни възли, ако туморът е най-малко 1 cm в диаметър.

При общия анализ на проучванията NSABP B-31 и NCCTG N9831, РРМЖ е ограничен до жени с операбилен рак на млечната жлеза с висок риск, определен като HER2-положителен с положителни аксиларни лимфни възли или HER2-положителен с отрицателни лимфни възли с характеристики на висок риск (размер на тумора > 1 cm и ER негативни или размер на тумора > 2 cm, независимо от хормоналния статус).

При проучване BCIRG 006, HER2-положителният РРМЖ е определен като пациенти, положителни за лимфни възли или високо рискови пациенти, отрицателни за лимфни възли, без засягане на лимфните възли (pN0) и поне 1 от следните фактори: размер на тумора над 2 cm, отрицателен за естрогенови и прогестеронови рецептори, хистологична или нуклеарна степен 2-3 или възраст < 35 години).

Резултатите за ефикасност от проучването BO16348 след медиана на проследяване 12 месеца\* и 8 години\*\* са обобщени в Таблица 5:

Таблица 5 Резултати за ефикасност от проучване BO16348

Показател	Медиана на проследяване 12 месеца*		Медиана на проследяване 8 години**	
	Наблюдение N=1693	Herceptin 1 година N = 1693	Наблюдение N= 1697***	Herceptin 1 година N = 1702***
Преживяемост без заболяване				
- Бр. пациенти със събитие	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Бр. пациенти без събитие	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-стойност спрямо наблюдение	< 0,0001		< 0,0001	
Коефициент на риска спрямо наблюдение	0,54		0,76	
Преживяемост без рецидив				
- Бр. пациенти със събитие	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Бр. пациенти без събитие	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-стойност спрямо наблюдение	< 0,0001		< 0,0001	
Коефициент на риска спрямо наблюдение	0,51		0,73	
Късна преживяемост без заболяване				
- Бр. пациенти със събитие	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Бр. пациенти без събитие	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-стойност спрямо наблюдение	< 0,0001		< 0,0001	
Коефициент на риска спрямо наблюдение	0,50		0,76	
Обща преживяемост (смърт)				
- Бр. пациенти със събитие	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Бр. пациенти без събитие	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P-стойност спрямо наблюдение	0,24		0,0005	
Коефициент на риска спрямо наблюдение	0,75		0,76	

\*Съвместната първична крайна точка преживяемост без заболяване (DFS) 1 година спрямо наблюдение отговаря на предварително определената статистическа граница

\*\*Красен анализ (включително преминаване на 52 % от пациентите от рамото на наблюдение на Herceptin)

\*\*\* Налице е несъответствие в общия размер на извадката поради малкия брой пациенти, рандомизирани след крайната дата за анализа на проследяването с медиана 12 месеца

Резултатите за ефикасност от междинния анализ на ефикасността пресичат предварително определената в протокола статистическа граница за сравнение на приложението на Herceptin в продължение на 1 година спрямо наблюдение. След медиана на проследяване 12 месеца, коефициентът на риска (HR) за преживяемостта без заболяване (DFS) е 0,54 (95 % CI 0,44, 0,67), което означава абсолютна полза по отношение на степента на 2-годишна преживяемост без заболяване от 7,6 процента (85,8 % спрямо 78,2 %) в полза на рамото с Herceptin.

Извършен е краен анализ след проследяване с медиана 8 години, който показва, че лечението с Herceptin в продължение на 1 година е свързано с 24 % редуция на риска в сравнение само с наблюдение (HR=0,76, 95 % CI 0,67, 0,86). Това означава абсолютна полза по отношение на честотата на 8-годишна преживяемост без заболяване от 6,4 процента в полза на 1-годишното лечение с Herceptin.

При този краен анализ, удължаването на лечението с Herceptin за период от две години, не показва допълнителна полза спрямо лечението за 1 година [HR за DFS в популацията с намерение за лечение (ITT) 2 години спрямо 1 година=0,99 (95 % CI: 0,87, 1,13), p-стойност = 0,90 и HR за обща преживяемост (OS) = 0,98 (0,83, 1,15); p-стойност= 0,78]. Честотата на асимптоматична сърдечна дисфункция е увеличена в рамото с 2-годишно лечение (8,1 % спрямо 4,6 % при рамото с 1-годишно лечение). В рамото с 2-годишно лечение, повече пациенти са имали поне една нежелана реакция от степен 3 или 4 (20,4 %), в сравнение с рамото с 1-годишно лечение (16,3 %).

При проучванията NSABP B-31 и NCCTG N9831, Herceptin е прилаган в комбинация с паклитаксел след АС химиотерапия:

Доксорубицин и циклофосфамид са прилагани едновременно, както следва:

- интравенозна инжекция доксорубицин 60 mg/m<sup>2</sup>, прилагана през 3 седмици за 4 цикъла.
- интравенозно циклофосфамид 600 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 30 минути, прилаган през 3 седмици за 4 цикъла.

Паклитаксел в комбинация с Herceptin е прилаган както следва:

- паклитаксел интравенозно - 80 mg/m<sup>2</sup> като непрекъсната интравенозна инфузия, прилагана всяка седмица в продължение на 12 седмици,
- или
- паклитаксел интравенозно - 175 mg/m<sup>2</sup> като непрекъсната интравенозна инфузия, прилагана през 3 седмици за 4 цикъла (ден 1 от всеки цикъл).

Резултатите за ефикасност от общия анализ на изпитванията NSABP B-31 и NCCTG 9831 по време на окончателния анализ на DFS\* са обобщени в Таблица 6. Медианата на продължителност на проследяването е 1,8 години за пациентите в рамото с АС→Р и 2,0 години за пациентите в рамото с АС→РН.

Таблица 6 Обобщение на резултатите за ефикасност от общия анализ на проучвания NSABP В-31 и NCCTG N9831 по време на окончателния анализ на DFS\*

Показател	АС→Р (n=1697)	АС→РН (n=1672)	Коефициент на риск срещу АС→Р (95 % ДИ) р-стойност
Преживяемост без заболяване Бр. пациенти със събитие (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p<0.0001
Късни рецидиви Бр. пациенти със събитие	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p<0,0001
Смърт (OS събитие): Бр. пациенти със събитие (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p = 0,014

А: доксорубин; С: циклофосфамид; Р: паклитаксел; Н: трастузумаб

\* при медиана на продължителност на проследяване 1,8 години за пациентите в групата с АС→Р и 2,0 години за пациентите в групата с АС→РН

\*\*р-стойността за OS не пресича предварително определената статистическа граница за сравнение на АС→РН спрямо АС→Р

По отношение на първичната крайна точка, DFS, добавянето на Herceptin към химиотерапията с паклитаксел води до 52 % намаляване на риска от рецидив на заболяването. Коефициентът на риск изразява абсолютна полза по отношение на честота на преживяемост без заболяване от 3 години с 11,8 процентни точки (87,2 % срещу 75,4 %) в полза на рамото с АС→РН (Herceptin). Към момента на актуализиране на данните за безопасност след медиана на проследяване 3,5 - 3,8 години, анализът на DFS потвърждава отново величината на ползата, доказана чрез окончателния анализ на DFS. Въпреки преминаването на Herceptin в контролната група, добавянето на Herceptin към химиотерапията с паклитаксел води до 52 % намаление на риска от рецидивирание на заболяването. Добавянето на Herceptin към химиотерапията с паклитаксел води също и до 37 % намаление на риска от смърт.

Предварително планираният краен анализ на OS от общия анализ на проучвания NSABP В-31 и NCCTG N9831 е извършен, когато са настъпили 707 смъртни случая (медиана на проследяване 8,3 години в групата с АС→РН). Лечението с АС→РН е довело до статистически значимо подобрене на OS в сравнение с АС→Р (стратифициран HR=0,64; 95% CI [0,55, 0,74]; логаритмично-трансформирана р-стойност < 0,0001). На 8-та година, степента на преживяемост се оценява на 86,9% в групата с АС→РН и 79,4% в групата с АС→Р, абсолютна полза 7,4% (95% CI 4,9%, 10,0%).

