

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Herceptin 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține trastuzumab 150 mg, un anticorp monoclonal umanizat IgG₁ produs în suspensie de cultură de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și purificat prin cromatografie de afinitate și de schimb ionic, incluzând proceduri de inactivare virală specifică și de eliminare.

Soluția reconstituită de Herceptin conține trastuzumab 21 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer mamar

Cancer mamar metastazat

Herceptin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar metastazat (CMM), HER2 pozitiv:

- ca monoterapie în cazul pacienților tratați anterior cu cel puțin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică. Chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puțin o antracilină și un taxan, cu excepția cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate. Pacienții cu receptori hormonali prezenți trebuie de asemenea să fi prezentat un eșec la tratamentul hormonal, cu excepția cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat.
- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică și pentru care nu este indicat tratamentul cu antraciline.
- în asociere cu docetaxel pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică.
- în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru tratamentul pacientelor în perioada postmenopauză, cu CMM cu receptori hormonali prezenți, care nu au fost tratate anterior cu trastuzumab.

Cancer mamar incipient

Herceptin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar incipient (CMI), HER2 pozitiv:

- după intervenție chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) și radioterapie (dacă este cazul) (vezi pct. 5.1).
- după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină și ciclofosfamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel.
- în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel și carboplatină.
- în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapia adjuvantă cu Herceptin, pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumori cu diametrul > 2 cm (vezi pct. 4.4 și 5.1).

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

Cancer gastric metastazat

Herceptin în asociere cu capecitabină sau 5-fluorouracil și cisplatină este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric metastazat HER2 pozitiv sau a joncțiunii gastroesofagiene, cărora nu li s-a administrat anterior tratament împotriva cancerului pentru boala lor metastatică.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Testarea HER2 este obligatorie înainte de inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 5.1). Tratamentul cu Herceptin trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în administrarea chimioterapiei citotoxice (vezi pct. 4.4) și trebuie administrat numai de către un profesionist din domeniul sănătății.

Este important să verificați etichetele medicamentului pentru a vă asigura că pacientului i se administrează forma farmaceutică corectă (intravenoasă sau subcutanată în doză fixă), așa cum a fost prescris. Herceptin forma intravenoasă nu este destinat administrării subcutanate și trebuie administrat numai sub formă de perfuzie intravenoasă.

Trecerea de la forma farmaceutică intravenoasă a Herceptin la cea subcutanată și invers, utilizând schema de administrare o dată la trei săptămâni (q3w), a fost investigată în studiul MO22982 (vezi pct. 4.8).

În scopul prevenirii erorilor de medicație, este important să se verifice etichetele flaconului pentru a fi siguri că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Herceptin (trastuzumab) și nu Kadcyła (trastuzumab emtansine).

Doze

Cancer mamar metastazat

Schema terapeutică la trei săptămâni

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

Schema terapeutică săptămânală

Doza inițială de încărcare de Herceptin recomandată este de 4 mg/kg greutate corporală. Doza de întreținere săptămânală de Herceptin recomandată este de 2 mg/kg greutate corporală, începând la o săptămână după administrarea dozei de încărcare.

Administrarea în asociere cu paclitaxel sau docetaxel

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

Administrarea în asociere cu un inhibitor de aromatază

Într-un studiu clinic pivot (BO16216), Herceptin și anastrozol au fost administrate din ziua 1. Nu au existat restricții privind intervalele de administrare între Herceptin și anastrozol (pentru doze, vezi RCP-ul pentru anastrozol sau alți inhibitori de aromatază).

Cancer mamar incipient

Schema terapeutică săptămânală și la trei săptămâni

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

În schema terapeutică săptămânală, doza inițială de încărcare este de 4 mg/kg, urmată de 2 mg/kg în fiecare săptămână, concomitent cu paclitaxel după chimioterapia cu doxorubicină și ciclofosamidă.

Vezi pct. 5.1 pentru dozele corespunzătoare chimioterapiei combinate.

Cancer gastric metastazat

Schema terapeutică la trei săptămâni

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

Cancer mamar și cancer gastric

Durata tratamentului

Pacienții cu CMM sau CGM trebuie tratați cu Herceptin până la progresia bolii. Pacienții cu CMI trebuie tratați cu Herceptin pe o perioadă de un an sau până la recurența bolii, oricare apare prima; nu se recomandă prelungirea perioadei de tratament după un an la pacienții cu CMI (vezi pct. 5.1).

Reducerea dozei

Nu s-au efectuat reduceri ale dozei de Herceptin în cursul studiilor clinice. Pacienții pot continua tratamentul în timpul perioadelor de mielosupresie reversibilă indusă de chimioterapie, dar în tot acest timp trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea complicațiilor neutropeniei. A se studia RCP-ul pentru paclitaxel, docetaxel sau inhibitor de aromatază, pentru informații privind reducerea dozelor sau întârzierea administrării.

Dacă procentul fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată insuficiența cardiacă congestivă simptomatică (ICC), trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile. Toți acești pacienți trebuie îndrumați către un medic cardiolog pentru evaluare și trebuie monitorizați ulterior.

Omiterea dozelor

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

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

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost efectuate studii specifice de farmacocinetică la pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Într-o analiză populațională a farmacocineticii, vârsta și insuficiența renală nu au afectat cinetica trastuzumab.

Copii și adolescenți

Herceptin nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Doza de încărcare de Herceptin trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 de minute. A nu se administra intravenos rapid și nici în bolus. Perfuzia intravenoasă de Herceptin trebuie administrată de personalul sanitar specializat în controlul anafilaxiei și trebuie să fie disponibil un kit de urgență. Pacienții trebuie supravegheați cel puțin șase ore după administrarea primei perfuzii și timp de două ore după administrarea următoarelor perfuzii, pentru identificarea simptomelor precum febră, frisoane sau a altor simptome legate de administrarea perfuziei (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Înteruperea sau administrarea lentă a perfuziei poate ajuta la controlul unor astfel de simptome. Perfuzia poate fi reluată când simptomele dispar.

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

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea Herceptin forma intravenoasă înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1
- Dispnee severă de repaus din cauza complicațiilor afecțiunii maligne avansate sau care necesită oxigenoterapie suplimentară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație a medicamentului administrat trebuie înregistrată clar (sau menționată) în fișa pacientului.

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

În prezent, nu sunt disponibile date din studiile clinice, privind repetarea tratamentului la pacienții tratați anterior cu Herceptin ca tratament adjuvant.

Disfuncție cardiacă

Considerații generale

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

Toți pacienții candidați pentru tratamentul cu Herceptin, în special cei expuși anterior la o antraciclină și la ciclofosfamidă (AC), au nevoie de o evaluare cardiacă inițială care să includă anamneza și examinarea fizică, electrocardiogramă (ECG), ecocardiogramă și/sau scintigrafie cardiacă (MUGA) sau imagistică prin rezonanță magnetică. Monitorizarea poate ajuta la identificarea pacienților care dezvoltă disfuncție cardiacă. Evaluările cardiace, așa cum au fost efectuate inițial, trebuie repetate la interval de 3 luni în timpul tratamentului și la interval de 6 luni după încetarea tratamentului, timp de până la 24 de luni de la ultima administrare a Herceptin. Înainte de a decide inițierea tratamentului cu Herceptin, trebuie efectuată o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc.

Conform analizei de farmacocinetică populațională a tuturor datelor disponibile, trastuzumab poate rămâne în circulația sangvină timp de până la 7 luni după oprirea tratamentului cu Herceptin (vezi pct. 5.2). Pacienții tratați cu antracicline după oprirea tratamentului cu Herceptin pot prezenta risc crescut de disfuncție cardiacă. Dacă este posibil, medicii trebuie să evite tratamentele bazate pe antracicline o perioadă de până la 7 luni după oprirea terapiei cu Herceptin. Dacă sunt utilizate antraciclinele, funcția cardiacă a pacientului trebuie monitorizată cu atenție.

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

Siguranța continuării sau reluării tratamentului cu Herceptin la pacienții care au prezentat disfuncție cardiacă nu a fost studiată prospectiv. Dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile. Toți acești pacienți trebuie îndrumați către un medic cardiolog pentru evaluare și monitorizați ulterior.

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

Cancer mamar metastazat

Herceptin și antraciclinale nu trebuie administrate concomitent pentru tratamentul CMM.

Pacienții cu CMM care au fost tratați anterior cu antraciclinale prezintă, de asemenea, risc de disfuncție cardiacă în cazul tratamentului cu Herceptin, deși riscul este mai redus decât în cazul utilizării terapiei asociate cu Herceptin și antraciclinale.

Cancer mamar incipient

În cazul pacienților cu CMI, evaluările cardiace, așa cum au fost realizate inițial, trebuie repetate la interval de 3 luni în timpul tratamentului și la interval de 6 luni după întreruperea tratamentului, timp de până la 24 de luni de la ultima administrare a Herceptin. La pacienții la care se administrează chimioterapie conținând antraciclinale este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.

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

Tratament adjuvant

Herceptin și antraciclinale nu trebuie administrate concomitent în tratamentul adjuvant.

La pacienții cu CMI a fost observată o creștere a incidenței evenimentelor cardiace simptomatice și asimptomatice la administrarea de Herceptin după chimioterapia cu antraciclinale, comparativ cu administrarea unei scheme terapeutice care conține docetaxel și carboplatină fără antraciclinale și a fost mai marcată atunci când Herceptin a fost administrat concomitent cu taxani decât atunci când a fost administrat după tratamentul cu taxani. Indiferent de schema terapeutică utilizată, majoritatea evenimentelor cardiace simptomatice au apărut în primele 18 luni. În unul dintre cele 3 studii clinice pivot efectuate, în care a fost disponibilă o perioadă mediană de urmărire de 5,5 ani (BCIRG006) a fost observată o creștere continuă a frecvenței cumulate a evenimentelor cardiace simptomatice sau a celor legate de FEVS la pacienții la care s-a administrat Herceptin concomitent cu un taxan după tratamentul cu antraciclinale, de până la 2,37% comparativ cu aproximativ 1% în două brațe comparatoare (antraciclina plus ciclofosamidă urmate de taxan și taxan, carboplatină și Herceptin).

Factorii de risc pentru un eveniment cardiac, identificați în patru studii ample adjuvante, au inclus vârsta înaintată (> 50 ani), valoarea scăzută a FEVS (< 55%) la momentul inițial, înainte sau după inițierea tratamentului cu paclitaxel, scăderea valorii FEVS cu 10-15 puncte și utilizarea anterioară sau concomitentă a medicației antihipertensive. La pacienții cărora li s-a administrat Herceptin după finalizarea unei chimioterapii adjuvante, riscul de disfuncție cardiacă a fost asociat cu o creștere a dozei cumulative de antraciclina administrate înaintea inițierii tratamentului cu Herceptin și a unui indice de masă corporală (IMC) > 25 kg/m².

Tratament neoadjuvant-adjuvant

La pacienții cu CMI eligibili pentru tratamentul neoadjuvant-adjuvant, Herceptin trebuie utilizat concomitent cu antraciclinale doar la pacienții care nu au mai fost tratați anterior cu chimioterapie și în asociere numai cu scheme terapeutice ce conțin doze reduse de antraciclinale, și anume doze cumulative maxime de doxorubicină 180 mg/m² sau de epirubicină 360 mg/m².

Dacă, în cadrul tratamentului neoadjuvant, pacienților li s-a administrat un tratament complet care a constat în administrarea concomitentă a unor doze reduse de antracicline și Herceptin, nu trebuie administrată chimioterapie citotoxică adițională după intervenția chirurgicală. În alte situații, decizia de administrare a unei chimioterapii citotoxice suplimentare se ia pe baza factorilor individuali.

În prezent, experiența privind administrarea concomitentă a trastuzumab cu scheme terapeutice ce conțin doze reduse de antracicline este limitată la două studii clinice (MO16432 și BO2227).

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

Incidența disfuncției cardiace simptomatice a fost de 1,7% în brațul de tratament cu Herceptin.

Studiul clinic pivot BO2227 a fost conceput pentru a demonstra non-inferioritatea tratamentului cu forma farmaceutică subcutanată a Herceptin, comparativ cu tratamentul cu forma farmaceutică intravenoasă a Herceptin, pe baza criteriilor principale de FC și eficacitate (C_{min} a trastuzumab înainte de administrarea dozei din Ciclul 8 și, respectiv, rata de Răspuns Complet patologic [RCp] corespunzătoare intervenției chirurgicale definitive) (vezi pct 5.1. din RCP pentru forma farmaceutică subcutanată a Herceptin). În studiul clinic pivot BO2227, Herceptin a fost administrat concomitent cu chimioterapia neoadjuvantă care a inclus patru cicluri de epirubicină (doza cumulativă de 300 mg/m²); după o perioadă de urmărire mediană de 40 de luni, incidența insuficienței cardiace congestive a fost de 0,0% în brațul de tratament cu Herceptin pentru administrare intravenoasă.

La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, experiența clinică este limitată.