Крайните резултати на OS от общия анализ на проучвания NSABP B-31 и NCCTG N9831 са обобщени в Таблица 7:

Таблица 7 Краен анализ на общата преживяемост от общия анализ на изпитвания NSABP B-31 и NCCTG N9831

Показател	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	р-стойност срещу AC→P	Коефициент на риск срещу AC→P (95% CI)
Смърт (OS събитие): Бр. пациенти със събитие (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

А: доксорубин; С: циклофосфамид; Р: паклитаксел; Н: трастузумаб

Извършен е също анализ на DFS при крайния анализ на OS от общия анализ на проучвания NSABP B-31 и NCCTG N9831. Актуализираните резултати от анализа на DFS (стратифициран HR=0,61; 95% CI [0,54; 0,69]) показват сходна полза по отношение на DFS спрямо окончателния първичен анализ на DFS, въпреки че 24,8% от пациентите в групата с AC→P са преминали към лечение с Нерсертин. На 8-мата година, степента на преживяемост без заболяване се оценява на 77,2% (95% CI: 75,4; 79,1) в групата с AC→PH, абсолютна полза 11,8% в сравнение с групата с AC→P.

В проучването BCIRG 006 Нерсертин е прилаган в комбинация с доцетаксел след AC химиотерапия (AC→DH) или в комбинация с доцетаксел и карбоплатин (DCarbH).

Доцетаксел е прилаган както следва:

- доцетаксел интравенозно - 100 mg/m<sup>2</sup> под формата на интравенозна инфузия за 1 час, прилагана през 3 седмици за 4 цикъла (в ден 2 от първия цикъл с доцетаксел, след това в ден 1 на всеки последващ цикъл)

или

- доцетаксел интравенозно - 75 mg/m<sup>2</sup> под формата на интравенозна инфузия за 1 час, прилагана през 3 седмици за 6 цикъла (в ден 2 от цикъл 1, след това в ден 1 на всеки цикъл)

което се последва от:

- карбоплатин – при таргетна AUC = 6 mg/mL/min, прилаган като интравенозна инфузия в продължение на 30-60 минути, повтаряна през 3 седмици за общо шест цикъла

Нерсертин е прилаган ежеседмично с химиотерапия и след това през 3 седмици в продължение на общо 52 седмици.

Резултатите за ефикасност от BCIRG 006 са обобщени в Таблицы 8 и 9. Медианата на продължителност на проследяването е 2,9 години в групата с AC→D и 3,0 години във всяка от групите с AC→DH и DCarbH.



Таблица 8 Преглед на анализите на ефикасността при BCIRG 006 AC→D срещу AC→DH

Показател	AC→D (N=1073)	AC→DH (N=1074)	Коефициент на риск срещу AC→D (95 % CI) p-стойност
Преживяемост без заболяване Бр. пациенти със събитие	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001
Късни рецидиви Бр. пациенти със събитие	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p<0,0001
Обща преживяемост (смърт) Бр. пациенти със събитие	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p=0,0024

AC→D = доксорубин плюс циклофосфамид, последвано от доцетаксел; AC→DH = доксорубин плюс циклофосфамид, последвано от доцетаксел плюс трастузумаб; CI = доверителен интервал

Таблица 9 Преглед на анализите на ефикасността при BCIRG 006 AC→D срещу DCarbH

Показател	AC→D (N=1073)	DCarbH (N=1074)	Коефициент на риска срещу AC→D (95 % CI)
Преживяемост без заболяване Бр. пациенти със събитие	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Късни рецидиви Бр. пациенти със събитие	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Смърт (OS събитие) Бр. пациенти със събитие	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

AC→D = доксорубин плюс циклофосфамид, последвано от доцетаксел; DCarbH = доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб; CI= доверителен интервал

В клиничното проучване BCIRG 006 за първичната крайна точка, DFS, коефициентът на риск изразява абсолютна полза по отношение на изчислената 3-годишна преживяемост без заболяване от 5,8 процентни пункта (86,7 % срещу 80,9 %) в полза на рамото с AC→DH (Herceptin) и 4,6 процентни пункта (85,5 % срещу 80,9 %) в полза на рамото с DCarbH (Herceptin) в сравнение с AC→D.

В клиничното проучване BCIRG 006, 213/1075 пациенти в рамото с DCarbH (TCH), 221/1074 пациенти в рамото с AC→DH (AC→TH) и 217/1073 в рамото с AC→D (AC→T) са имали функционален статус по Karnofsky ≤ 90 (80 или 90). Не е забелязана полза по отношение на преживяемостта без заболяване (DFS) в тази подгрупа пациенти (коефициент на риск = 1,16, 95 % CI [0,73, 1,83] за DCarbH (TCH) срещу AC→D (AC→T); коефициент на риск 0,97; 95 % CI [0,60, 1,55] за AC→DH (AC→TH) срещу AC→D).

Освен това е проведен *post-hoc* експлораторен анализ на набора данни от общия анализ (ОА) на клинични проучвания NSABP B-31/NCCTG N9831\* и BCIRG006, комбиниращ събития на DFS и симптоматични сърдечни събития, който е обобщен в Таблица 10:

Таблица 10 Резултати от *post-hoc* експлораторен анализ от общия анализ на клинични проучвания NSABP B-31/NCCTG N9831\* и BCIRG006, комбиниращ събития на DFS и симптоматични сърдечни събития

	AC→PH (срещу AC→P) (NSABP B-31 и NCCTG N9831)	AC→DH (срещу AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (срещу AC→D) (BCIRG 006)
Първичен анализ на ефикасността ПБЗ Коефициенти на риск (95% CI) p-стойност	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
Анализ на ефикасността при дългосрочно проследяване** DFS Коефициенти на риск (95% CI) p-стойност	0,61 (0,54; 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p=0,0011
Post-hoc експлораторен анализ с ПБЗ и симптомни сърдечни събития Дългосрочно проследяване** Коефициенти на риск (95% CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: доксорубин; C: циклофосамид; P: паклитаксел; D: доцетаксел; Carb: карбоплатин; H: трастузумаб  
CI = доверителен интервал

\* По време на окончателния анализ на DFS. Медианата на продължителност на проследяване е 1,8 години в рамото AC→P и 2,0 години в рамото AC→PH

\*\* Медианата на продължителността на дългосрочно проследяване за общия анализ на клиничните проучвания е 8,3 години (интервал: 0,1 до 12,1) за рамото AC→PH и 7,9 години (интервал: 0,0 до 12,2) за рамото AC→P. Медианата на продължителността на дългосрочно проследяване за проучването BCIRG 006 е 10,3 години както в рамото AC→D (интервал: 0,0 до 12,6), така и в рамото DCarbH (интервал: 0,0 до 13,1), и е 10,4 години (интервал: 0,0 до 12,7) в рамото AC→DH.

### Ранен рак на млечната жлеза – (в условията на неoadювантно-адювантно лечение)

#### *Лекарствена форма за интравенозно приложение*

Досега няма резултати, които да сравняват ефикасността на Herceptin, приложен като адювантна химиотерапия, с тези, получени при неoadювантно/адювантно приложение.

В условията на неoadювантно-адювантно лечение, многоцентровото, рандомизирано клинично проучване MO16432, има за цел да изследва клиничната ефикасност на едновременното приложение на Herceptin с неoadювантна химиотерапия, включваща както антрациклин, така и таксан, последвано от Herceptin адювантно, до обща продължителност на лечението от 1 година. В проучването са набирани пациенти с новодиагностициран локално напреднал (стадий III) или възпалителен РРМЖ. Пациенти с HER2+ тумори са рандомизирани да получават неoadювантна химиотерапия едновременно с Herceptin неoadювантно-адювантно или само неoadювантна химиотерапия.

В клиничното проучване MO16432, Herceptin (8 mg/kg натоварваща доза, последвана от 6 mg/kg поддържаща доза на 3 седмици) е прилаган едновременно с 10 цикъла неoadювантна химиотерапия

както следва:

- Доксорубин 60 mg/m<sup>2</sup> и паклитаксел 150 mg/m<sup>2</sup>, приложени на 3 седмици за 3 цикъла,

което е последвано от

- Паклитаксел 175 mg/m<sup>2</sup>, прилаган на 3 седмици за 4 цикъла,

което е последвано от

- CMF на ден 1 и 8 на 4 седмици за 3 цикъла

което, след операция, е последвано от

- допълнителни цикли на адювантно лечение с Herceptin (до завършване на 1 година лечение)

Резултатите за ефикасност от проучване MO16432 са обобщени в Таблица 11. Средната продължителност на проследяване в групата с Herceptin е 3,8 години.

Таблица 11 Резултати за ефикасност от MO16432

Показател	Химиотерапия + Herceptin (n=115)	Само химиотерапия (n=116)	
Преживяемост без събитие			Коефициент на риска (95% CI)
Брой пациенти със събитие	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Общ патологичен пълен отговор* (95% CI)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	P=0,0014
Обща преживяемост			Коефициент на риска (95% CI)
Брой пациенти със събитие	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

\* определен като липса на инвазивен рак както в млечната жлеза, така и в аксиларните лимфни възли

Изчислена е абсолютна полза от 13 процентни пункта в полза на групата с Herceptin за 3-годишен период на преживяемост без събитие (65% срещу 52%).

#### Лекарствена форма за подкожно приложение

Клиничното проучване BO22227 е планирано да демонстрира не по-ниската ефикасност на лечението с Herceptin лекарствена форма за подкожно приложение спрямо Herceptin лекарствена форма за интравенозно приложение въз основа на съвместни първични крайни точки за ФК и за ефикасност (C<sub>trough</sub> на трастузумаб преди дозата в Цикъл 8, и съответно степен на pCR при окончателно хирургично лечение). Общо 595 пациенти с HER2 положителен, операбилен или локално напреднал рак на млечната жлеза (ЛНРМЖ), включително възпалителен рак на млечната жлеза, са получили осем цикъла Herceptin за интравенозно приложение или Herceptin за подкожно приложение едновременно с химиотерапия (4 цикъла с доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> интравенозна инфузия, последвани от 4 цикъла FEC ([5-флуороурацил, 500 mg/m<sup>2</sup> интравенозен болус или инфузия; епирубицин, 75 mg/m<sup>2</sup> интравенозно болус или инфузия; циклофосфамид, 500 mg/m<sup>2</sup> интравенозно болус или инфузия]), последвани от операция и продължаване на терапията с Herceptin лекарствена форма за интравенозно приложение или Herceptin лекарствена форма за подкожно приложение, както са рандомизирани първоначално за 10 допълнителни цикъла за общо една година лечение.

Анализът на съвместната първична крайна точка за ефикасност pCR, определена като липса на инвазивни неопластични клетки в млечната жлеза, показва честота 40,7 % (95 % CI: 34,7, 46,9) в рамото с Herceptin за интравенозно приложение и 45,4 % (95 % CI: 39,2 %, 51,7 %) в рамото с Herceptin за подкожно приложение, разлика от 4,7 % в полза на рамото с Herceptin за подкожно приложение. Долната граница на едностранния 97,5 % доверителен интервал за разликата в стойностите на pCR е -4,0, определяща не по-лоша ефикасност на Herceptin за подкожно приложение по отношение на съвместната първична крайна точка.

Таблица 12 Обобщение на патологичния пълен отговор (pathological Complete Response, pCR)

	Herceptin IV (N=263)	Herceptin SC (N=260)
pCR (липса на инвазивни неопластични клетки в млечната жлеза)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
Нереспондери	156 (59,3%)	142 (54,6%)
Точен 95% CI за степента на pCR *	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Разлика в pCR (група на SC минус група на IV)	4,70	
Долна граница на едностранния 97,5% CI за разликата в pCR**	-4,0	

\*Доверителен интервал за една биномна проба, с използване на метода на Pearson-Clopper

\*\*При това изчисление е използвана корекция за непрекъснатост на Anderson и Hauck (1986)

Анализите с по-дълъг срок на проследяване с медиана на продължителност, надвишаваща 40 месеца, подкрепят не по-лошата ефикасност на Herceptin за подкожно приложение спрямо Herceptin за интравенозно приложение със сравними резултати по отношение на EFS и OS (3-годишни стойности на EFS 73% в групата на Herceptin за интравенозно приложение и 76% в групата на Herceptin за подкожно приложение и 3-годишни стойности на OS 90% в групата на Herceptin за интравенозно приложение и 92% в групата на Herceptin за подкожно приложение).

За неинфериорност на съвместната първична крайна точка за ФК, стойността на Strough на трастузумаб в стационарно състояние в края на цикъл на лечение 7, вижте точка 5.2 Фармакокинетични свойства. За сравнителен профил на безопасност вижте точка 4.8.

Крайният анализ при медиана на проследяване, надхвърляща 70 месеца, показва подобни EFS и OS при пациентите, получавали Herceptin i.v., и тези, получавали Herceptin s.c. Шестгодишната честота на EFS е 65% и в двете рамена (ITT популация: HR=0,98 [95% CI: 0,74;1,29]), а на честотата на OS е 84% и в двете рамена (ITT популация: HR=0,94 [95% CI: 0,61;1,45]).

Проучването MO28048, изследващо безопасността и поносимостта на Herceptin лекарствена форма за подкожно приложение като адювантна терапия при пациенти с HER2 положителен РРМЖ, които са били включени в кохорта с Herceptin флакон за подкожно приложение (N=1868 пациенти, включително 20 пациенти, получаващи неoadювантна терапия) или кохорта с Herceptin подкожно приложение в система за прилагане (N=710 пациенти, включително 21 пациенти, получаващи неoadювантна терапия), не е показало нови сигнали по отношение на безопасността. Резултатите са в съответствие с известния профил на безопасност на Herceptin лекарствена форма за интравенозно и Herceptin лекарствена форма за подкожно приложение. Освен това, лечението на пациенти с ниско телесно тегло с Herceptin фиксирана доза за подкожно приложение при адювантно лечение на РРМЖ не е свързано с повишен риск относно безопасността, нежелани реакции и сериозни нежелани реакции, в сравнение с пациентите с по-високо телесно тегло. Крайните резултати в проучване BO22227 при медиана на проследяване, надхвърляща 70 месеца, съответстват на известния профил на безопасност на Herceptin i.v. и Herceptin s.c., като не са наблюдавани нови сигнали за безопасност.

## Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Herceptin във всички подгрупи на педиатричната популация за рак на млечната жлеза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на трастузумаб при доза 600 mg, приложена на три седмици подкожно е сравнена с интравенозното приложение (8 mg/kg натовазваща доза, 6 mg/kg поддържаща доза на три седмици) във фаза III на проучване BO22227. Фармакокинетичните резултати за съвместната първична крайна точка,  $C_{trough}$  преди дозата на Цикъл 8, показват не по-ниска ефикасност на Herceptin за подкожно приложение, в сравнение с интравенозната доза на Herceptin.

Средната  $C_{trough}$  по време на фазата на неoadювантно лечение, към времевата точка преди дозата в Цикъл 8, е по-висока в рамото с Herceptin за подкожно приложение (78,7  $\mu\text{g/ml}$ ), отколкото в рамото с Herceptin за интравенозно приложение (57,8  $\mu\text{g/ml}$ ) на проучването. По време на фазата на адювантно лечение, към времевата точка преди дозата в Цикъл 13, средните стойности на  $C_{trough}$  са съответно 90,4  $\mu\text{g/ml}$  и 62,1  $\mu\text{g/ml}$ . Въз основа на наблюдаваните данни в проучване BO22227, стационарно състояние при интравенозната форма на приложение се достига в Цикъл 8. При подкожната форма на приложение на Herceptin, концентрациите достигат приблизително стабилно състояние след дозата в Цикъл 7 (преди дозата в Цикъл 8), с леко увеличение на концентрацията (<15%) до Цикъл 13. Средната  $C_{trough}$  на подкожната преди доза в Цикъл 18 е била 90,7  $\mu\text{g/ml}$  и е подобна на тази от Цикъл 13, която предполага да няма увеличение след Цикъл 13.

Медианата на  $T_{max}$  последваща подкожното приложение е била около 3 дни с висока интериндивидуална вариабилност (между 1-14 дни). Средната  $C_{max}$  е очаквано по-ниска при Herceptin подкожна форма на приложение (149  $\mu\text{g/ml}$ ) в сравнение с рамото с интравенозно приложение (стойност в края на инфузията: 221  $\mu\text{g/ml}$ ).

Средната  $AUC_{0-21 \text{ days}}$  след дозата в Цикъл 7 е приблизително 10 % по-висока в рамото с Herceptin лекарствена форма за подкожно приложение, в сравнение с рамото с Herceptin лекарствена форма за интравенозно приложение, със средни стойности на  $AUC$  2268  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{дневно}$  и 2056  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{дневно}$ , съответно за рамото с Herceptin за подкожно приложение и рамото с Herceptin за интравенозно приложение.  $AUC_{0-21 \text{ days}}$  след дозата в Цикъл 12 е приблизително 20 % по-висока в рамото с Herceptin за подкожно приложение, в сравнение с рамото с Herceptin за интравенозно приложение, със средни стойности на  $AUC$  съответно 2610  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{дневно}$  и 2179  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{дневно}$ . Въз основа на значително влияние от телесното тегло за очистиането на трастузумаб и приложението на фиксирана доза при подкожно приложение, разликата в излагането на подкожно приложение и интравенозно приложение е зависимо от телесното тегло: при пациенти < 51 kg, средно стабилна  $AUC$  е била 80% по-висока след подкожно приложение в сравнение с интравенозно лечение, като в най-високата тегловна категория (> 90 kg)  $AUC$  е била 20% по-ниска след подкожното приложение в сравнение с интравенозното лечение.