Reacții la administrarea perfuziei (RAP) și hipersensibilitate

Au fost raportate RAP grave la administrarea perfuziei cu Herceptin care includ dispnee, hipotensiune arterială, wheezing, hipertensiune arterială, bronhospasm, tahiaritmie supraventriculară, reducere a saturației în oxigen, anafilaxie, tulburări respiratorii, urticarie și angioedem (vezi pct. 4.8). Premedicația poate fi utilizată pentru a reduce riscul de apariție a acestor evenimente. Majoritatea acestor evenimente apar în timpul sau într-o perioadă de până la 2,5 ore de la începutul primei perfuzii. Dacă apar astfel de reacții, perfuzia trebuie întreruptă sau viteza de perfuzare trebuie încetinită și pacientul trebuie monitorizat până la dispariția tuturor simptomelor observate (vezi pct. 4.2). Aceste simptome pot fi tratate cu un analgezic/antipiretic cum ar fi meperidina sau paracetamolul, sau cu un antihistaminic cum este difenhidramina. La majoritatea pacienților, simptomele dispar și perfuziile de Herceptin se pot administra în continuare. Reacțiile adverse grave au răspuns cu succes la terapia de susținere cu oxigen, beta-agoniști și corticosteroizi. În cazuri rare, aceste reacții sunt asociate cu o evoluție clinică letală. Pacienții care prezintă dispnee de repaus, determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților, pot prezenta un risc mai mare de reacții la administrarea perfuziei asociate cu evoluție clinică letală. Prin urmare, acești pacienți nu trebuie tratați cu Herceptin (vezi pct. 4.3).

De asemenea, a fost raportată o ameliorare inițială urmată de deteriorare clinică și reacții întârziate cu deteriorare clinică rapidă. Au apărut decese în câteva ore sau în timp de până la o săptămână de la administrarea perfuziei. Pacienții au experimentat în cazuri foarte rare un debut al simptomelor asociate perfuziei și al simptomelor pulmonare la mai mult de șase ore de la începerea perfuziei cu Herceptin. Pacienții trebuie avertizați asupra posibilității unui asemenea debut tardiv și trebuie să fie instruiți să se adreseze medicului dacă apar aceste simptome.

Evenimente pulmonare

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate evenimente pulmonare severe după utilizarea de Herceptin (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au fost ocazional letale. În plus, au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială, inclusiv infiltrate pulmonare, sindrom de detresă respiratorie acută, pneumonie, pneumonită, revărsat pleural, tulburări respiratorii, edem pulmonar acut și insuficiență respiratorie. Factorii de risc asociați cu apariția bolii pulmonare interstițiale includ

tratament anterior sau concomitent cu alte medicamente antineoplazice cunoscute ca fiind asociate cu aceasta, precum taxani, gemcitabină, vinorelbina și radioterapie. Aceste evenimente pot să apară ca parte a reacțiilor adverse legate de perfuzie sau a reacțiilor cu debut tardiv. Pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților, pot prezenta un risc mai mare de evenimente pulmonare. Prin urmare, acești pacienți nu trebuie tratați cu Herceptin (vezi pct. 4.3). Se recomandă precauție pentru cazurile de pneumonie, în special la pacienții tratați concomitent cu taxani.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile medicamentoase. Nu au fost observate interacțiuni semnificative clinic între Herceptin și medicamentele administrate concomitent în studiile clinice.

Efectul trastuzumab asupra farmacocineticii altor medicamente antineoplazice

Datele farmacocinetice din studiile clinice BO15935 și M77004 efectuate la femei cu CMM HER2 pozitiv au sugerat faptul că expunerea la paclitaxel și la doxorubicină (și la metaboliții lor principali, 6- α hidroxil-paclitaxel, POH și doxorubicinol, DOL) nu s-a modificat în prezența trastuzumab (doză de încărcare de 8 mg/kg sau 4 mg/kg i.v., urmată de 6 mg/kg i.v. la interval de trei săptămâni sau, respectiv, de 2 mg/kg i.v. la interval de 1 săptămână).

Cu toate acestea, trastuzumab poate determina creșterea expunerii globale la unul dintre metaboliții doxorubicinei (7-deoxi-13-dihidro-doxorubicinonă, D7D). Bioactivitatea D7D și impactul clinic al creșterii concentrației acestui metabolit nu au fost clare.

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

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

Efectul medicamentelor antineoplazice asupra farmacocineticii trastuzumab

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

Compararea rezultatelor farmacocinetice din două studii clinice de fază II (BO15935 și M77004) și un studiu clinic de fază III (H0648g) în care pacienții au fost tratați concomitent cu Herceptin și paclitaxel, și două studii clinice de fază II în care Herceptin a fost administrat ca monoterapie (W016229 și MO16982), desfășurate la femei cu CMM HER2 pozitiv, indică faptul că valorile individuale și medii ale concentrațiilor plasmatice minime ale trastuzumab au variat în cadrul studiilor clinice și între acestea, dar nu a existat un efect clar al administrării concomitente de paclitaxel asupra farmacocineticii trastuzumab. Compararea datelor farmacocinetice din studiul M77004, în care

pacientele cu CMM HER2 pozitiv au fost tratate concomitent cu Herceptin, paclitaxel și doxorubicină, cu datele farmacocinetice din studiile în care Herceptin a fost administrat ca monoterapie (studiul H0649g) sau în asociere cu o antraciclină plus ciclofosfamidă sau paclitaxel (studiul H0648g), nu au sugerat niciun efect al doxorubicinei și a paclitaxelului asupra farmacocineticii trastuzumab.

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă

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

Sarcina

Studii privind reproducerea, efectuate la maimuțe *Cynomolgus*, utilizându-se doze de Herceptin forma intravenoasă de până la 25 ori mai mari decât doza de întreținere săptămânală la om, de 2 mg/kg, nu au evidențiat afectarea fertilității sau efecte dăunătoare asupra fătului. S-a observat că trastuzumab traversează bariera placentară în cursul dezvoltării fetale timpurii (zilele 20-50 de gestație) și tardive (zilele 120-150 de gestație). Nu se cunoaște dacă Herceptin poate afecta capacitatea de reproducere. Pentru că studiile la animale privind reproducerea, nu sunt întotdeauna predictibile pentru reactivitatea umană, trebuie evitată administrarea de Herceptin în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor când beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

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

Alăptarea

Un studiu desfășurat la maimuțe *Cynomolgus* în perioada de lactație utilizându-se doze de Herceptin forma intravenoasă de 25 ori mai mari decât doza de întreținere săptămânală la om, de 2 mg/kg, a demonstrat că trastuzumab este excretat în lapte. Prezența trastuzumab în plasma puilor de maimuță nou-născuți nu a fost asociată cu nicio reacție adversă asupra creșterii sau asupra dezvoltării de la naștere până la vârsta de o lună. Nu se cunoaște dacă trastuzumab se excrează în laptele uman. Având în vedere că IgG₁ este secretată în laptele uman și potențialul de a dăuna nou-născutului este necunoscut, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul terapiei cu Herceptin și timp de 7 luni după ultima doză.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la fertilitate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Herceptin nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții care prezintă simptome legate de administrarea perfuziei (vezi pct. 4.4) trebuie sfătuiți să nu conducă și să nu folosească utilaje până la remisia simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Printre cele mai grave și/sau frecvente reacții adverse raportate ca urmare a administrării de Herceptin (forma farmaceutică intravenoasă și subcutanată) se numără disfuncția cardiacă, reacțiile la administrarea perfuziei, hematotoxicitatea (în special neutropenia), infecțiile și reacțiile adverse pulmonare.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

La acest punct, au fost utilizate următoarele categorii de frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse prezentate în Tabelul 1 sunt cele care au fost raportate în asociere cu administrarea de Herceptin forma intravenoasă în monoterapie sau în combinație cu chimioterapie în studiile clinice pivot și în perioada ulterioară punerii pe piață.

Toți termenii incluși au la bază cel mai mare procent observat în studiile clinice pivot.

Tabelul 1 Reacții adverse raportate în cazul tratamentului cu Herceptin forma intravenoasă administrat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie, în studiile clinice pivot (N = 8386) și în perioada ulterioară punerii pe piață

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
	Infecție	Foarte frecvente
	Rinofaringită	Foarte frecvente
	Sepsis neutropenic	Frecvente
	Cistită	Frecvente
	Herpes zoster	Frecvente
	Gripă	Frecvente
	Sinuzită	Frecvente
	Infecție cutanată	Frecvente
	Rinită	Frecvente
	Infecție la nivelul tractului respirator superior	Frecvente
	Infecție la nivelul tractului urinar	Frecvente
	Erizipel	Frecvente
	Celulită	Frecvente
	Faringită	Frecvente
Sepsis	Mai puțin frecvente	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Progresie a tumorii maligne	Frecvență necunoscută
	Progresie a tumorii	Frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatic	Neutropenie febrilă	Foarte frecvente
	Anemie	Foarte frecvente
	Neutropenie	Foarte frecvente
	Scădere a numărului de leucocite/leucopenie	Foarte frecvente
	Trombocitopenie	Foarte frecvente
	Hipoprotrombinemie	Frecvență necunoscută
	Trombocitopenie imună	Frecvență necunoscută

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Frecvente
	⁺ Reacție anafilactică	Frecvență necunoscută
	⁺ Șoc anafilactic	Frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere ponderală	Foarte frecvente
	Anorexie	Foarte frecvente
	Hiperkaliemie	Frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Insomnie	Foarte frecvente
	Anxietate	Frecvente
	Depresie	Frecvente
	Tulburări de gândire	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	¹ Tremor	Foarte frecvente
	Amețeli	Foarte frecvente
	Cefalee	Foarte frecvente
	Parestezie	Foarte frecvente
	Disgeuzie	Foarte frecvente
	Neuropatie periferică	Frecvente
	Hipertonie	Frecvente
	Somnolență	Frecvente
	Ataxie	Frecvente
	Pareză	Rare
	Edem cerebral	Frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Conjunctivită	Foarte frecvente
	Creștere a secreției lacrimale	Foarte frecvente
	Xeroftalmie	Frecvente
	Edem papilar	Frecvență necunoscută
	Hemoragie retiniană	Frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Surditate	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	¹ Hipotensiune arterială	Foarte frecvente
	¹ Hipertensiune arterială	Foarte frecvente
	¹ Bătăi neregulate ale inimii	Foarte frecvente
	¹ Palpitații	Foarte frecvente
	¹ Flutter cardiac	Foarte frecvente
	Scădere a fracției de ejeție*	Foarte frecvente
	⁺ Insuficiență cardiacă (congestivă)	Frecvente
	⁺¹ Tahiaritmie supraventriculară	Frecvente
	Cardiomiopatie	Frecvente
	Exudat pericardic	Mai puțin frecvente
	Șoc cardiogen	Frecvență necunoscută
	Pericardită	Frecvență necunoscută
	Bradycardie	Frecvență necunoscută
Zgomot de galop prezent	Frecvență necunoscută	
Tulburări vasculare	Bufeuri	Foarte frecvente
	⁺¹ Hipotensiune arterială	Frecvente
	Vasodilatație	Frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	⁺¹ Wheezing	Foarte frecvente
	⁺ Dispnee	Foarte frecvente
	Tuse	Foarte frecvente
	Epistaxis	Foarte frecvente
	Rinoree	Foarte frecvente
	⁺ Pneumonie	Frecvente
	Astm bronșic	Frecvente
	Tulburări pulmonare	Frecvente
	⁺ Revărsat pleural	Frecvente
	Pneumonită	Rare
	⁺ Fibroză pulmonară	Frecvență necunoscută
	⁺ Detresă respiratorie	Frecvență necunoscută
	⁺ Insuficiență respiratorie	Frecvență necunoscută
	⁺ Infiltrate pulmonare	Frecvență necunoscută
	⁺ Edem pulmonar acut	Frecvență necunoscută
	⁺ Sindrom de detresă respiratorie acută	Frecvență necunoscută
	⁺ Bronhospasm	Frecvență necunoscută
	⁺ Hipoxie	Frecvență necunoscută
	⁺ Scădere a saturației în oxigen	Frecvență necunoscută
	Edem laringian	Frecvență necunoscută
Ortopnee	Frecvență necunoscută	
Edem pulmonar	Frecvență necunoscută	
Boală pulmonară interstițială	Frecvență necunoscută	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente
	Vărsături	Foarte frecvente
	Greață	Foarte frecvente
	¹ Edem al buzelor	Foarte frecvente
	Durere abdominală	Foarte frecvente
	Dispepsie	Foarte frecvente
	Constipație	Foarte frecvente
	Stomatită	Foarte frecvente
	Pancreatită	Frecvente
	Hemoroizi	Frecvente
	Xerostomie	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Afectare hepatocelulară	Frecvente
	Hepatită	Frecvente
	Sensibilitate hepatică	Frecvente
	Icter	Rare
	Insuficiență hepatică	Frecvență necunoscută

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem	Foarte frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie	Foarte frecvente
	¹ Edem facial	Foarte frecvente
	Alopecie	Foarte frecvente
	Modificări ale unghiilor	Foarte frecvente
	Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară	Foarte frecvente
	Acnee	Frecvente
	Xerodermie	Frecvente
	Echimoze	Frecvente
	Hiperhidroză	Frecvente
	Erupție cutanată maculopapulară tranzitorie	Frecvente
	Prurit	Frecvente
	Onicoclazie	Frecvente
	Dermatită	Frecvente
	Urticarie	Mai puțin frecvente
Angioedem	Frecvență necunoscută	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Foarte frecvente
	¹ Contractură musculară	Foarte frecvente
	Mialgie	Foarte frecvente
	Artrită	Frecvente
	Dorsalgie	Frecvente
	Durere osoasă	Frecvente
	Spasme musculare	Frecvente
	Durere cervicală	Frecvente
Durere la nivelul extremităților	Frecvente	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Tulburări renale	Frecvente
	Glomerulonefrită membranoasă	Frecvență necunoscută
	Glomerulonefropatie	Frecvență necunoscută
	Insuficiență renală	Frecvență necunoscută
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală	Oligohidramnios	Frecvență necunoscută
	Hipoplazie renală	Frecvență necunoscută
	Hipoplazie pulmonară	Frecvență necunoscută
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Inflamație a sânilor/mastită	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Foarte frecvente
	Durere toracică	Foarte frecvente
	Frisoane	Foarte frecvente
	Fatigabilitate	Foarte frecvente
	Simptome asemănătoare gripei	Foarte frecvente
	Reacții asociate perfuziei	Foarte frecvente
	Durere	Foarte frecvente
	Pirexie	Foarte frecvente
	Inflamație a mucoaselor	Foarte frecvente
	Edem periferic	Foarte frecvente
	Stare generală de rău	Frecvente
	Edem	Frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Contuzii	Frecvente

+ Denotă reacțiile adverse care au fost raportate în asociere cu o evoluție letală.