Съставен е популационен ФК модел с паралелно линейно и нелинейно елиминиране от централния компартимент, с използване на сборни ФК данни за Herceptin s.c. и Herceptin i.v. от проучването BO22227 фаза III, за да се опишат наблюдаваните ФК концентрации след интравенозно и подкожно приложение на Herceptin при пациенти с РРМЖ. Бионаличността на трастузумаб, приложен като лекарствена форма за подкожно приложение е 77,1%, а константата от първи порядък за степента на абсорбция е 0,4 ден<sup>-1</sup>. Линейният клирънс е 0,111 l/ден а обемът на централния компартимент ( $V_c$ ) е 2,91 l. Стойностите на показателя на Michaelis-Menten са 11,9 mg/ден и 33,9  $\mu\text{g/ml}$  съответно за  $V_{max}$  и  $K_m$ . Телесното тегло и серумната аланин аминотрансфераза (SGPT/АЛАТ) показват статистически зависимо влияние върху ФК, но стимулациите показват че не се налага промяна на дозата при пациенти с РРМЖ.

Стойностите на популационно прогнозираната ФК експозиция (медиана с 5-ти – 95-ти персентиля) за схемите на прилагане на Herceptin s.c. при пациенти с РРМЖ са показани в Таблица 13 по-долу.

Таблица 13 Стойности на популационно прогнозираната ФК експозиция (медиана с 5-ти – 95-ти персентиля) за схемата на прилагане на Herceptin s.c. 600 mg веднъж на три седмици при пациенти с РРМЖ

Вид на първичния тумор и схема	Цикъл	N	C <sub>min</sub> (µg/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-21 дни</sub> (µg.ден/ml)
РРМЖ 600 mg Herceptin s.c. q3w	Цикъл 1	297	28,2 (14,8 – 40,9)	79,3 (56,1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	Цикъл 7 (стационарно състояние)	297	75,0 (35,1 - 123)	149 (86,1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

#### *Отмиване на трастузумаб*

Периодът на отмиване на трастузумаб е изследван след подкожно приложение като е използван популационен ФК модел. Резултатите от тези симулации показват, че най-малко 95% от пациентите ще достигнат концентрации <1 µg/ml (приблизително 3% от популационно прогнозираната C<sub>min,ss</sub>, или около 97% отмиване) до 7 месеца.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Herceptin за интравенозно приложение

Няма данни за остра токсичност или токсичност при многократно прилагане при проучвания до 6 месеца, както и за репродуктивна токсичност при тератологични проучвания, проучвания върху женския фертилитет или за късна гестационна токсичност/преминаване през плацентата. Herceptin не е генотоксичен. Едно проучване на трехалоза, основно помощно вещество, също не е показало данни за токсичност.

Не са провеждани продължителни експериментални проучвания при животни за определяне на карциногенния потенциал на Herceptin или за определяне на ефектите му върху фертилитета при мъже.

#### Herceptin за подкожно приложение

Проведено е проучване с еднократна доза при зайци и 13-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане при дългоопашати макаци. Проучването при зайци е проведено специално за изследване на аспектите на локалната поносимост. 13-седмичното проучване е проведено с цел да потвърди, че промяната в пътя на въвеждане и употребата на новото помощно вещество, рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20), няма ефект върху безопасността на Herceptin. Herceptin лекарствена форма за подкожно приложение е с добра локална и системна поносимост.

Хиалуронидаза се открива в повечето тъкани на човешкото тяло. Неклинични данни за рекомбинантна човешка хиалуронидаза не показват особен риск за хората въз основа на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, включващи крайни точки за безопасност. Проучванията за репродуктивна токсичност с rHuPH20 разкриват ембриофетална токсичност при мишки при висока системна експозиция, но не показват тератогенен потенциал.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20)

L-хистидин

L-хистидинов хидрохлорид монохидрат

$\alpha,\alpha$ -трехалоза дихидрат

L-метионин

Полисорбат 20

Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Нерсертин лекарствена форма за подкожно приложение е готов за употреба разтвор, който не трябва да се смесва или разрежда с други продукти.

Не са наблюдавани несъвместимости между Нерсертин лекарствена форма за подкожно приложение и материала за спринцовка, който е от полипропилен или поликарбонат или неръждаемата стомана на иглите за прехвърляне и инжектиране и конусовидните Луер запушалки от полиетилен.

### **6.3 Срок на годност**

21 месеца

След прехвърляне от флакона в спринцовката, лекарственият продукт има физична и химична стабилност в продължение на 28 дни при 2 - 8°C и за 6 часа (общо време на престой във флакона и спринцовката) при стайна температура (до 30°C) на дифузна дневна светлина. Тъй като Нерсертин не съдържа консервант, от микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва веднага.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След като се извади от хладилника, Нерсертин за подкожно приложение трябва да се приложи до 6 часа и не трябва да се съхранява при температура над 30° C.

За условията за съхранение на отворения лекарствен продукт вижте точка 6.3 и 6.6.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Един флакон 6 ml от прозрачно стъкло тип I със запушалка от бутилова гума, ламинирана с филм от флуоро-смола, съдържащ 5 ml разтвор (600 mg тразстузумаб).

Всяка опаковка съдържа един флакон.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Преди приложение, Нерсертин трябва да се огледа визуално, за да се гарантира че няма частици или промяна в цвета.

Нерсертин е предназначен само за еднократна употреба.

Тъй като Негсертин не съдържа консервант, от микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, приготвянето трябва да се извършва в контролирани и валидирани асептични условия. След прехвърляне на разтвора в спринцовката се препоръчва трансферната игла да се замени с капачка за затваряне на спринцовката, за да се избегне изсушаването на разтвора в иглата и да не се нарушава качеството на лекарствения продукт. Иглата за подкожно инжектиране трябва да бъде прикрепена към спринцовката непосредствено преди приложението, последвано от коригиране на обема до 5 ml.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/00/145/002

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 август 2000 г.

Дата на последно подновяване: 28 август 2010 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите)/ на биологично активното(ите) вещество(а)

Roche Diagnostics GmbH  
Pharma Biotech Penzberg  
Nonnenwald 2  
D-82377 Penzberg  
Германия

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

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

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd  
35 Tuas South Ave. 6  
637377 Singapore  
Сингапур

Lonza Portsmouth  
101 International Dr.  
Portsmouth, NH 03801  
САЩ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Нерсертin 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
трастузумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Флаконът съдържа 150 mg трастузумаб. След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 21 mg трастузумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, L-хистидин, полисорбат 20,  $\alpha, \alpha$ -трехалоза дихидрат.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение само след разтваряне и разреждане  
Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C)

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1//00/145/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Нерсептин 150 mg прах за концентрат  
трастузумаб  
Само за интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Нерсептин 600 mg инжекционен разтвор във флакон  
трастузумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон съдържа 600 mg/5 ml трастузумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза (гHuPH20),  
L-хистидин,  
L-хистидинов хидрохлорид монохидрат,  
 $\alpha, \alpha$ -трехалоза дихидрат,  
L-метионин,  
Полисорбат 20,  
Вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за подкожно приложение  
Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C)  
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина  
Да не се замразява

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1//00/145/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Нерсептин 600 mg инжекционен разтвор  
трастузумаб  
Само за подкожно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

600 mg/5 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Herceptin 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор трастузумаб (trastuzumab)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Herceptin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Herceptin
3. Как се прилага Herceptin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Herceptin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Herceptin и за какво се използва

Herceptin съдържа активното вещество трастузумаб, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела се прикрепват към специфични белтъци или антигени. Трастузумаб е разработен така, че да се свързва селективно с антиген, наречен рецептор на човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2). HER2 се намира в големи количества върху повърхността на някои ракови клетки, където стимулира техния растеж. Когато Herceptin се свърже с HER2, той спира растежа на подобни клетки и предизвиква смъртта им.

Вашият лекар може да предпише Herceptin за лечение на рак на млечната жлеза или стомаха, когато:

- Вие имате ранен стадий на рак на млечната жлеза с високо ниво на протеин, наречен HER2.
- Вие имате метастазирал рак на млечната жлеза (рак на млечната жлеза, който се е разпространил извън първоначалния тумор) с високи нива на HER2. Herceptin може да се предпише в комбинация с химиотерапевтичните лекарства паклитаксел или доцетаксел като първо лечение на метастазирал рак на млечната жлеза или да се предпише самостоятелно, ако другите видове лечение са се оказали неуспешни. Той се прилага също и в комбинация с лекарства, наречени инхибитори на ароматазата, при пациенти с високи нива на HER2 и метастазирал рак на млечната жлеза с положителни хормонални рецептори (рак, който е чувствителен на наличието на женски полови хормони).
- Вие имате метастазирал рак на стомаха с високо ниво на HER2, когато се прилага в комбинация с другите лекарства за рак – капецитабин или 5-флуороурацил и цисплатин.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Herceptin

##### Не използвайте Herceptin, ако:

- сте алергични към трастузумаб, към миши протеини или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в т.б).
- имате сериозни проблеми с дишането в покой поради рак или ако се нуждаете от кислородолечение.

## Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар ще наблюдава внимателно лечението Ви.

### Проверка на сърдечната функция

Лечението с Herceptin самостоятелно или с таксан, може да засегне сърцето, особено ако някога сте използвали антрациклин (таксани и антрациклини са два други вида лекарства, използвани за лечение на рак). Ефектите могат да бъдат от умерено тежки до тежки и могат да причинят смърт. Затова функцията на сърцето Ви ще бъде проверявана преди, по време на (всеки 3 месеца) и след (две до пет години) лечението с Herceptin. Ако се появят признаци на сърдечна недостатъчност (недостатъчно изпомпване на кръв от сърцето) Вашата сърдечна функция може да се проверява по-често (на всеки 6 до 8 седмици), може да получите лечение за сърдечна недостатъчност или може да се наложи да спрете лечението с Herceptin.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да Ви се приложи Herceptin, ако:

- сте имали сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето, клапно заболяване на сърцето (шум на сърцето), повишено кръвно налягане, приемали сте или в момента приемате лекарство за високо кръвно налягане.
- някога сте лекувани или в момента използвате лекарство, наречено доксорубицин или епирубицин (лекарства, използвани за лечение на рак). Тези лекарства (или други антрациклини), може да увредят сърдечния мускул и да повишат риска от поява на проблеми със сърцето при употреба на Herceptin.
- страдате от задух, особено ако в момента използвате таксан. Herceptin може да предизвика затруднение в дишането, особено когато се дава за първи път. Това може да бъде по-сериозно, ако вече имате задух. Много рядко, след приложение на Herceptin, са наблюдавани случаи на смърт при пациенти с тежко затруднение в дишането преди лечението.
- някога Ви е прилагано друго лечение за рак.

Ако получавате Herceptin с друго лекарство за лечение на рак, като паклитаксел, доцетаксел, ароматазен инхибитор, капецитабин, 5-флуороурацил или цисплатин, трябва да прочетете листовките и на тези продукти.

### Деца и юноши

Приложението на Herceptin при лица на възраст под 18 години не се препоръчва.

### Други лекарства и Herceptin

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Може да са нужни до 7 месеца, за да се елиминира Herceptin от организма Ви. Поради това трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт, или медицинска сестра, че сте се лекували с Herceptin, ако започнете лечение с друго лекарство през 7-те месеца след спиране на лечението.

### Бременност

- Ако сте бременна, смятате че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.
- Вие трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечение с Herceptin и най-малко 7 месеца след завършване на лечението.
- Вашият лекар ще Ви обясни рисковете и ползите от провеждане на лечение с Herceptin по време на бременност. В редки случаи при бременни жени, които се лекуват с Herceptin, е наблюдавано намаление на количеството (амниотична) течност, която заобикаля развиващия се плод в матката. Това състояние може да бъде вредно за плода и е свързано с непълно развитие на белите дробове, което води до смърт на плода.

## **Кърмене**

Не кърмете по време на лечение с Herceptin и до 7 месеца след прилагането на последната доза Herceptin, тъй като Herceptin може да премине в бебето чрез кърмата.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

## **Шофиране и работа с машини**

Herceptin може да окаже влияние върху способността да шофирате или работите с машини. Ако по време на лечението се появят симптоми като замаяване, сънливост, студени тръпки или повишена температура, не трябва да шофирате или работите с машини до отзвучаване на симптомите.

## **3. Как се прилага Herceptin**

Преди започване на лечението, Вашият лекар ще определи количеството на HER2 в тумора Ви. Само пациенти с голямо количество HER2 ще бъдат лекувани с Herceptin. Herceptin трябва да се прилага само от лекар или медицинска сестра. Вашият лекар ще Ви предпише доза и схема на лечение, които са подходящи за **Вас**. Дозата на Herceptin зависи от телесното Ви тегло.

Съществуват два различни вида (лекарствени форми) на Herceptin:

- едната се прилага като инфузия във вената (интравенозна инфузия)
- другата се прилага като инжекция под кожата (подкожна инжекция).

Важно е да се проверят етикетите на продукта, за да се гарантира, че се прилага правилната лекарствена форма, която е предписана. Интравенозната форма на Herceptin не е предназначена за подкожно приложение и трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия.

Вашият лекар може да реши да преминете от лечение с Herceptin, прилаган интравенозно на лечение с Herceptin, прилаган подкожно (и обратно), ако счита че това е подходящо за Вас.

Herceptin лекарствена форма за интравенозно приложение се прилага под формата на интравенозна инфузия („капково“) директно във вените Ви. Първата доза от Вашето лечение се прилага в продължение на 90 минути, като, докато се прилага, Вие ще бъдете наблюдавани от медицински специалист, ако получите нежелани реакции. Ако първата доза се понесе добре, следващите дози може да се прилагат за 30 минути (вижте раздел 2 „Предупреждения и предпазни мерки“). Броят на инфузиите, които ще получите, ще зависи от това как отговорят на лечението. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

С цел да се избегнат грешки при лечението е важно да се проверят етикетите на флакона, за да е сигурно, че лекарството, което се приготвя и прилага, е Herceptin (трастузумаб), а не друг продукт, съдържащ трастузумаб (напр. трастузумаб емтанзин или трастузумаб дерукстекан).

При ранен стадий на рак на млечната жлеза, метастазирал рак на млечната жлеза и метастазирал рак на стомаха, Herceptin се прилага през 3 седмици. Herceptin може също да се приложи веднъж седмично при метастазирал рак на млечната жлеза.

## **Ако сте спрели употребата на Herceptin**

Не спирайте употребата на това лекарство, без да говорите с Вашия лекар. Всички дози трябва да се прилагат в точното определеното време всяка седмица, или на всеки три седмици (в зависимост от Вашата схема на приложение). Това ще помогне лекарството да действа възможно най-добре.

Може да са необходими до 7 месеца, за да се отстрани Herceptin от организма Ви. Поради това, Вашият лекар може да продължи да проверява сърдечната Ви функция, дори и след като приключите лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Herceptin може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Някои от тях могат да бъдат сериозни и да доведат до приемането Ви в болница.

По време на инфузия с Herceptin може да се появят студени тръпки, висока температура и други грипоподобни симптоми. Те са много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души). Други симптоми, свързани с инфузията, са: гадене, повръщане, болка, повишено мускулно напрежение и треперене, главоболие, замаяване, затруднено дишане, високо или ниско кръвно налягане, нарушения на сърдечния ритъм (сърцебиене, трептене на сърцето или неправилен сърдечен ритъм), подуване на лицето и устните, обрив и чувство на умора. Някои от тези симптоми може да бъдат сериозни, а има и починали пациенти (вижте точка 2. „Предупреждения и предпазни мерки“).

Тези реакции се наблюдават предимно при първата интравенозна инфузия (вливане във вената Ви) и през първите часове след началото на инфузията. Те обикновено са временни. Вие ще бъдете под наблюдение на медицински специалист по време на инфузията и поне шест часа след началото на първата инфузия и два часа след началото на другите инфузии. Ако получите реакция, той/тя ще забави или спре инфузията и може да приложи лечение, за да противодейства на нежеланите реакции. Инфузията може да продължи след подобрене на симптомите.

Понякога симптомите започват по-късно от шест часа след началото на инфузията. Ако това Ви се случи, незабавно се свържете с Вашия лекар. Понякога симптомите може да се подобрят и след това да се влошат по-късно.