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

* Observate în terapia asociată după antraciline și în asociere cu taxani.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Disfuncție cardiacă

Insuficiența cardiacă congestivă (clasa II-IV NYHA) este o reacție adversă frecventă care a fost observată la administrarea de Herceptin. Aceasta a fost asociată cu deces (vezi pct. 4.4). La pacienții cărora li s-a administrat Herceptin au fost observate semne și simptome ale disfuncției cardiace precum dispnee, ortopnee, tuse crescândă, edem pulmonar, galop Z3 sau fracție de ejeție ventriculară scăzută (vezi pct. 4.4).

În 3 studii clinice pivot în care s-a administrat tratamentul adjuvant cu Herceptin în asociere cu chimioterapie, incidența disfuncției cardiace de grad 3/4 (în special insuficiență cardiacă congestivă simptomatică) a fost similară cu cea observată la pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie ca monoterapie (nu li s-a administrat Herceptin) și la pacienții cărora li s-a administrat Herceptin secvențial după un taxan (0,3%-0,4%). Cea mai mare incidență a fost la pacienții la care Herceptin a fost administrat concomitent cu un taxan (2,0%). În tratamentul neoadjuvant, experiența privind administrarea concomitentă de Herceptin cu scheme terapeutice ce conțin doze reduse de antraciline este limitată (vezi pct. 4.4).

Atunci când Herceptin a fost administrat după finalizarea chimioterapiei adjuvante, insuficiența cardiacă clasa III-IV NYHA a fost observată la 0,6% dintre pacienți în brațul cu durata tratamentului de un an, după o perioadă mediană de urmărire de 12 luni. În studiul BO16348, după o perioadă mediană de urmărire de 8 ani, incidența ICC severe (clasa III și IV NYHA) în brațul de tratament cu Herceptin administrat pe o perioadă de 1 an a fost de 0,8%, iar incidența disfuncției ventriculului stâng simptomatice și asimptomatice ușoare a fost de 4,6%.

Reversibilitatea ICC severe (confirmată de cel puțin două valori consecutive ale FEVS \geq 50% după eveniment) a fost evidentă la 71,4% dintre pacienții tratați cu Herceptin. Reversibilitatea disfuncției ventriculului stâng simptomatice și asimptomatice ușoare a fost observată la 79,5% dintre pacienți. Aproximativ 17% dintre evenimentele legate de funcția cardiacă au apărut după terminarea tratamentului cu Herceptin.

În studiile clinice pivot în care Herceptin forma intravenoasă a fost administrat pacienților cu CMM, incidența disfuncției cardiace a variat între 9% și 12% atunci când a fost administrat în asociere cu paclitaxel, comparativ cu 1%-4% atunci când paclitaxel a fost administrat în monoterapie. În cazul monoterapiei, incidența a variat între 6%-9%. Cea mai mare incidență a disfuncției cardiace a fost observată la pacienții cărora li s-a administrat Herceptin concomitent cu antraciline/ciclofosamidă (27%) și a fost semnificativ mai mare decât în cazul monoterapiei cu antraciline/ciclofosamidă (7%-10%). Ulterior, într-un studiu clinic prospectiv care a monitorizat funcția cardiacă, incidența ICC simptomatică a fost de 2,2% la pacienții cărora li s-a administrat Herceptin și docetaxel, comparativ cu 0% la pacienții cărora li s-a administrat docetaxel în monoterapie. Majoritatea pacienților (79%) care au dezvoltat disfuncție cardiacă în timpul acestor studii clinice, au prezentat o îmbunătățire a stării lor după ce li s-a administrat tratament standard pentru ICC.

Reacții la administrarea perfuziei, reacții anafilactoide și hipersensibilitate

În tratamentul metastatic se estimează că aproximativ 40% dintre pacienții tratați cu Herceptin vor prezenta unele forme de reacții legate de perfuzie. Cu toate acestea, majoritatea reacțiilor legate de perfuzie sunt de intensitate ușoară până la moderată (clasificarea NCI-CTC) și tind să apară mai

de vreme în timpul tratamentului, adică în timpul primei, celei de-a doua sau a treia perfuzii și mai puțin frecvent la perfuziile următoare. Reacțiile includ frisoane, febră, dispnee, hipotensiune arterială, wheezing, bronhospasm, tahicardie, scădere a saturației în oxigen, detresă respiratorie, erupție cutanată tranzitorie, greață, vărsături și cefalee (vezi pct. 4.4). Frecvența reacțiilor la administrarea perfuziei de toate gradele a variat între studii în funcție de indicație, de metodologia de colectare a datelor și de administrarea trastuzumab fie concomitent cu chimioterapie, fie ca monoterapie.

În timpul administrării primei sau celei de-a doua perfuzii cu Herceptin au apărut reacții anafilactice severe care au necesitat o intervenție suplimentară imediată și au fost asociate cu deces (vezi pct. 4.4).

Reacțiile anafilactice au fost observate în cazuri izolate.

Hematotoxicitate

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

Evenimente pulmonare

Reacțiile adverse pulmonare severe au apărut în asocieră cu utilizarea de Herceptin și au fost asociate cu deces. Acestea includ, dar nu sunt limitate la, infiltrate pulmonare, sindrom de detresă respiratorie acută, pneumonie, pneumonită, revărsat pleural, detresă respiratorie, edem pulmonar acut și insuficiență respiratorie (vezi pct. 4.4).

Detalii privind măsurile de reducere ale riscului, care sunt în concordanță cu Planul de management al riscului sunt prezentate la punctul “Atenționări și precauții speciale pentru utilizare” (pct. 4.4).

Imunogenitate

În cadrul tratamentului neoadjuvant-adjuvant al CMI, 8,1 % (24/296) dintre pacienții tratați cu forma farmaceutică intravenoasă a Herceptin au dezvoltat anticorpi împotriva trastuzumab (indiferent de statusul anticorpilor la momentul inițial). Anticorpii neutralizanți anti-trastuzumab au fost depistați în probe prelevate după momentul inițial, la 2 din 24 pacienți cărora li s-a administrat tratament cu Herceptin pentru administrare intravenoasă.

Relevanța clinică a acestor anticorpi nu este cunoscută. În orice caz, farmacocinetica, eficacitatea (determinată prin Răspunsul Complet patologic [RCp]) și siguranța, determinate conform incidenței reacțiilor adverse legate de administrare (RAA) corespunzătoare Herceptin forma intravenoasă și a Herceptin forma subcutanată, nu au părut să fie afectate de existența acestor anticorpi.

Nu sunt disponibile date privind imunogenitatea Herceptin în cancerul gastric.

Trecerea de la tratamentul cu forma farmaceutică intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a Herceptin și invers

Studiul MO22982 a analizat trecerea de la forma farmaceutică intravenoasă a Herceptin la cea subcutanată a Herceptin, având ca obiectiv principal evaluarea preferinței pacientului fie pentru calea intravenoasă, fie pentru cea subcutanată, în cazul administrării trastuzumab. În acest studiu clinic au fost evaluate 2 cohorte (una la care s-a administrat forma farmaceutică subcutanată în flacon și una la care s-a administrat forma farmaceutică subcutanată în sistem de administrare), utilizând un design încrucișat, cu 2 brațe, cu 488 de pacienți randomizați în una dintre cele două secvențe diferite de tratament cu Herceptin administrat o dată la trei săptămâni (i.v. [Ciclurile 1-4]→ s.c. [Ciclurile 5-8] sau s.c. [Ciclurile 1-4]→ i.v. [Ciclurile 5-8]). Pacienții au fost fie netratați anterior cu Herceptin i.v. (20,3%), fie tratați anterior cu Herceptin i.v. (79,7%). În cazul secvenței i.v.→s.c. (cohortă combinate, cărora li s-a administrat forma farmaceutică s.c. în flacon și în sistem de administrare), incidențele evenimentelor adverse (de toate gradele) au fost de 53,8% în perioada dinaintea trecerii de la o formă farmaceutică la alta (Ciclurile 1-4) și de 56,4% ulterior trecerii (Ciclurile 5-8). În cazul secvenței s.c.→i.v. (cohortă combinate, cărora li s-a administrat forma farmaceutică s.c. în flacon și în sistem de

administrare), incidențele evenimentelor adverse (de toate gradele) au fost de 65,4% în perioada dinaintea trecerii de la o formă farmaceutică la alta și de 48,7% ulterior trecerii.

În perioada anterioară trecerii de la o formă la alta (Ciclurile 1-4), incidențele reacțiilor adverse, ale reacțiilor adverse de gradul 3 și ale întreruperilor de tratament din cauza reacțiilor adverse, au fost scăzute (< 5%), acest lucru fiind similar cu incidențele din perioada ulterioară trecerii (Ciclurile 5-8). Nu s-au raportat reacții adverse de grad 4 sau 5.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată (vezi detalii mai jos).

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

În studiile clinice la om nu există experiență privind utilizarea unei doze mai mari decât cea recomandată. În studiile clinice la om nu s-a administrat Herceptin în monoterapie la o doză unică mai mare de 10 mg/kg. Dozele până la această valoare au fost bine tolerate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC03

Trastuzumab este un anticorp monoclonal IgG₁ umanizat recombinant, anti receptor al factorului de creștere epidermal uman 2 (HER2). Expimarea în exces a HER2 este observată în 20-30% din cazurile de cancer mamare primare. Studiile privind procentele prezenței HER2 pozitiv din cancerul gastric (CG) utilizând o metodă imunohistochimică (IHC) și hibridizarea florescentă *in situ* (FISH) sau hibridizarea cromogenică *in situ* (CISH), au demonstrat că există o variație largă a prezenței HER2 pozitiv, cuprinsă între 6,8% și 34,0% pentru IHC și între 7,1% și 42,6% pentru FISH. Studiile indică faptul că pacienții cu cancer mamar ale căror tumori prezintă exprimare în exces a HER2, au o durată mai mică de supraviețuire fără semne de boală decât cei ale căror tumori nu prezintă HER2 în exces. Porțiunea extracelulară a receptorului (ECD, p105) poate fi eliberată în circuitul sanguin și măsurată în probe sanguine.

Mecanism de acțiune

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

Detectarea exprimării în exces a HER2 sau a amplificării genei HER2

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

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

Pentru asigurarea acurateții și a reproductibilității rezultatelor, testele trebuie efectuate în laboratoare specializate care pot asigura validarea metodelor de testare.

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

Tabelul 2 Sistemul de cuantificare recomandat pentru evaluarea gradului de colorație IHC în cancerul mamar

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

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

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

Pentru instrucțiuni complete asupra performanțelor testelor și interpretare, vă rugăm să verificați instrucțiunile testelor validate de tip FISH sau CISH. De asemenea, se aplică recomandările oficiale pentru testarea HER2.

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

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

Pentru detectarea exprimării în exces sau a amplificării genei HER2 trebuie utilizate numai metode precise și validate. IHC este recomandată ca primă modalitate de testare și în cazurile în care status-ul amplificării genei HER2 este, de asemenea, necesar, trebuie aplicată hibridizarea *in situ* prin amplificarea semnalului cu argint (SISH) sau o tehnică FISH. Cu toate acestea, tehnologia SISH este recomandată pentru a permite evaluarea în paralel a histologiei și morfologiei tumorii. Pentru a asigura

validarea procedurilor de testare și generarea de rezultate precise și reproductibile, testarea HER2 trebuie realizată într-un laborator prevăzut cu personal instruit. Instrucțiunile complete privind performanța metodei și interpretarea rezultatelor trebuie luate din informațiile din prospectul medicamentului furnizate de metodele de testare a HER2 utilizate.