#### Сериозни нежелани реакции

Други нежелани реакции може да се развият по време на лечението с Herceptin, а не само във връзка с инфузията. **Кажете веднага на лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от следните нежелани реакции:**

- Проблеми със сърцето могат да възникнат понякога по време на лечение, а в някои случаи и след спирането му, и могат да бъдат сериозни. Те включват отслабване на сърдечния мускул, което е възможно да доведе до сърдечна недостатъчност, възпаление на обвивката на сърцето, и ритъмни нарушения. Това може да доведе до симптоми като задух (включително през нощта), кашлица, задръжка на течности (отичане) в краката или ръцете, палпитации (сърцебиене или неравномерен сърдечен ритъм) (вижте точка 2. „Проверка на сърдечната функция“).

Вашият лекар ще проследява редовно сърцето Ви по време на и след лечението, но Вие трябва да уведомите незабавно лекаря, ако забележите някои от горните симптоми.

- Синдром на туморен лизис (съвкупност от метаболитни усложнения, възникващи след лечение на рака и характеризиращи се с високи нива на калий и фосфати, и ниски нива на калций в кръвта). Симптомите може да включват проблеми с бъбреците (слабост, недостиг на въздух, умора и обърканост), проблеми със сърцето (сърцебиене или ускорена или забавена сърдечна дейност), гърчове, повръщане или диария, и изтръпване на устата, дланите или стъпалата.

Ако получите някой от горните симптоми, когато лечението Ви с Herceptin е приключило, трябва да се видите с Вашия лекар и да му кажете, че преди това сте лекувани с Herceptin.



**Много чести нежелани реакции на Herceptin:** може да засегнат повече от 1 на 10 души

- инфекции
- диария
- запек
- киселини (диспепсия)
- умора
- кожни обриви
- болка в гърдите
- коремна болка
- ставна болка
- нисък брой червени кръвни клетки и бели кръвни клетки (които помагат в борбата срещу инфекции), понякога с повишена температура
- мускулна болка
- конюнктивит
- сълзящи очи
- кръвене от носа
- хрема
- косопад
- треперене
- горещи вълни
- замаяност
- нарушение на ноктите
- загуба на тегло
- загуба на апетит
- нарушен сън (безсъние)
- промяна на вкуса
- нисък брой тромбоцити
- синини
- изтръпване или мравучкане на пръстите на ръцете и краката, което понякога може да засегне целия крайник
- зачервяване, подуване или язви в устата и/или гърлото
- болка, подуване, зачервяване или изтръпване на ръцете и/или краката
- задух
- главоболие
- кашлица
- повръщане
- гадене

**Чести нежелани реакции на Herceptin:** може да засегнат до 1 на 10 души

- алергични реакции
- инфекции на гърлото
- инфекции на пикочния мехур и кожата
- възпаление на гърдата
- възпаление на черния дроб
- бъбречни увреждания
- повишен мускулен тонус или напрежение (хипертония)
- болка в краката и/или ръцете
- сърбящ обрив
- сънливост (сомнолентност)
- хемороиди
- сърбеж
- сухота в устата и суха кожа
- сухи очи
- изпотяване
- чувство за слабост и неразположеност
- тревожност
- депресия
- астма
- инфекция на белите дробове
- белодробни нарушения
- болка в гърба
- болка във врата
- костна болка
- акне
- спазми на долните крайници

**Нечести нежелани реакции на Herceptin:** може да засегнат до 1 на 100 души

- глухота
- надигнат обрив
- хрипове
- възпаление или сраствания в белите дробове

**Редки нежелани реакции на Herceptin:** може да засегнат до 1 на 1 000 души

- жълтеница
- анафилактични реакции

**Други нежелани реакции, които се съобщават при употреба на Herceptin:** от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата

- нарушено кръвосъсирване
- високи нива на калий
- оток или кървене в задната част на очите
- шок
- неритмична сърдечна дейност
- дихателен дистрес
- дихателна недостатъчност
- остро натрупване на течност в белите дробове
- остро стесняване на дихателните пътища
- абнормно ниски нива на кислород в кръвта
- затруднение в дишането, когато се лежи на ниско
- чернодробно увреждане
- оток на лицето, устните и гърлото
- бъбречна недостатъчност
- абнормно ниски нива на течност около бебето в утробата
- недостатъчно развитие на белите дробове на бебето в утробата
- недостатъчно развитие на бъбреците на бебето в утробата

Някои от нежеланите реакции, които получавате, може да се дължат и на основното заболяване – рак. Ако се лекувате с Herceptin в комбинация с химиотерапия, някои от тях може да се дължат също и на химиотерапията.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Herceptin**

Herceptin ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката.

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Неотвореният флакон трябва да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
- Да не се замразява приготвеният разтвор.
- Инфузионният разтвор трябва да се използва незабавно след разреждането му. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C – 8°C.
- Не използвайте Herceptin, ако забележите твърди частици или промяна на цвета преди приложението му.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Herceptin**

- Активното вещество е трастузумаб. Всеки флакон съдържа 150 mg трастузумаб, който е разтворен в 7,2 ml вода за инжекции. Полученият разтвор съдържа приблизително 21 mg/ml трастузумаб.
- Другите съставки са: L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, L-хистидин,  $\alpha,\alpha$ -трехалоза дихидрат, полисорбат 20.

### **Как изглежда Herceptin и какво съдържа опаковката**

Herceptin е прах за концентрат за инфузионен разтвор, който се предлага в стъклени флакони с гумена запушалка, които съдържат 150 mg трастузумаб. Прахът представлява лиофилизирани бели до бледо жълти пелети. Всяка опаковка съдържа 1 флакон с прах.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

**Производител**  
Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

За допълнителна информация относно този лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**  
N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Lietuva**  
UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**България**  
Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Luxembourg/Luxemburg**  
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Česká republika**  
Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Magyarország**  
Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

**Danmark**  
Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Malta**  
(See Ireland)

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

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

**Eesti**  
Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

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

**Ελλάδα**  
Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**Österreich**  
Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**España**  
Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**Polska**  
Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**France**  
Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Portugal**  
Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**Hrvatska**  
Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**România**  
Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**  
Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenija**  
Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

Herceptin i.v. се доставя в стерилни, апиrogenни флакони за еднократна употреба, без консерванти.

С цел да се избегнат грешки при лечението е важно да се проверят етикетите на флакона, за да е сигурно, че лекарството, което се приготвя и прилага, е Herceptin (трастузумаб), а не друг продукт, съдържащ трастузумаб (напр. трастузумаб емтанзин или трастузумаб дерукстекан).

Винаги съхранявайте това лекарство в затворена оригинална опаковка при температура 2°C – 8°C в хладилник.

Трябва да се използва подходяща асептична техника при процедурите на реконституиране и разреждане. Необходимо е да се подходи внимателно за осигуряване на стерилност на приготвените разтвори. Тъй като лекарственият продукт не съдържа антимикробни консерванти или бактериостатични средства, трябва да се спазва асептична техника.

Флакон Herceptin, разтворен асептично в стерилна вода за инжекции (не е приложена), е химически и физически стабилен в продължение на 48 часа при 2°C – 8°C след приготвяне и не трябва да се замразява.

След асептично разреждане в сакове от поливинилхлорид, полиетилен или полипропилен, съдържащи инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), е доказана химическата и физическата стабилност на Herceptin до 30 дни при 2°C – 8°C, и 24 часа при температура не по-висока от 30 °C.

От микробиологична гледна точка приготвеният разтвор и Herceptin инфузионен разтвор трябва да се използват незабавно. Ако не се използват незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C освен ако разтварянето и реконституирането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

Асептично приготвяне, работа и съхранение:

Трябва да се осигурят асептични условия на работа, когато се приготвя инфузията.

Приготвянето трябва:

- да се извършва при асептични условия от обучен персонал в съответствие с правилата на добрата практика, особено по отношение на асептичното приготвяне на парентерални продукти;
- да се извършва в ламинарен бокс или в бокс за биологична безопасност, като се прилагат обичайните предпазни мерки за безопасна работа с интравенозни средства;
- да бъде последвано от подходящо съхранение на приготвения разтвор за интравенозна инфузия, за да се осигури поддържане на асептичните условия.

Всеки флакон Herceptin се разтваря в 7,2 ml стерилна вода за инжекции (не е приложена). Използването на други разтворители трябва да се избягва. Така се получава 7,4 ml разтвор за еднократно приложение, съдържащ приблизително 21 mg/ml трастузумаб. Допълнителен обем от 4 % дава възможност от всеки флакон да се изтегли отразената на етикета доза от 150 mg.