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

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

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

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

Tabelul 3 Sistemul de cuantificare recomandat pentru evaluarea gradului de colorație IHC în cancerul gastric

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

Cancer mamar metastazat

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

Herceptin a fost administrat, de asemenea, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel, la pacienții care nu au utilizat anterior chimioterapie pentru boala lor metastatică. Pacienții care au utilizat anterior chimioterapie adjuvantă care conținea antracicline, au fost tratați cu paclitaxel (175 mg/m² în perfuzie cu durată de 3 ore) asociat sau nu cu Herceptin. Într-un studiu clinic pivot cu docetaxel (100 mg/m² administrat în perfuzie cu durată de o oră), administrat în asociere sau nu cu Herceptin, 60% dintre pacienți au utilizat anterior chimioterapie adjuvantă care conține antracicline. Pacienții au fost tratați cu Herceptin până la progresia bolii.

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

Metoda de evaluare a exprimării în exces a HER2, utilizată pentru a stabili eligibilitatea pacienților în studiile clinice pivot pentru tratamentul cu Herceptin în monoterapie și Herceptin plus paclitaxel, s-a bazat pe tehnici de colorare imunohistochemică pentru HER2 pe eșantioane fixate din tumori mamare, utilizând anticorpi monoclonali murinici CB11 și 4D5. Aceste țesuturi tumorale au fost fixate cu formol sau fixator Bouin. Evaluarea acestei investigații s-a realizat într-un laborator central utilizând o scală de la 0 la 3+. Pacienții clasificați ca nivel de colorație 2+ sau 3+ au fost incluși în studiu, iar cei cu 0 sau 1+ au fost excluși. Mai mult de 70% dintre pacienții incluși au prezentat HER2 de grad 3+. Datele obținute sugerează că efectele benefice au fost mai mari la pacienții cu grad mai mare de exprimare în exces a HER2 (3+).

Metoda principală de testare utilizată pentru a determina pozitivitatea HER2 în testul pivot cu docetaxel, cu sau fără Herceptin, a fost imunohistochimia. Un număr mic de pacienți au fost testați utilizând hibridizarea fluorescentă *in situ* (FISH). În acest studiu clinic, 87% dintre pacienții incluși erau IHC3+ iar 95% dintre pacienții incluși erau IHC3+ și/sau FISH-pozitiv.

Schema terapeutică săptămânală în cancer mamar metastazat

Rezultatele privind eficacitatea din studiile cu utilizarea în monoterapie și în terapie asociată sunt prezentate în Tabelul 4:

Tabelul 4 Rezultatele privind eficacitatea din studiile cu utilizare în monoterapie și în terapie asociată

Parametru	Monoterapie	Terapie asociată			
	Herceptin ¹	Herceptin plus paclitaxel ²	Paclitaxel ²	Herceptin plus docetaxel ³	Docetaxel ³
	N=172	N=68	N=77	N=92	N=94
Rata de răspuns (ÎI 95%)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata mediană a răspunsului (luni) (ÎI 95%)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)
Durata mediană a TTP (luni) (ÎI 95%)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Durata mediană a supraviețuirii (luni) (ÎI 95%)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

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

1. Studiul H0649g: subpopulația de pacienți IHC3+
2. Studiul H0648g: subpopulația de pacienți IHC3+
3. Studiul M77001: Set de analiză complet (intenție de tratament), rezultate la 24 luni

Tratament asociat cu Herceptin și anastrozol

Herceptin în asociere cu anastrozol a fost studiat ca tratament de primă linie la pacientele în perioada postmenopauză, cu CMM cu receptori HER2 exprimați în exces, cu status-ul receptorilor hormonal (adică receptori de estrogen (ER) și/sau receptori de progesteron (PR)) pozitiv. Supraviețuirea fără progresie a bolii a fost de două ori mai mare în brațul Herceptin plus anastrozol comparativ cu brațul cu anastrozol (4,8 luni comparativ cu 2,4 luni). Alți parametri pentru care s-au observat îmbunătățiri în cazul tratamentului asociat, sunt: răspunsul general (16,5% comparativ cu 6,7%); rata beneficiului clinic (42,7% comparativ cu 27,9%); timpul până la progresie (4,8 luni comparativ cu 2,4 luni). Nu s-a înregistrat nicio diferență între cele două brațe de tratament, privind timpul până la răspuns și durata răspunsului. Valoarea mediană a supraviețuirii generale a fost extinsă cu 4,6 luni pentru pacienții din brațul cu tratament asociat. Diferența nu a fost semnificativă statistic și, cu toate acestea, mai mult de jumătate dintre pacientele din brațul cu anastrozol în monoterapie, după progresia bolii, au fost transferate în brațul cu schema terapeutică cu Herceptin.

Schema terapeutică la trei săptămâni în cancer mamar metastazat

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

Tabelul 5 Rezultatele privind eficacitatea din studiile non-comparative cu utilizare în monoterapie și în terapie asociată

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

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

1. Studiul clinic WO16229: doza de încărcare de 8 mg/kg, urmată de 6 mg/kg schemă terapeutică la 3 săptămâni
2. Studiul clinic MO16982: doza de încărcare de 6 mg/kg pe săptămână timp de trei săptămâni; urmată de 6 mg/kg schemă terapeutică la 3 săptămâni
3. Studiul clinic BO15935
4. Studiul clinic MO16419

Localizări ale progresiei bolii

Frecvența progresiei la nivel hepatic a fost semnificativ redusă la pacienții tratați cu asocierea de Herceptin cu paclitaxel, comparativ cu administrarea de paclitaxel în monoterapie (21,8% comparativ cu 45,7%; p=0,004). Mai mulți pacienți tratați cu Herceptin și paclitaxel au prezentat progresia bolii la nivelul sistemului nervos central, comparativ cu cei tratați numai cu paclitaxel (12,6% comparativ cu 6,5%; p=0,377).

Cancer mamar incipient (tratament adjuvant)

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

Ca tratament adjuvant, Herceptin a fost investigat în 4 studii clinice ample, randomizate, multicentrice:

- Studiul clinic BO16348 a fost realizat cu scopul de a compara tratamentul cu Herceptin administrat o dată la interval de trei săptămâni, cu durata de unu și doi ani, cu brațul observațional, la pacienții cu CMI HER2 pozitiv, după intervenție chirurgicală, chimioterapie standard și radioterapie (dacă a fost cazul). Suplimentar, a fost comparat tratamentul cu Herceptin cu durata de doi ani, cu tratamentul cu Herceptin cu durata de un an. Pacienților desemnați pentru tratamentul cu Herceptin li s-a administrat o doză inițială de încărcare de 8 mg/kg, urmată de doze de 6 mg/kg administrate o dată la interval de trei săptămâni, pe o perioadă de unul sau doi ani.
- Studiile clinice NSABP B-31 și NCCTG N9831 care cuprind analiza comună au fost efectuate pentru a investiga utilitatea clinică a asocierii tratamentului cu Herceptin cu paclitaxel după chimioterapia cu AC; în plus studiul clinic NCCTG N9831 a investigat, de asemenea, adăugarea secvențială de Herceptin la chimioterapia AC→P la pacienții cu CMI HER2 pozitiv, după intervenție chirurgicală.
- Studiul clinic BCIRG 006 a fost efectuat pentru a investiga asocierea tratamentului cu Herceptin cu docetaxel fie după chimioterapia cu AC sau în combinație cu docetaxel și carboplatină la pacienții cu CMI HER2 pozitiv, după intervenție chirurgicală.

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

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

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

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

Tabelul 6 Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic BO16348

Parametru	Perioadă mediană de urmărire de 12 luni*		Perioadă mediană de urmărire de 8 ani**	
	Braț observațional N=1693	Herceptin 1 an N=1693	Braț observațional N=1697***	Herceptin 1 an N=1702***
Supraviețuirea fără semne de boală - Nr. pacienți cu evenimente - Nr. pacienți fără evenimente Valoarea p comparativ cu brațul observațional Riscul relativ comparativ cu brațul observațional	219 (12,9%) 1474 (87,1%)	127 (7,5%) 1566 (92,5%)	570 (33,6%) 1127 (66,4%)	471 (27,7%) 1231 (72,3%)
	< 0,0001		< 0,0001	
	0,54		0,76	
Supraviețuirea fără recurență - Nr. pacienți cu evenimente - Nr. pacienți fără evenimente Valoarea p comparativ cu brațul observațional Riscul relativ comparativ cu brațul observațional	208 (12,3%) 1485 (87,7%)	113 (6,7%) 1580 (93,3%)	506 (29,8%) 1191 (70,2%)	399 (23,4%) 1303 (76,6%)
	< 0,0001		< 0,0001	
	0,51		0,73	
Supraviețuirea fără semne de boală la distanță - Nr. pacienți cu evenimente - Nr. pacienți fără evenimente Valoarea p comparativ cu brațul observațional Riscul relativ comparativ cu brațul observațional	184 (10,9%) 1508 (89,1%)	99 (5,8%) 1594 (94,6%)	488 (28,8%) 1209 (71,2%)	399 (23,4%) 1303 (76,6%)
	< 0,0001		< 0,0001	
	0,50		0,76	
Supraviețuirea globală (decesul) - Nr. pacienți cu evenimente - Nr. pacienți fără evenimente Valoarea-p comparativ cu brațul observațional Riscul relativ comparativ cu brațul observațional	40 (2,4%) 1653 (97,6%)	31 (1,8%) 1662 (98,2%)	350 (20,6%) 1347 (79,4%)	278 (16,3%) 1424 (83,7%)
	0,24		0,0005	
	0,75		0,76	

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

**Analiza finală (inclusiv trecerea a 52% dintre pacienții din brațul observațional în brațul cu Herceptin)

***Există o discrepanță în mărimea totală a lotului din cauza unui număr mic de pacienți care au fost randomizați după de închidere a bazei de date, în cazul analizei perioadei mediane de urmărire de 12 luni

Rezultatele privind eficacitatea din analiza intermediară a eficacității au depășit limita statistică prestabilită a protocolului în cazul tratamentului cu Herceptin cu durata de 1 an, comparativ cu brațul observațional. După o perioadă mediană de urmărire de 12 luni, riscul relativ (RR) pentru supraviețuirea fără semne de boală (SFSB) a fost de 0,54 (Î 95% 0,44, 0,67), ceea ce înseamnă un beneficiu absolut pentru rata supraviețuirii fără semne de boală la 2 ani, de 7,6% (85,8% comparativ cu 78,2%) în favoarea brațului cu Herceptin.

O analiză finală efectuată după o perioadă mediană de urmărire de 8 ani, a arătat că tratamentul cu Herceptin cu durată de 1 an este asociat cu o reducere de 24% a riscului, comparativ cu brațul observațional (RR=0,76, ÎI 95% 0,67, 0,86). Aceasta reprezintă un beneficiu absolut pentru rata supraviețuirii fără semne de boală la 8 ani, de 6,4% (85,8% comparativ cu 78,2%) în favoarea tratamentului cu Herceptin cu durată de 1 an.

În această analiză finală, prelungirea tratamentului cu Herceptin la 2 ani nu a arătat beneficii suplimentare în comparație cu tratamentul cu durată de 1 an [RR al SFSB la populația cu intenție de tratament (ITT) la 2 ani comparativ cu 1 an=0,99 (ÎI 95%: 0,87, 1,13), valoarea p=0,90 iar RR pentru SG=0,98 (0,83, 1,15); valoarea p=0,78]. Incidența disfuncției cardiace asimptomatice a fost mai mare în brațul de tratament cu durată de 2 ani (8,1% comparativ cu 4,6% în brațul de tratament cu durată de 1 an). Mai mulți pacienți au prezentat cel puțin o reacție adversă de grad 3 sau 4 în cazul tratamentului cu durată de 2 ani (20,4%) comparativ cu brațul de tratament cu durată de 1 an (16,3%).

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

Doxorubicina și ciclofosfamida au fost administrate concomitent după cum urmează:

- doxorubicină administrată intravenos în *bolus*, 60 mg/m², la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri terapeutice.
- ciclofosfamidă administrată intravenos, 600 mg/m² în decurs de 30 minute, la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri terapeutice.

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

- paclitaxel administrat intravenos - 80 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la interval de o săptămână, timp de 12 săptămâni
- sau
- paclitaxel administrat intravenos - 175 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri terapeutice (în ziua 1 a fiecărui ciclu terapeutic)

Rezultatele privind eficacitatea din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 și NCCTG 9831 la momentul analizei definitive a SFSB*, sunt prezentate în Tabelul 7. Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 1,8 ani pentru pacienții din brațul AC→P și de 2,0 ani pentru pacienții din brațul AC→PH.

Tabelul 7 Sumarul rezultatelor privind eficacitatea din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 și NCCTG 9831 la momentul analizei definitive a SFSB*

Parametru	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Riscul relativ comparativ cu AC→P (ÎÎ 95%) Valoarea p
Supraviețuirea fără semne de boală Nr. pacienți cu evenimente (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p <0,0001
Recurența la distanță Nr. pacienți cu evenimente	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p <0,0001
Deces (eveniment SG): Nr. pacienți cu evenimente (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p=0,014**

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

* La o durată mediană a perioadei de urmărire de 1,8 ani pentru pacienții din brațul AC→P și de 2,0 ani pentru pacienții din brațul AC→PH

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

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

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

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

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

Tabelul 8 Analiza finală a supraviețuirii generale din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 și NCCTG N9831

Parametru	AC→P (n=2032)	AC→PH (n=2031)	Valoarea p comparativ cu AC→P	Riscul relativ comparativ cu AC→P (ÎÎ 95%)
Deces (eveniment SG): Nr. pacienți cu evenimente (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

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

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

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

Docetaxel a fost administrat după cum urmează:

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

sau

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

care a fost urmat apoi de:

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

Herceptin a fost administrat săptămânal cu chimioterapie și ulterior la 3 săptămâni un total de 52 de săptămâni.

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

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

Parametru	AC→D (N=1073)	AC→DH (N=1074)	Riscul relativ comparativ cu AC→D (Î 95%) Valoarea p
Supraviețuirea fără semne de boală Nr. pacienți cu evenimente	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001
Recurența la distanță Nr. pacienți cu evenimente	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p<0,0001
Supraviețuirea generală (deces): Nr.pacienți cu evenimente	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p=0.0024

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

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

Parametru	AC→D (N=1073)	DCarbH (N=1074)	Riscul relativ comparativ cu AC→D (Î 95%)
Supraviețuirea fără semne de boală Nr. pacienți cu evenimente	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Recurența la distanță Nr. pacienți cu evenimente	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p=0,0008
Deces (eveniment OS): Nr. pacienți cu evenimente	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p=0,0182

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

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

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

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

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

	AC→PH (comparativ cu AC→P) (NSABP B-31 și NCCTG N9831)*	AC→DH (comparativ cu AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (comparativ cu AC→D) (BCIRG 006)
Analiza de eficacitate primară SFSB Riscul relativ (Î 95%) Valoarea p	0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Analiza de eficacitate a perioadei de urmărire pe termen lung** SFSB Riscul relativ (Î 95%) Valoarea p	0,61 (0,54, 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p<0,0011
Analiza exploratorie post-hoc cu SFSB și evenimente cardiace simptomatice Perioada de urmărire pe termen lung** Riscul relativ (Î 95%)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

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

* La momentul analizei definitive a SFSB. Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 1,8 ani pentru pacienții din brațul AC→P și de 2,0 ani pentru pacienții din brațul AC→PH

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

Cancer mamar incipient (tratament neoadjuvant-adjutant)

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

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

În studiul clinic MO16432, Herceptin (8 mg/kg doză de încărcare, urmată de 6 mg/kg doză de întreținere la interval de 3 săptămâni) a fost administrat concomitent cu 10 cicluri terapeutice de chimioterapie neoadjuvantă

după cum urmează:

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

care a fost urmată de

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

care a fost urmat de

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

care au fost urmate după intervenția chirurgicală de

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

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

Tabelul 12 Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic MO16432

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

* definit ca absența oricărei forme de cancer invaziv atât la nivelul sânelor cât și a ganglionilor axilari

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

Cancer gastric metastazat

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

Chimioterapia a fost administrată după cum urmează:

- capecitabină - 1000 mg/m² administrată oral de două ori pe zi, timp de 14 zile, la interval de 3 săptămâni pentru 6 cicluri (seara în ziua 1 până dimineața în ziua 15 a fiecărui ciclu terapeutic)

sau

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

Fiecare dintre aceste tratamente a fost administrat cu:

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

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

Tabelul 13 Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic BO18225

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

FP+H: Fluoropirimidină/cisplatină + Herceptin

FP: Fluoropirimidină/cisplatină

a Risc relativ estimat

Pacienții care au fost recrutați în studiul clinic nu au fost anterior tratați pentru adenocarcinom gastric HER2 pozitiv, inoperabil, avansat local sau recurent și/sau metastazat sau a joncțiunii gastroesofagiene, neinfluențat de tratamentul curativ. Obiectivul primar a fost supraviețuirea generală care a fost definită ca durata de timp de la data randomizării până la data decesului din orice cauză. La momentul analizei un total de 349 pacienți randomizați au decedat: 182 pacienți (62,8%) din brațul de control și 167 pacienți (56,8%) din brațul de tratament. Majoritatea cazurilor de deces au fost cauzate de evenimentele legate de afecțiunile asociate cancerului.

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

Într-o analiză exploratorie de subgrup efectuată în studiul clinic TOGA (BO18255), nu a existat un beneficiu aparent privind supraviețuirea generală la administrarea suplimentară de Herceptin la pacienții cu ECOG PS 2 la momentul inițial [RR 0,96 (0,51-1,79 ÎÎ 95%)], la cei cu boală nequantificabilă [RR 1,78 (0,87-3,66 ÎÎ 95%)] și la cei cu boală avansată local [RR 1,20 (0,29-4,97 ÎÎ 95%)].

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Herceptin la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul mamar și cancerul gastric (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic al trastuzumab a fost evaluat prin intermediul unui model de farmacocinetică populațională care a utilizat date cumulate provenite de la 1582 de pacienți, inclusiv pacienți cu CMM cu status HER2 pozitiv, CMI, CGA sau alte tipuri de tumori și voluntari sănătoși, înrolați în 18 studii de fază I, II și III, tratați cu Herceptin i.v.. Un model bicompartimental cu eliminare paralelă lineară și non-lineară din compartimentul central a descris profilul concentrației plasmatice a trastuzumab în funcție de timp. Din cauza eliminării non-lineare, clearance-ul total a crescut o dată cu scăderea concentrației. Prin urmare, nu poate fi dedusă o valoare constantă a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a trastuzumab. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare scade o dată cu scăderea concentrațiilor, în cadrul unui anumit interval de doze (vezi Tabelul 16). Pacienții cu CMM și CMI au avut valori similare ale parametrilor farmacocinetici (de exemplu clearance-ul (Cl), volumul în compartimentul central (V_c)) și ale expunerilor la starea de echilibru prezise pe criterii populaționale (C_{min} , C_{max} și ASC). Clearance-ul linear a fost de 0,136 l/zi în cazul CMM, de 0,112 l/zi în cazul CMI și de 0,176 l/zi pentru CGA. Valorile parametrilor de eliminare non-lineară au fost de 8,81 mg/zi pentru rata maximă de eliminare (V_{max}) și de 8,92 $\mu\text{g/ml}$ pentru constanta Michaelis-Menten (K_m) la pacienții cu CMM, CMI și CGA. Volumul în compartimentul central a fost de 2,62 l la pacienții cu CMM și CMI și de 3,63 l la pacienții cu CGA. În modelul final de farmacocinetică populațională, s-a identificat faptul că, în afară de tipul tumorii primare, greutatea corporală și valorile serice ale aspartat aminotransferazei și albuminei sunt covariabile semnificative statistic care influențează expunerea la trastuzumab. Cu toate acestea, amploarea efectului acestor covariabile asupra expunerii la trastuzumab sugerează că este puțin probabil ca acestea să aibă un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra concentrațiilor de trastuzumab.

Valorile parametrilor de expunere prezise conform farmacocineticii populaționale (mediana se află între percentilele 5 - 95) și valorile parametrilor farmacocinetici corespunzătoare concentrațiilor semnificative din punct de vedere clinic (C_{max} și C_{min}) la pacienți cu CMM, CMI și CGA tratați cu schemele de tratament aprobate, cu administrare săptămânală și la fiecare trei săptămâni, sunt prezentate mai jos, în tabelul 14 (Ciclul 1), tabelul 15 (starea de echilibru) și tabelul 16 (parametrii farmacocinetici).

Tabelul 14 Valorile parametrilor de expunere prezise conform farmacocineticii populaționale pentru ciclul 1 de tratament (mediana se află între percentilele 5 - 95) pentru administrarea Herceptin i.v. la pacienți cu CMM, CMI și CGA

Schema de tratament	Tipul tumorii primare	N	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	ASC _{0-21 zile} ($\mu\text{g.zi/ml}$)
8 mg/kg + 6 mg/kg la fiecare 3 săptămâni	CMM	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	CMI	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	CGA	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1109 (588 – 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg săptămânal	CMM	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 – 1584)
	CMI	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Tabelul 15 Valorile parametrilor de expunere prezise conform farmacocineticii populaționale la starea de echilibru (mediana se află între percentilele 5 - 95) pentru administrarea Herceptin i.v. la pacienți cu CMM, CMI și CGA

Schema de administrare	Tipul tumorii primare	N	$C_{\min,ss}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{\max,ss}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$ASC_{ss, 0-21}$ zile ($\mu\text{g}\cdot\text{zi/ml}$)	Timpul până la starea de echilibru*** (săptămâna)
8 mg/kg + 6 mg/kg la 3 fiecare săptămâni	CMM	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	CMI	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 -2771)	15
	CGA	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 -251)	1338 (557 - 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg săptămânal	CMM	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	CMI	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 -2734)	14

* $C_{\min,ss} - C_{\min}$ la starea de echilibru

** $C_{\max,ss} = C_{\max}$ la starea de echilibru

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

Tabelul 16 Valorile parametrilor de expunere prezise conform farmacocineticii populaționale la starea de echilibru pentru schemele de tratament cu Herceptin i.v. la pacienți cu CMM, CMI și CGA

Schemă de administrare	Tipul tumorii primare	N	Limitele CI total între $C_{\max,ss}$ și $C_{\min,ss}$ (l/zi)	Limitele $t_{1/2}$ între $C_{\max,ss}$ și $C_{\min,ss}$ (zi)
8 mg/kg + 6 mg/kg la fiecare trei săptămâni	CMM	805	0,183 - 0,302	15,1 - 23,3
	CMI	390	0,158 - 0,253	17,5 - 26,6
	CGA	274	0,189 - 0,337	12,6 - 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg săptămânal	CMM	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	CMI	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

Perioada de eliminare a trastuzumab

Perioada de eliminare a trastuzumab a fost evaluată după administrarea intravenoasă săptămânală sau la fiecare trei săptămâni, folosind modelul de farmacocinetică populațională. Rezultatele acestor simulări indică faptul că cel puțin 95% dintre pacienți vor atinge concentrații $< 1 \mu\text{g/ml}$ (aproximativ 3% din valorile $C_{\min,ss}$ prezise conform criteriilor populaționale, sau eliminare în proporție de 97%) la 7 luni.

Antigen liber circulant

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

Nu există date privind valoarea domeniului extracelular circulant al receptorului HER2 (antigen liber) din plasma pacienților cu cancer gastric.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Nu s-au realizat studii pe termen lung la animale pentru stabilirea potențialului carcinogen al Herceptin sau pentru determinarea efectelor sale asupra fertilității masculine.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorhidrat de L-histidină
L-histidină
 α , α - trehaloză dihidrat
Polisorbat 20

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu se amestecă sau diluează cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

A nu se dilua cu soluții de glucoză, deoarece acestea pot produce agregarea proteinelor.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

După reconstituirea cu apă sterilă pentru preparate injectabile, soluția obținută este stabilă fizic și chimic timp de 48 de ore la 2°C -8°C. Orice soluție reconstituită rămasă, trebuie înlăturată.

Soluțiile de Herceptin pentru administrare perfuzabilă intravenoasă sunt stabile fizic și chimic timp de 24 ore la temperaturi care nu depășesc 30°C, în pungi din clorură de polivinil, polietilenă sau polipropilenă, care conțin soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită de Herceptin și soluția perfuzabilă de Herceptin trebuie utilizate imediat. Medicamentul nu este destinat depozitării după reconstituire și diluare, decât dacă aceasta se realizează în condiții aseptice controlate și validate. Dacă soluțiile nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de folosire revine utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după deschidere, vezi pct. 6.3 și 6.6.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Herceptin flacon

Flacon cu capacitatea de 15 ml din sticlă transparentă de tip I cu dop din cauciuc butilic laminat cu film de fluoro-rezină conținând 150 mg de trastuzumab.

Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Trebuie utilizată o tehnică de asepsie adecvată. Fiecare flacon de Herceptin se reconstituie cu 7,2 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile (cutia nu conține și fiola cu solvent). Trebuie evitată utilizarea altor solvenți de reconstituire. Se obțin 7,4 ml soluție pentru o doză de unică utilizare, care conține trastuzumab aproximativ 21 mg/ml, la un pH de aproximativ 6,0. O depășire de volum de 4% asigură extragerea din fiecare flacon a dozei de 150 mg de Herceptin precizată pe etichetă.

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

A nu se congela soluția reconstituită.

Instrucțiuni pentru reconstituire

- 1) Cu ajutorul unei seringi sterile se injectează lent 7,2 ml apă sterilă pentru preparate injectabile în flaconul care conține Herceptin sub formă de liofilizat, direcționând jetul către masa de liofilizat.
- 2) Rotiți ușor flaconul pentru a favoriza reconstituirea soluției. **NU AGITAȚI!**

Ușoara spumare în timpul reconstituirii nu este neobișnuită. Flaconul trebuie lăsat nemișcat timp de aproximativ 5 minute. Herceptin reconstituit constă dintr-o soluție transparentă, incoloră până la galben pal, care trebuie să fie complet lipsită de particule vizibile.

Determinarea volumului de soluție necesar se face:

- în funcție de doza de încărcare de 4 mg trastuzumab /kg sau de doza săptămânală de 2 mg trastuzumab /kg:

Volum (ml) = Greutatea corporală (kg) x doza (4 mg/kg pentru încărcare sau 2 mg/kg pentru întreținere)

21 (mg/ml, concentrația soluției reconstituite)

- în funcție de doza de încărcare de 8 mg trastuzumab/kg sau de dozele următoare de 6 mg trastuzumab/kg o dată la 3 săptămâni

Volum (ml) = Greutatea corporală (kg) x doza (8 mg/kg pentru încărcare sau 6 mg/kg pentru întreținere)

21 (mg/ml, concentrația soluției reconstituite)

Cantitatea necesară de soluție trebuie extrasă din flacon și se adaugă într-o pungă de perfuzie, care conține 250 ml soluție de clorură de sodiu 0,9%. Nu se utilizează soluții care conțin glucoză (vezi pct. 6.2). Punga trebuie întoarsă ușor pentru omogenizarea soluției și pentru a evita spumarea. Perfuzia preparată trebuie administrată imediat. Dacă diluția a fost realizată aseptice, soluția poate fi păstrată timp de 24 de ore (a nu se păstra la temperaturi de peste 30°C).