По време на приготвянето, трябва да се внимава при използването на Herceptin. Прекомерното образуване на пена по време на реконституиране или разклащането на разтворения Herceptin, може да предизвика проблеми, свързани с количеството Herceptin, което може да бъде изтеглено от флакона.

Инструкции за асептично реконституиране:

1) Като използвате стерилна спринцовка, бавно инжектирайте 7,2 ml стерилна вода за инжекции във флакона, съдържащ лиофилизиран Herceptin, насочвайки струята в лиофилизата.

2) Леко завъртете флакона, за да подпомогнете реконституирането. НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ!

При реконституиране на продукта наличието на малко пяна не е необичайно. Оставете флакона за около 5 минути. Разтвореният Негсертин е безцветен до бледожълт прозрачен разтвор и по принцип в него не трябва да има видими частици.

Указания за асептично разреждане на приготвения разтвор

Определете количеството необходим разтвор:

- въз основа на натоварваща доза трастузумаб от 4 mg/kg телесно тегло или последваща седмична доза трастузумаб от 2 mg/kg телесно тегло:

**Обем (ml) =  $\frac{\text{Телесно тегло (kg)} \times \text{доза (4 mg/kg натоварваща или 2 mg/kg поддържаща)}}{21 \text{ (mg/ml, концентрация на разределения разтвор)}}$**

- въз основа на натоварваща доза трастузумаб от 8 mg/kg телесно тегло или последваща 3-седмична доза трастузумаб от 6 mg/kg телесно тегло:

**Обем (ml) =  $\frac{\text{Телесно тегло (kg)} \times \text{доза (8 mg/kg натоварваща или 6 mg/kg поддържаща)}}{21 \text{ (mg/ml, концентрация на разределения разтвор)}}$**

Подходящото количество разтвор трябва да се изтегли от флакона чрез използване на стерилна игла и спринцовка, и да се прибави към инфузионен сак от поливинилхлорид, полиетилен или полипропилен, съдържащ 250 ml 0,9 % разтвор на натриев хлорид. Да не се използва с глюкоза-съдържащи разтвори. Сакът трябва леко да се обърне, за да се размеси разтворът, като се избягва образуването на пяна. Преди прилагане парентералните разтвори трябва да се прегледат визуално за наличие на твърди частици и промяна на цвета.

## Листовка: информация за потребителя

### Herceptin 600 mg инжекционен разтвор във флакон трастузумаб (trastuzumab)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Herceptin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Herceptin
3. Как се прилага Herceptin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Herceptin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Herceptin и за какво се използва

Herceptin съдържа активното вещество трастузумаб, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела се прикрепват към специфични белтъци или антигени. Трастузумаб е разработен така, че да се свързва селективно с антиген, наречен рецептор 2 за човешкия епидермален растежен фактор (HER2). HER2 се намира в големи количества върху повърхността на някои ракови клетки, където стимулира техния растеж. Когато Herceptin се свърже с HER2, той спира растежа на подобни клетки и предизвиква смъртта им.

Вашият лекар може да предпише Herceptin за лечение на рак на млечната жлеза, когато:

- Вие имате ранен стадий на рак на млечната жлеза с високо ниво на протеин, наречен HER2.
- Вие имате метастазирал рак на млечната жлеза (рак на млечната жлеза, който се е разпространил извън първоначалния тумор) с високи нива на HER2. Herceptin може да се предпише в комбинация с химиотерапевтичните лекарства паклитаксел или доцетаксел като първо лечение на метастазирал рак на млечната жлеза или да се предпише самостоятелно, ако другите видове лечение са се оказали неуспешни. Той се прилага също и в комбинация с лекарства, наречени инхибитори на ароматазата, при пациенти с високи нива на HER2 и метастазирал рак на млечната жлеза, положителен за хормонални рецептори (рак, който е чувствителен на наличието на женски полови хормони).

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Herceptin

##### Не използвайте Herceptin, ако:

- сте алергични към трастузумаб (активното вещество на Herceptin), към миши протеини или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- имате сериозни проблеми с дишането в покой поради рака или ако се нуждаете от лечение с кислород.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар ще наблюдава внимателно лечението Ви.



### **Проверка на сърдечната функция**

Лечението с Herceptin, самостоятелно или с таксан, може да засегне сърцето, особено ако някога сте използвали антрациклин (таксани и антрациклини са два други вида лекарства, използвани за лечение на рак). Ефектите могат да бъдат от умерено тежки до тежки и могат да причинят смърт. Затова функцията на сърцето Ви ще бъде проверявана преди, по време на (всеки 3 месеца) и след (две до пет години) лечението с Herceptin. Ако се появят признаци на сърдечна недостатъчност (недостатъчно изпомпване на кръв от сърцето) Вашата сърдечна функция може да се проверява по-често (на всеки 6 до 8 седмици), може да получите лечение за сърдечна недостатъчност или може да се наложи да спрете лечението с Herceptin.

### **Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Herceptin, ако:**

- сте имали сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето, клапно заболяване на сърцето (шум на сърцето), високо кръвно налягане, приемали сте или в момента приемате лекарство за високо кръвно налягане.
- някога сте лекувани със или в момента използвате лекарство, наречено доксорубицин или епирубицин (лекарства, използвани за лечение на рак). Тези лекарства (или други антрациклини) може да увредят сърдечния мускул и да повишат риска от поява на сърдечни проблеми при употреба на Herceptin.
- страдате от задух, особено ако в момента използвате таксан. Herceptin може да предизвика затруднение в дишането, особено когато се дава за първи път. Това може да бъде по-сериозно, ако вече имате задух. Много рядко, след приложение на Herceptin, са наблюдавани случаи на смърт при пациенти с тежко затруднение в дишането преди лечението.
- някога Ви е прилагано друго лечение за рак.

Ако получавате Herceptin с друго лекарство за лечение на рак, като паклитаксел, доцетаксел, ароматазен инхибитор, карбоплатин или цисплатин, трябва да прочетете листовките и на тези продукти.

### **Деца и юноши**

Приложението на Herceptin при лица на възраст под 18 години не се препоръчва.

### **Други лекарства и Herceptin**

Информирайте Вашия лекар, фармацевт, или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Може да са нужни до 7 месеца, за да се отстрани Herceptin от организма Ви. Поради това трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, че сте се лекували с Herceptin, ако започнете лечение с друго лекарство през 7-те месеца след спиране на лечението.

### **Бременност**

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.
- Вие трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечение с Herceptin и в продължение на най-малко 7 месеца след завършване на лечението.

Вашият лекар ще Ви обясни рисковете и ползите от провеждане на лечение с Herceptin по време на бременност. В редки случаи при бременни жени, които се лекуват с Herceptin, е наблюдавано намаление на количеството (амниотична) течност, която заобикаля развиващия се плод в матката. Това състояние може да бъде вредно за плода и е свързано с непълно развитие на белите дробове, което води до смърт на плода.

## **Кърмене**

Не кърмете по време на лечение с Herceptin и в продължение на 7 месеца след прилагането на последната доза Herceptin, тъй като Herceptin може да премине в бебето чрез кърмата.

Посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на което и да е лекарство.

## **Шофиране и работа с машини**

Herceptin може да окаже влияние върху способността да шофирате или работите с машини. Ако по време на лечението се появят симптоми като замаяване, сънливост, студени тръпки или повишена температура, не трябва да шофирате или работите с машини до отзвучаване на симптомите.

## **Натрий**

Herceptin съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как се прилага Herceptin**

Преди започване на лечението, Вашият лекар ще определи количеството на HER2 в тумора ви. Само пациенти с голямо количество HER2 ще бъдат лекувани с Herceptin. Herceptin трябва да се прилага само от лекар или медицинска сестра.

Съществуват два различни вида (лекарствени форми) на Herceptin:

- едната се прилага като инфузия във вената (интравенозна инфузия)
- другата се прилага като инжекция под кожата (подкожна инжекция).

Важно е да се проверят етикетите на продукта, за да се гарантира, че се прилага правилната лекарствена форма, която е предписана. Herceptin лекарствена форма за подкожно приложение с фиксирана доза не е предназначена за интравенозно приложение и трябва да се прилага само като подкожна инжекция.

Вашият лекар може да реши да преминете от лечение с Herceptin, прилаган интравенозно на лечение с Herceptin, прилаган подкожно (и обратно), ако счита че това е подходящо за Вас.