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

Herceptin este pentru administrare unică, deoarece medicamentul nu conține conservanți antimicrobieni. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Nu s-au observat incompatibilități între Herceptin și pungile din clorură de polivinil, polietilenă sau polipropilenă.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/145/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 august 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 August 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

18 Februarie 2016

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Herceptin 600 mg soluție injectabilă în flacon

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu 5 ml conține trastuzumab 600 mg, un anticorp monoclonal umanizat IgG₁ produs în suspensie de cultură de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și purificat prin cromatografie de afinitate și de schimb ionic, incluzând proceduri de inactivare virală specifică și de eliminare.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer mamar

Cancer mamar metastazat

Herceptin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar metastazat (CMM), HER2 pozitiv:

- ca monoterapie în cazul pacienților tratați anterior cu cel puțin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică. Chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puțin o antraciclina și un taxan, cu excepția cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate. Pacienții cu receptori hormonali prezenți trebuie de asemenea să fi prezentat un eșec la tratamentul hormonal, cu excepția cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat.
- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică și pentru care nu este indicat tratamentul cu antraciclina.
- în asociere cu docetaxel pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică.
- în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru tratamentul pacientelor în perioada postmenopauză, cu CMM cu receptori hormonali prezenți, care nu au fost tratate anterior cu trastuzumab.

Cancer mamar incipient

Herceptin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar incipient (CMI), HER2 pozitiv:

- după intervenție chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) și radioterapie (dacă este cazul) (vezi pct. 5.1).

- după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină și ciclofosamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel.
- în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel și carboplatină.
- în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapia adjuvantă cu Herceptin, pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumori cu diametrul > 2 cm (vezi pct. 4.4 și 5.1).

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

4.2 Doze și mod de administrare

Testarea HER2 este obligatorie înainte de inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 5.1). Tratamentul cu Herceptin trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în administrarea chimioterapiei citotoxice (vezi pct. 4.4) și trebuie administrat numai de către un profesionist din domeniul sănătății.

Este important să verificați etichetele medicamentului pentru a vă asigura că pacientului i se administrează forma farmaceutică corectă (intravenoasă sau subcutanată în doză fixă), așa cum a fost prescris. Herceptin forma subcutanată nu este destinat administrării intravenoase și trebuie administrat numai pe cale subcutanată.

Trecerea de la forma farmaceutică intravenoasă a Herceptin la cea subcutanată și invers, utilizând schema de administrare o dată la trei săptămâni (q3w), a fost investigată în studiul MO22982 (vezi pct. 4.8).

În scopul prevenirii erorilor de medicație, este important să se verifice etichetele flaconului pentru a fi siguri că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Herceptin (trastuzumab) și nu Kadcyła (trastuzumab emtansine).

Doze

Doza recomandată de Herceptin forma subcutanată este de 600 mg, indiferent de greutatea corporală a pacientului. Nu este necesară o doză de încărcare. Această doză trebuie administrată pe cale subcutanată, în decurs de 2-5 minute, la interval de trei săptămâni.

În studiul clinic pivot (BO22227), Herceptin forma subcutanată a fost administrat ca tratament neoadjuvant/adjuvant la pacienții cu cancer mamar incipient. Schema chimioterapică administrată preoperator a constat în docetaxel (75 mg/m²), urmat de FEC (5-FU, epirubicină și ciclofosamidă), administrat în doză standard.

Vezi pct. 5.1 pentru dozele corespunzătoare chimioterapiei combinate.

Durata tratamentului

Pacienții cu CMM trebuie tratați cu Herceptin până la progresia bolii. Pacienții cu CMI trebuie tratați cu Herceptin pe o perioadă de un an sau până la recurența bolii, oricare apare prima; nu se recomandă prelungirea perioadei de tratament după un an la pacienții cu CMI (vezi pct. 5.1).

Reducerea dozei

Nu s-au efectuat reduceri ale dozei de Herceptin pe durata studiilor clinice. Pacienții pot continua tratamentul în timpul perioadelor de mielosupresie reversibilă indusă de chimioterapie, dar în tot acest timp trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea complicațiilor neutropeniei. A se studia Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP-ul) pentru paclitaxel, docetaxel sau inhibitor de aromatază, pentru informații privind reducerea dozelor sau întârzierea administrării.

Dacă procentul fracției de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS) scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată insuficiența cardiacă congestivă simptomatică (ICC), trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile. Toți acești pacienți trebuie îndrumați către un medic cardiolog pentru evaluare și trebuie monitorizați ulterior.

Omiterea dozelor

Dacă pacientul omite administrarea unei doze de Herceptin forma subcutanată, este recomandat ca următoarea doză de 600 mg (doza omisă) să fie administrată cât mai curând posibil. Intervalul dintre administrările consecutive de Herceptin forma subcutanată nu trebuie să fie mai mic de trei săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost efectuate studii specifice de farmacocinetică la pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Într-o analiză populațională a farmacocineticii, vârsta și insuficiența renală nu au afectat cinetica trastuzumab.

Copii și adolescenți

Herceptin nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Doza de 600 mg trebuie administrată numai sub formă de injecție subcutanată, în decurs de 2-5 minute, la fiecare trei săptămâni. Locul de injectare trebuie ales alternativ între coapsa stângă și cea dreaptă. Noile injecții trebuie administrate la cel puțin 2,5 cm distanță față de locul anterior și niciodată în zone în care pielea este înroșită, cu vânătăi, sensibilă sau întărită. În timpul tratamentului cu Herceptin forma subcutanată, alte medicamente cu administrare subcutanată trebuie injectate, de preferință, în locuri diferite. Pacienții trebuie monitorizați timp de șase ore după administrarea primei injecții și timp de două ore după administrarea următoarelor injecții, pentru identificarea de semne sau simptome caracteristice reacțiilor adverse legate de administrarea medicamentului (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Pentru instrucțiuni privind utilizarea și manipularea Herceptin forma subcutanată, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice, hialuronidaze sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Dispnee severă de repaus din cauza complicațiilor afecțiunii maligne avansate sau care necesită oxigenoterapie suplimentară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație a medicamentului administrat trebuie înregistrată clar (sau menționată) în fișa pacientului.

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

În prezent, nu sunt disponibile date din studiile clinice privind repetarea tratamentului la pacienții tratați anterior cu Herceptin ca tratament adjuvant.

Disfuncție cardiacă

Considerații generale

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

Toți pacienții candidați pentru tratamentul cu Herceptin, în special cei expuși anterior la o antraciclină și la ciclofosfamidă, au nevoie de o evaluare cardiacă inițială care să includă anamneza și examinarea fizică, electrocardiogramă (ECG), ecocardiogramă și/sau scintigrafie cardiacă (MUGA) sau imagistică prin rezonanță magnetică. Monitorizarea poate ajuta la identificarea pacienților care dezvoltă disfuncție cardiacă. Evaluările cardiace, așa cum au fost efectuate inițial, trebuie repetate la interval de 3 luni în timpul tratamentului și la interval de 6 luni după încetarea tratamentului, timp de până la 24 luni de la ultima administrare a Herceptin. Înainte de a decide inițierea tratamentului cu Herceptin, trebuie efectuată o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc.

Conform analizei de farmacocinetică populațională a tuturor datelor disponibile, trastuzumab poate rămâne în circulația sangvină timp de până la 7 luni după oprirea tratamentului cu Herceptin (vezi pct. 5.2). Pacienții tratați cu antracicline după oprirea tratamentului cu Herceptin pot prezenta risc crescut de disfuncție cardiacă. Dacă este posibil, medicii trebuie să evite tratamentele bazate pe antracicline o perioadă de până la 7 luni după oprirea terapiei cu Herceptin. Dacă sunt utilizate antraciclinele, funcția cardiacă a pacientului trebuie monitorizată cu atenție.

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

Siguranța continuării sau reluării tratamentului cu Herceptin la pacienții care au prezentat disfuncție cardiacă nu a fost studiată prospectiv. Dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile. Toți acești pacienți trebuie îndrumați către un medic cardiolog pentru evaluare și monitorizați ulterior.

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

Cancer mamar metastazat

Herceptin și antraciclinale nu trebuie administrate concomitent pentru tratamentul CMM.

Pacienții cu CMM care au fost tratați anterior cu antraciclinale prezintă, de asemenea, risc de disfuncție cardiacă în cazul tratamentului cu Herceptin, deși riscul este mai redus decât în cazul utilizării terapiei asociate cu Herceptin și antraciclinale.

Cancer mamar incipient

În cazul pacienților cu CMI, evaluările cardiace, așa cum au fost realizate inițial, trebuie repetate la interval de 3 luni în timpul tratamentului și la interval de 6 luni după întreruperea tratamentului, timp de până la 24 de luni de la ultima administrare a Herceptin. La pacienții la care se administrează chimioterapie conținând antraciclinale, este recomandată monitorizarea ulterioară anuală, o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.

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

Tratament adjuvant

Herceptin și antraciclinale nu trebuie administrate concomitent în tratamentul adjuvant.

La pacienții cu CMI a fost observată o creștere a incidenței evenimentelor cardiace simptomatice și asimptomatice la administrarea de Herceptin (forma farmaceutică intravenoasă) după chimioterapia cu antraciclinale, comparativ cu administrarea unei scheme terapeutice care conține docetaxel și carboplatină fără antraciclinale și a fost mai marcată atunci când Herceptin (forma farmaceutică intravenoasă) a fost administrat concomitent cu taxani decât atunci când a fost administrat după tratamentul cu taxani. Indiferent de schema terapeutică utilizată, majoritatea evenimentelor cardiace simptomatice au apărut în primele 18 luni. În unul dintre cele 3 studii clinice pivot efectuate, în care a fost disponibilă o perioadă mediană de urmărire de 5,5 ani (BCIRG006), a fost observată o creștere continuă a frecvenței cumulate a evenimentelor cardiace simptomatice sau a celor legate de FEVS la pacienții la care s-a administrat Herceptin concomitent cu un taxan, după tratamentul cu antraciclinale, (de până la 2,37%) comparativ cu aproximativ 1% în două brațe comparatoare (antraciclina plus ciclofosamidă urmate de taxan și taxan, carboplatină și Herceptin).

Factorii de risc pentru un eveniment cardiac, identificați în patru studii ample adjuvante, au inclus vârsta înaintată (> 50 ani), valoarea scăzută a FEVS (< 55%) la momentul inițial, înainte sau după inițierea tratamentului cu paclitaxel, scăderea valorii FEVS cu 10-15 puncte și utilizarea anterioară sau concomitentă a medicației antihipertensive. La pacienții cărora li s-a administrat Herceptin după finalizarea unei chimioterapii adjuvante, riscul de disfuncție cardiacă a fost asociat cu o creștere a dozei cumulative de antraciclina administrate înaintea inițierii tratamentului cu Herceptin și a unui indice de masă corporală (IMC) > 25 kg/m².

Tratament neoadjuvant-adjuvant

La pacienții cu CMI eligibili pentru tratamentul neoadjuvant-adjuvant, Herceptin trebuie utilizat concomitent cu antraciclinale doar la pacienții care nu au mai fost tratați anterior cu chimioterapie și în asociere numai cu scheme terapeutice ce conțin doze reduse de antraciclinale, și anume, doze cumulative maxime de doxorubicină 180 mg/m² sau de epirubicină 360 mg/m².

Dacă în cadrul tratamentului neoadjuvant, pacienților li s-a administrat un tratament complet care a constat în administrarea concomitentă a unor doze reduse de antracicline și Herceptin, nu trebuie administrată chimioterapie citotoxică adițională după intervenția chirurgicală. În alte situații, decizia de administrare a unei chimioterapii citotoxice suplimentare se ia pe baza factorilor individuali.

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

În studiul clinic pivot MO16432, Herceptin a fost administrat concomitent cu chimioterapie neoadjuvantă care a conținut trei cicluri de doxorubicină (doză cumulativă de 180 mg/m²). Incidența disfuncției cardiace simptomatice a fost de 1,7% în brațele cu Herceptin.

În studiul clinic pivot BO22227, Herceptin a fost administrat concomitent cu chimioterapie neoadjuvantă care a conținut patru cicluri de epirubicină (doză cumulativă de 300 mg/m²); după o perioadă de urmărire mediană de 40 de luni, incidența insuficienței cardiace congestive a fost de 0,0% în brațul de tratament cu Herceptin pentru administrare intravenoasă și de 0,7% în brațul de tratament cu Herceptin pentru administrare subcutanată. La pacienții cu greutate corporală mai mică (<59 kg, cvartila inferioară a greutății corporale), doza fixă utilizată în brațul de tratament cu Herceptin pentru administrare subcutanată nu a fost asociată cu creșterea riscului de evenimente cardiace sau cu scăderea semnificativă a FEVS.

La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, experiența clinică este limitată.

Reacții adverse legate de administrare

Reacțiile adverse legate de administrare (RAA) apar în cazul Herceptin forma subcutanată. Premedicația poate fi utilizată pentru a reduce riscul apariției de RAA.

Cu toate că RAA grave, incluzând dispnee, hipotensiune arterială, wheezing, bronhospasm, tahicardie, reducere a saturației în oxigen și detresă respiratorie nu au fost raportate în studiile clinice cu Herceptin forma subcutanată, se recomandă precauție deoarece aceste reacții au fost asociate cu administrarea formei farmaceutice intravenoase. În vederea identificării RAA, pacienții trebuie monitorizați timp de șase ore după administrarea primei injecții și timp de două ore după administrarea următoarelor injecțiilor. Aceștia pot fi tratați cu un analgezic/antipiretic precum meperidină sau paracetamol, sau un antihistaminic cum ar fi difenhidramină. Reacțiile grave apărute după administrarea intravenoasă a Herceptin au răspuns cu succes la terapia de susținere cu oxigen, beta-agoniști și corticosteroizi. În cazuri rare, aceste reacții au fost asociate cu o evoluție clinică letală. Pacienții care prezintă dispnee de repaus, determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților, pot prezenta un risc mai mare de RAA asociate cu evoluție clinică letală. Prin urmare, acești pacienți nu trebuie tratați cu Herceptin (vezi pct. 4.3).

Evenimente pulmonare

Se recomandă precauție la utilizarea de Herceptin forma subcutanată deoarece în perioada ulterioară punerii pe piață, au fost raportate evenimente pulmonare severe la utilizarea formei farmaceutice intravenoase (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au fost ocazional letale și pot să apară ca parte a reacțiilor adverse legate de perfuzie sau a reacțiilor cu debut tardiv. În plus, au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială, inclusiv infiltrate pulmonare, sindrom de detresă respiratorie acută, pneumonie, pneumonită, revărsat pleural, tulburări respiratorii, edem pulmonar acut și insuficiență respiratorie. Factorii de risc asociați cu apariția bolii pulmonare interstițiale includ tratament anterior sau concomitent cu alte medicamente antineoplazice cunoscute ca fiind asociate cu aceasta, precum taxani, gemcitabină, vinorelbina și radioterapie. Pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților, pot prezenta un risc mai mare de evenimente pulmonare. Prin urmare, acești pacienți nu trebuie tratați cu Herceptin (vezi pct. 4.3). Se recomandă precauție pentru cazurile de pneumonită, în special la pacienții tratați concomitent cu taxani.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile medicamentoase. Nu au fost observate interacțiuni semnificative clinic între Herceptin și medicamentele administrate concomitent în studiile clinice.

Efectul trastuzumab asupra farmacocineticii altor medicamente antineoplazice

Datele farmacocinetice din studiile clinice BO15935 și M77004 efectuate la femei cu CMM HER2 pozitiv au sugerat faptul că expunerea la paclitaxel și la doxorubicină (și la metaboliții lor principali, 6- α -hidroxil-paclitaxel, POH și doxorubicinol, DOL) nu s-a modificat în prezența trastuzumab (doză de încărcare de 8 mg/kg sau 4 mg/kg i.v., urmată de 6 mg/kg i.v. la interval de 3 săptămâni sau, respectiv, de 2 mg/kg i.v. la interval de 1 săptămână).

Cu toate acestea, trastuzumab poate determina creșterea expunerii globale la unul dintre metaboliții doxorubicinei (7-deoxi-13-dihidro-doxorubicinonă, D7D). Bioactivitatea D7D și impactul clinic al creșterii concentrației acestui metabolit nu au fost clare.

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

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

Efectul medicamentelor antineoplazice asupra farmacocineticii trastuzumab

Prin compararea concentrațiilor plasmatice de trastuzumab obținute prin simulare după administrarea Herceptin în monoterapie (4 mg/kg i.v. doză de încărcare / 2 mg/kg i.v., la interval de 1 săptămână) și a concentrațiilor plasmatice observate la femeile japoneze cu CMM HER2 pozitiv (studiul clinic JP16003), nu a fost identificat niciun efect al administrării concomitente de docetaxel asupra farmacocineticii trastuzumab.

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

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

Administrarea concomitentă de anastrozol nu a părut să influențeze farmacocinetica trastuzumab.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă / Contracepția

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

Sarcina

Studii privind reproducerea, efectuate la maimuțe *Cynomolgus*, utilizându-se doze de Herceptin forma intravenoasă de până la 25 ori mai mari decât doza de întreținere săptămânală la om, de 2 mg/kg, nu au evidențiat afectarea fertilității sau efecte dăunătoare asupra fătului. S-a observat că trastuzumab traversează bariera placentară în cursul dezvoltării fetale timpurii (zilele 20-50 de gestație) și tardive (zilele 120-150 de gestație). Nu se cunoaște dacă Herceptin poate afecta capacitatea de reproducere. Pentru că studiile la animale privind reproducerea, nu sunt întotdeauna predictibile pentru reactivitatea umană, trebuie evitată administrarea de Herceptin în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor când beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

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

Alăptarea

Un studiu desfășurat la maimuțe *Cynomolgus* în perioada de lactație utilizându-se doze de Herceptin forma intravenoasă de 25 ori mai mari decât doza de întreținere săptămânală la om, de 2 mg/kg, a demonstrat că trastuzumab este excretat în lapte. Prezența trastuzumab în plasma puilor de maimuță nou-născuți nu a fost asociată cu nicio reacție adversă asupra creșterii sau asupra dezvoltării de la naștere până la vârsta de o lună. Nu se cunoaște dacă trastuzumab se excretează în laptele uman. Având în vedere că IgG₁ este secretată în laptele uman iar potențialul de a dăuna nou-născutului este necunoscut, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul terapiei cu Herceptin și timp de 7 luni după ultima doză.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la fertilitate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Herceptin nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții care prezintă simptome legate de administrarea medicamentului (vezi pct. 4.4) trebuie sfătuiți să nu conducă și să nu folosească utilaje până la remisia simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Printre cele mai grave și/sau frecvente reacții adverse raportate ca urmare a administrării de Herceptin (forma farmaceutică intravenoasă și subcutanată) se numără disfuncția cardiacă, reacțiile adverse legate de administrare, hematotoxicitatea (în special neutropenia), infecțiile și reacțiile adverse pulmonare.

Profilul de siguranță al Herceptin forma subcutanată (evaluat la 298 și 297 de pacienți cu CMI tratați cu forma farmaceutică intravenoasă, respectiv cu cea subcutanată) rezultat din studiul clinic pivot a fost în general similar cu profilul de siguranță cunoscut pentru forma farmaceutică intravenoasă.

Reacțiile adverse severe (definite conform Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimentele Adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI CTCAE grad ≥ 3) versiunea 3.0) au fost egal distribuite între cele două forme ale Herceptin (52,3% în cazul formei farmaceutice intravenoase, comparativ cu 53,5% în cazul formei farmaceutice subcutanate).

Unele evenimente/reacții adverse au fost raportate cu o incidență mai mare în cazul formei farmaceutice subcutanate:

- Reacții adverse grave (cele mai multe fiind identificate în urma spitalizării pacientului sau a prelungirii spitalizării); 14,1% în cazul formei intravenoase, comparativ cu 21,5% în cazul formei farmaceutice subcutanate. Diferența dintre incidența evenimentelor adverse grave între cele două forme farmaceutice a fost determinată în principal de infecțiile însoțite sau nu de neutropenie (4,4% comparativ cu 8,1%) și de tulburările cardiace (0,7% comparativ cu 1,7%);
- Infecții post-operatorii ale rănilor (severe și/sau grave): 1,7% pentru forma farmaceutică intravenoasă, comparativ cu 3,0% pentru forma farmaceutică subcutanată;
- Reacții adverse legate de administrare: 37,2% pentru forma farmaceutică intravenoasă, comparativ cu 47,8% pentru forma farmaceutică subcutanată, în timpul fazei de tratament.
- Hipertensiune arterială: 4,7% pentru forma farmaceutică intravenoasă, comparativ cu 9,8% pentru forma farmaceutică subcutanată.

Lista tabelară a reacțiilor adverse în cazul administrării formei intravenoase

La acest punct, au fost utilizate următoarele categorii de frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse prezentate în Tabelul 1 sunt cele care au fost raportate în asociere cu administrarea de Herceptin forma intravenoasă în monoterapie sau în combinație cu chimioterapie în studiile clinice pivot și în perioada ulterioară punerii pe piață.

Toți termenii incluși au la bază cel mai mare procent observat în studiile clinice pivot.

Tabelul 1: Reacții adverse raportate în cazul tratamentului cu Herceptin forma intravenoasă administrat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie, în studiile clinice pivot (N = 8386) și în perioada ulterioară punerii pe piață

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Infecții și infestări	Infecție	Foarte frecvente
	Rinofaringită	Foarte frecvente
	Sepsis neutropenic	Frecvente
	Cistită	Frecvente
	Herpes zoster	Frecvente
	Gripă	Frecvente
	Sinuzită	Frecvente
	Infecție cutanată	Frecvente
	Rinită	Frecvente
	Infecție la nivelul tractului respirator superior	Frecvente
	Infecție la nivelul tractului urinar	Frecvente
	Erizipel	Frecvente
	Celulită	Frecvente
	Faringită	Frecvente
	Sepsis	Mai puțin frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Progresie a tumorii maligne	Frecvență necunoscută
	Progresie a tumorii	Frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatic	Neutropenie febrilă	Foarte frecvente
	Anemie	Foarte frecvente
	Neutropenie	Foarte frecvente
	Scădere a numărului de leucocite/leucopenie	Foarte frecvente
	Trombocitopenie	Foarte frecvente
	Hipoprotrombinemie	Frecvență necunoscută
	Trombocitopenie imună	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Frecvente
	+Reacție anafilactică	Frecvență necunoscută
	+Șoc anafilactic	Frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere ponderală	Foarte frecvente
	Anorexie	Foarte frecvente
	Hiperkaliemie	Frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Insomnie	Foarte frecvente
	Anxietate	Frecvente
	Depresie	Frecvente
	Tulburări de gândire	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	¹ Tremor	Foarte frecvente
	Amețeli	Foarte frecvente
	Cefalee	Foarte frecvente
	Parestezie	Foarte frecvente
	Disgeuzie	Foarte frecvente
	Neuropatie periferică	Frecvente
	Hipertonie	Frecvente
	Somnolență	Frecvente
	Ataxie	Frecvente
	Pareză	Rare
	Edem cerebral	Frecvență necunoscută
	Tulburări oculare	Conjunctivită
Creștere a secreției lacrimale		Foarte frecvente
Xeroftalmie		Frecvente
Edem papilar		Frecvență necunoscută
Hemoragie retiniană		Frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Surditate	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	¹ Hipotensiune arterială	Foarte frecvente
	¹ Hipertensiune arterială	Foarte frecvente
	¹ Bătăi neregulate ale inimii	Foarte frecvente
	¹ Palpitații	Foarte frecvente
	¹ Flutter cardiac	Foarte frecvente
	Scădere a fracției de ejeție*	Foarte frecvente
	+Insuficiență cardiacă (congestivă)	Frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
	⁺¹ Tahiaritmie supraventriculară	Frecvente
	Cardiomiopatie	Frecvente
	Exudat pericardic	Mai puțin frecvente
	Șoc cardiogen	Frecvență necunoscută
	Pericardită	Frecvență necunoscută
	Bradycardie	Frecvență necunoscută
	Zgomot de galop prezent	Frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Bufeuri	Foarte frecvente
	⁺¹ Hipotensiune arterială	Frecvente
	Vasodilatație	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	⁺¹ Wheezing	Foarte frecvente
	⁺ Dispnee	Foarte frecvente
	Tuse	Foarte frecvente
	Epistaxis	Foarte frecvente
	Rinoree	Foarte frecvente
	⁺ Pneumonie	Frecvente
	Astm bronșic	Frecvente
	Tulburări pulmonare	Frecvente
	⁺ Revărsat pleural	Frecvente
	Pneumonită	Rare
	⁺ Fibroză pulmonară	Frecvență necunoscută
	⁺ Detresă respiratorie	Frecvență necunoscută
	⁺ Insuficiență respiratorie	Frecvență necunoscută
	⁺ Infiltrate pulmonare	Frecvență necunoscută
	⁺ Edem pulmonar acut	Frecvență necunoscută
	⁺ Sindrom de detresă respiratorie acută	Frecvență necunoscută
	⁺ Bronhospasm	Frecvență necunoscută
	⁺ Hipoxie	Frecvență necunoscută
	⁺ Scădere a saturației în oxigen	Frecvență necunoscută
	Edem laringeal	Frecvență necunoscută
	Ortopnee	Frecvență necunoscută
	Edem pulmonar	Frecvență necunoscută
	Boală pulmonară interstițială	Frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente
	Vărsături	Foarte frecvente
	Greață	Foarte frecvente
	¹ Edem al buzelor	Foarte frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
	Durere abdominală	Foarte frecvente
	Dispepsie	Foarte frecvente
	Constipație	Foarte frecvente
	Stomatită	Foarte frecvente
	Pancreatită	Frecvente
	Hemoroizi	Frecvente
	Xerostomie	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Afectare hepatocelulară	Frecvente
	Hepatită	Frecvente
	Sensibilitate hepatică	Frecvente
	Icter	Rare
	Insuficiență hepatică	Frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem	Foarte frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie	Foarte frecvente
	¹ Edem facial	Foarte frecvente
	Alopecie	Foarte frecvente
	Modificări ale unghiilor	Foarte frecvente
	Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară	Foarte frecvente
	Acnee	Frecvente
	Xerodermie	Frecvente
	Echimoze	Frecvente
	Hiperhidroză	Frecvente
	Erupție cutanată maculopapulară tranzitorie	Frecvente
	Prurit	Frecvente
	Onicoclazie	Frecvente
	Dermatită	Frecvente
	Urticarie	Mai puțin frecvente
Angioedem	Frecvență necunoscută	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Foarte frecvente
	¹ Contractură musculară	Foarte frecvente
	Mialgie	Foarte frecvente
	Artrită	Frecvente
	Dorsalgie	Frecvente
	Durere osoasă	Frecvente
	Spasme musculare	Frecvente
	Durere cervicală	Frecvente
	Durere la nivelul extremităților	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Tulburări renale	Frecvente
	Glomerulonefrită membranoasă	Frecvență necunoscută
	Glomerulonefropatie	Frecvență necunoscută
	Insuficiență renală	Frecvență necunoscută
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală	Oligohidramnios	Frecvență necunoscută
	Hipoplazie renală	Frecvență necunoscută
	Hipoplazie pulmonară	Frecvență necunoscută