С цел да се избегнат грешки при лечението е важно да се проверят етикетите на флакона, за да е сигурно, че лекарството, което се приготвя и прилага, е Herceptin (трастузумаб), а не друг продукт, съдържащ трастузумаб (напр. трастузумаб емтанзин или трастузумаб дерукстекан).

Препоръчителната доза е 600 mg. Herceptin се прилага като подкожна инжекция (под кожата) в продължение на 2 до 5 минути на всеки три седмици.

Местата на инжектиране трябва да се редуват между лявото и дясното бедро. Следващите инжекции трябва да се поставят на разстояние поне 2,5 см от старото място. Инжекцията не трябва да се прилага на места, където кожата е зачервена, насинена, болезнена или твърда. Ако по време на курса на лечение с Herceptin се използват други лекарства за подкожно приложение, трябва да се използва различно място на инжектиране.

Herceptin не трябва да се смесва или разрежда с други продукти.

## **Ако сте спрели употребата на Herceptin**

Не спирайте употребата на това лекарство, без да говорите с Вашия лекар. Всички дози трябва да се прилагат в точно определеното време на всеки три седмици. Това ще помогне лекарството да действа възможно най-добре.

Може да са нужни до 7 месеца, за да се отстрани Нерсептин от организма Ви. Поради това, Вашият лекар може да продължи да проверява сърдечната Ви функция, дори и след като приключите лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Някои тези нежелани реакции могат да бъдат сериозни и да доведат до приемането Ви в болница.

По време на лечение с Нерсептин може да се появят студени тръпки, висока температура и други грипоподобни симптоми. Те са много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души). Други симптоми са: гадене, повръщане, болка, повишено мускулно напрежение и треперене, главоболие, замаяване, затруднено дишане, високо или ниско кръвно налягане, нарушения на сърдечния ритъм (сърцебиене, трептене на сърцето или неравномерен сърдечен ритъм), подуване на лицето и устните, обрив и чувство на умора. Някои от тези симптоми може да бъдат сериозни, а има и починали пациенти (вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Вашият лекар или медицинска сестра ще следи за нежелани реакции по време на приложението, в продължение на 30 минути след началото на първото приложение и в продължението на 15 минути след началото на другите приложения.

#### Сериозни нежелани реакции

Други нежелани реакции може да се развият по време на лечението с Нерсептин. **Кажете веднага на лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от следните нежелани реакции:**

- Проблеми със сърцето могат да възникнат понякога по време на лечение, а в някои случаи и след спирането му, и могат да бъдат сериозни. Те включват отслабване на сърдечния мускул, което е възможно да доведе до сърдечна недостатъчност, възпаление на обвивката на сърцето, и ритъмни нарушения. Това може да доведе до симптоми като задух (включително през нощта), кашлица, задръжка на течности (отичане) в краката или ръцете, палпитации (сърцебиене или неравномерен сърдечен ритъм) (вижте точка 2. „Проверка на сърдечната функция“).

Вашият лекар ще проследява редовно сърцето Ви по време на и след лечението, но трябва да уведомите Вашия лекар незабавно, ако забележите някои от горните симптоми.

- Синдром на туморен лизис (съвкупност от метаболитни усложнения, възникващи след лечение на рака и характеризиращи се с високи нива на калий и фосфати, и ниски нива на калций в кръвта). Симптомите може да включват проблеми с бъбреците (слабост, недостиг на въздух, умора и обриваност), проблеми със сърцето (сърцебиене или ускорена или забавена сърдечна дейност), гърчове, повръщане или диария, и изтръпване на устата, дланите или стъпалата.

Ако получите някой от горните симптоми, когато лечението Ви с Нерсептин е приключило, трябва да се видите с Вашия лекар и да му кажете, че преди това сте лекувани с Нерсептин.

Съществуват два различни вида (лекарствени форми) на Нерсептин:

- едната се прилага като инфузия във вената за 30 до 90 минути
- другата се прилага като подкожна инжекция за 2 до 5 минути.

В клиничното проучване, което сравнява тези две форми, инфекциите и сърдечните събития, които са довели до постъпване в болница, са били по-чести при подкожното приложение. Имало е също и повече локални реакции на мястото на инжектиране и повече случаи на повишаване на кръвното налягане. Другите нежелани реакции са били подобни.

**Много чести нежелани реакции на Herceptin:** може да засегнат повече от 1 на 10 души

- инфекции
- диария
- запек
- киселини (диспепсия)
- умора
- кожни обриви
- болка в гърдите
- коремна болка
- ставна болка
- нисък брой на червените кръвни клетки и белите кръвни клетки (които помагат в борбата с инфекции), понякога с повишена температура
- мускулна болка
- конюнктивит
- сълзящи очи
- кръвене от носа
- хрема
- косопад
- треперене
- горещи вълни
- замаяност
- нарушение на ноктите
- загуба на тегло
- загуба на апетит
- нарушен сън (безсъние)
- промяна на вкуса
- нисък брой тромбоцити
- синини
- изтръпване или мравучкане на пръстите на ръцете и краката, което понякога може да засегне целия крайник
- зачервяване, подуване или язви в устата и/или гърлото
- болка, подуване, зачервяване или изтръпване на ръцете и/или краката
- задух
- главоболие
- кашлица
- повръщане
- гадене

**Чести нежелани реакции на Herceptin:** може да засегнат до 1 на 10 души

- алергични реакции
- инфекции на гърлото
- инфекции на пикочния мехур и кожата
- възпаление на гърдата
- възпаление на черния дроб
- бъбречни увреждания
- повишен мускулен тонус или напрежение (хипертония)
- болка в краката и/или ръцете
- сърбящ обрив
- сънливост (сомнолентност)
- хемороиди
- сърбеж
- сухота в устата и суха кожа
- сухи очи
- изпотяване
- чувство за слабост и неразположеност
- тревожност
- депресия
- астма
- инфекция на белите дробове
- белодробни нарушения
- болка в гърба
- болка във врата
- костна болка
- акне
- спазми на долните крайници

**Нечести нежелани реакции на Herceptin:** може да засегнат до 1 на 100 души

- глухота
- надигнат обрив
- хрипове
- възпаление или сраствания в белите дробове

**Редки нежелани реакции на Herceptin:** може да засегнат 1 до 1 000 души

- жълтеница
- анафилактични реакции

**Други нежелани реакции, които се съобщават при употреба на Herceptin:** от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата

- нарушено кръвосъсирване
- високи нива на калий
- оток или кървене в задната част на очите
- шок
- неритмична сърдечна дейност
- респираторен дистрес
- дихателна недостатъчност
- остро натрупване на течност в белите дробове
- остро стесняване на дихателните пътища
- абнормно ниски нива на кислород в кръвта
- затруднение в дишането в легнало положение
- чернодробно увреждане
- оток на лицето, устните и гърлото
- бъбречна недостатъчност
- абнормно ниски нива на течност около бебето в утробата
- недостатъчно развитие на белите дробове на бебето в утробата
- недостатъчно развитие на бъбреците на бебето в утробата

Някои от нежеланите реакции, които получавате, може да се дължат и на основното Ви заболяване рак на млечната жлеза. Ако получавате Herceptin в комбинация с химиотерапия, някои от тях може да се дължат също и на химиотерапията.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Herceptin**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона, съответно след „Годен до“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

След отваряне на флакона, разтворът трябва да се използва незабавно.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими частици или промяна на цвета преди приложението му.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Herceptin**

- Активното вещество е трастузумаб. Един флакон от 5 ml съдържа 600 mg трастузумаб.
- Другите съставки са: рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20), L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат,  $\alpha, \alpha$ -трехалоза дихидрат, L-метионин, полисорбат 20, вода за инжекции.

#### **Как изглежда Herceptin и какво съдържа опаковката**

Herceptin е инжекционен разтвор, който се предлага в стъклен флакон със запушалка от бутилова гума, съдържащ 5 ml (600 mg) тразстузумаб. Разтворът е бистър до опалесциращ, безцветен до жълтеникав.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

#### **Притежател на разрешението за употреба**

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

**Производител**  
Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**  
N.V. Roche S.A.  
Тél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Lietuva**  
UAB "Roche Lietuva"  
Тel: +370 5 2546799

**България**  
Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Luxembourg/Luxemburg**  
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Česká republika**  
Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Magyarország**  
Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 -1 279 4500

**Danmark**  
Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Malta**  
(See Ireland)

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

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

**Eesti**  
Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

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

**Ελλάδα**  
Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**Österreich**  
Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**España**  
Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**Polska**  
Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**France**  
Roche  
Тél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Portugal**  
Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**Hrvatska**  
Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**România**  
Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**  
Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenija**  
Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 67 039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.