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Inflamație a sânilor/mastită	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Foarte frecvente
	Durere toracică	Foarte frecvente
	Frisoane	Foarte frecvente
	Fatigabilitate	Foarte frecvente
	Simptome asemănătoare gripei	Foarte frecvente
	Reacții asociate perfuziei	Foarte frecvente
	Durere	Foarte frecvente
	Pirexie	Foarte frecvente
	Inflamație a mucoaselor	Foarte frecvente
	Edem periferic	Foarte frecvente
	Stare generală de rău	Frecvente
	Edem	Frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Contuzii	Frecvente

+ Denotă reacțiile adverse care au fost raportate în asociere cu o evoluție letală.

¹ Denotă reacțiile adverse care au fost raportate în mare măsură în asociere cu reacțiile legate de administrare. Nu sunt disponibile procente specifice.

* Observate în terapia asociată după antraciline și în asociere cu taxani.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Disfuncție cardiacă

Insuficiența cardiacă congestivă (clasa II-IV NYHA) este o reacție adversă frecventă care a fost observată la administrarea de Herceptin. Aceasta a fost asociată cu deces. La pacienții cărora li s-a administrat Herceptin au fost observate semne și simptome ale disfuncției cardiace precum dispnee, ortopnee, tuse crescândă, edem pulmonar, galop Z3 sau fracție de ejeecție ventriculară scăzută (vezi pct. 4.4).

În 3 studii clinice pivot, în care tratamentul adjuvant cu Herceptin forma intravenoasă în asociere cu chimioterapie a fost administrat pacienților cu CMI, incidența disfuncției cardiace de grad 3/4 (în special insuficiență cardiacă congestivă simptomatică) a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat numai chimioterapie (nu li s-a administrat Herceptin) și la pacienții cărora li s-a administrat secvențial Herceptin după un taxan (0,3%-0,4%). Cea mai mare incidență a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat Herceptin concomitent cu un taxan (2,0%). În tratamentul neoadjuvant, experiența privind administrarea concomitentă de Herceptin cu scheme terapeutice ce conțin doze reduse de antraciline este limitată (vezi pct. 4.4).

Atunci când Herceptin a fost administrat după finalizarea chimioterapiei adjuvante, insuficiența cardiacă clasa III-IV NYHA a fost observată la 0,6% dintre pacienți în brațul cu durata tratamentului de un an, după o perioadă mediană de urmărire de 12 luni. În studiul BO16348, după o perioadă mediană de urmărire de 8 ani, incidența ICC severe (clasa III și IV NYHA) în brațul de tratament cu Herceptin administrat pe o perioadă de 1 an a fost de 0,8%, iar incidența disfuncției ventriculului stâng simptomatice și asimptomatice ușoare a fost de 4,6%. Reversibilitatea ICC severe (confirmată de cel puțin două valori consecutive ale FEVS \geq 50% după eveniment) a fost evidentă la 71,4% dintre pacienții tratați cu Herceptin. Reversibilitatea disfuncției ventriculului stâng simptomatice și asimptomatice ușoare a fost observată la 79,5% dintre pacienți. Aproximativ 17% dintre evenimentele legate de disfuncția cardiacă au apărut după terminarea tratamentului cu Herceptin.

În studiile clinice pivot în care Herceptin forma intravenoasă a fost administrat pacienților cu CMM, incidența disfuncției cardiace a variat între 9% și 12% atunci când a fost administrat în asociere cu paclitaxel, comparativ cu 1%-4% atunci când paclitaxel a fost administrat în monoterapie. În cazul

monoterapiei, incidența a variat între 6%-9%. Cea mai mare incidență a disfuncției cardiace a fost observată la pacienții cărora li s-a administrat Herceptin concomitent cu antraciline/ciclofosamidă (27%) și a fost semnificativ mai mare decât în cazul monoterapiei cu antraciline/ciclofosamidă (7%-10%). Ulterior, într-un studiu clinic prospectiv care a monitorizat funcția cardiacă, incidența ICC simptomatică a fost de 2,2% la pacienții cărora li s-a administrat Herceptin și docetaxel, comparativ cu 0% la pacienții cărora li s-a administrat docetaxel în monoterapie. Majoritatea pacienților (79%) care au dezvoltat disfuncție cardiacă în timpul acestor studii clinice, au prezentat o îmbunătățire a stării lor după ce li s-a administrat tratament standard pentru ICC.

Reacții adverse legate de administrare/hipersensibilitate

Reacțiile adverse legate de administrare (RAA)/reacțiile de hipersensibilitate precum frisoane și/sau febră, dispnee, hipotensiune arterială, wheezing, bronhospasm, tahicardie, reducere a saturației în oxigen, detresă respiratorie, erupție cutanată tranzitorie, greață, vărsături și cefalee au fost observate în studiile clinice cu Herceptin (vezi pct. 4.4). Frecvența RAA de toate gradele a variat între studii în funcție de indicație, de metodologia de colectare a datelor și de administrarea trastuzumab fie concomitent cu chimioterapie, fie ca monoterapie.

Reacțiile anafilactice au fost observate în cazuri izolate.

Hematotoxicitate

Neutropenia febrilă, leucopenia, anemia, trombocitopenia și neutropenia au apărut foarte frecvent. Frecvența cu care a apărut hipoprotrombinemia nu este cunoscută. Riscul de apariție a neutropeniei poate fi ușor crescut atunci când trastuzumab este administrat cu docetaxel după tratamentul cu antraciline.

Evenimente pulmonare

Reacțiile adverse pulmonare severe au apărut în asociere cu utilizarea de Herceptin și au fost asociate cu deces. Acestea includ, dar nu sunt limitate la, infiltrate pulmonare, sindrom de detresă respiratorie acută, pneumonie, pneumonită, revărsat pleural, detresă respiratorie, edem pulmonar acut și insuficiență respiratorie (vezi pct. 4.4).

Descrierea reacțiilor adverse selectate în cazul formei subcutanate

Reacții adverse legate de administrare

În studiul clinic pivot, incidența RAA de toate gradele a fost de 37,2% în cazul Herceptin forma intravenoasă și de 47,8% în cazul Herceptin forma subcutanată; reacții adverse severe de grad 3 au fost raportate la 2,0% și respectiv, la 1,7% dintre pacienți, în timpul fazei de tratament; nu au fost observate reacții adverse severe de grad 4 sau 5. Toate RAA severe observate în cazul Herceptin forma subcutanată au apărut în timpul administrării concomitente cu chimioterapie. Cea mai frecventă reacție adversă severă a fost hipersensibilitatea.

Reacțiile adverse sistemice au inclus hipersensibilitate, hipotensiune arterială, tahicardie, tuse și dispnee. Reacțiile adverse locale au inclus eritem, prurit, edem, erupții cutanate tranzitorii și durere, apărute la nivelul locului de administrare.

Infecții

Incidența infecțiilor severe (NCI CTCAE grad ≥ 3) a fost de 5,0% în brațul cu Herceptin forma intravenoasă, comparativ cu 7,1% în brațul cu Herceptin forma subcutanată.

Incidența infecțiilor grave (cele mai multe dintre acestea fiind identificate în urma spitalizării pacientului sau a prelungirii spitalizării), a fost de 4,4% în brațul cu Herceptin forma intravenoasă și, respectiv, 8,1% în brațul cu Herceptin forma subcutanată. Diferența dintre cele două forme farmaceutice a fost observată în principal în timpul fazei de tratament adjuvant (monoterapie) și a fost

determinată în principal de infecțiile post-operatorii ale rănilor și, de asemenea, de alte infecții precum infecții ale tractului respirator, pielonefrită acută și sepsis. Durata medie de remisie a reacțiilor adverse a fost de 13 zile în cazul brațului de tratament cu Herceptin pentru administrare intravenoasă și de 17 zile în cazul brațului de tratament cu Herceptin pentru administrare subcutanată.

Evenimente de natură hipertensivă

În studiul clinic pivot BO22227, au fost de două ori mai mulți pacienți care au raportat hipertensiunea arterială în cazul Herceptin forma subcutanată (4,7% în cazul administrării intravenoase, comparativ cu 9,8% în cazul administrării subcutanate), existând o proporție mai mare a pacienților cu reacții adverse severe (NCI CTCAE grad \geq 3): < 1% în cazul administrării intravenoase, comparativ cu 2,0% în cazul administrării subcutanate. Toți pacienții la care a fost raportată hipertensiunea arterială severă, au avut antecedente de hipertensiune arterială înainte de a participa în studiul clinic, cu excepția unui singur pacient. Unele dintre aceste reacții adverse severe au apărut în ziua administrării injecției.

Imunogenitate

În cadrul tratamentului neoadjuvant-adjuvant al CMI, 8,1% (24/296) dintre pacienții tratați cu Herceptin pentru administrare intravenoasă și 14,9% (44/295) dintre pacienții tratați cu Herceptin pentru administrare subcutanată în flacon au dezvoltat anticorpi anti-trastuzumab (indiferent de prezența anticorpului la momentul inițial). Anticorpii neutralizanți anti-trastuzumab au fost depistați în probe prelevate după momentul inițial, la 2 din 24 pacienți cărora li s-a administrat tratament cu Herceptin pentru administrare intravenoasă și la 4 din 44 dintre pacienții tratați cu Herceptin pentru administrare subcutanată în flacon. Un procent de 20,0 dintre pacienții tratați cu Herceptin forma subcutanată au dezvoltat anticorpi ai excipientului hialuronidază (rHuPH20).

Relevanța clinică a acestor anticorpi nu este cunoscută. În orice caz, farmacocinetica, eficacitatea (determinată prin Răspunsul Complet patologic [RCp]) și siguranța, determinate conform incidenței reacțiilor adverse legate de administrare (RAA) corespunzătoare Herceptin forma intravenoasă și a Herceptin forma subcutanată, nu au părut să fie afectate de existența acestor anticorpi.

Detalii privind măsurile de reducere a riscului, care sunt în concordanță cu Planul de management al riscului de la nivelul UE, sunt prezentate la pct. 4.4.

Trecerea de la tratamentul cu forma farmaceutică intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a Herceptin și invers

Studiul MO22982 a analizat trecerea de la forma farmaceutică intravenoasă a Herceptin la cea subcutanată a Herceptin, având ca obiectiv principal evaluarea preferinței pacientului fie pentru calea intravenoasă, fie pentru cea subcutanată, în cazul administrării trastuzumab. În acest studiu clinic au fost evaluate 2 cohorte (una la care s-a administrat forma farmaceutică subcutanată în flacon și una la care s-a administrat forma farmaceutică subcutanată în sistem de administrare), utilizând un design încrucișat, cu 2 brațe, cu 488 de pacienți randomizați în una dintre cele două secvențe diferite de tratament cu Herceptin administrat o dată la trei săptămâni (i.v. [Ciclurile 1-4]→ s.c. [Ciclurile 5-8] sau s.c. [Ciclurile 1-4]→ i.v. [Ciclurile 5-8]). Pacienții au fost fie netratați anterior cu Herceptin i.v. (20,3%), fie tratați anterior cu Herceptin i.v. (79,7%). În cazul secvenței i.v.→s.c. (cohorta combinată, cărora li s-a administrat forma farmaceutică s.c. în flacon și în sistem de administrare), incidențele evenimentelor adverse (de toate gradele) au fost de 53,8% în perioada dinaintea trecerii de la o formă farmaceutică la alta (Ciclurile 1-4) și de 56,4% ulterior trecerii (Ciclurile 5-8). În cazul secvenței s.c.→i.v. (cohorta combinată, cărora li s-a administrat forma farmaceutică s.c. în flacon și în sistem de administrare), incidențele evenimentelor adverse (de toate gradele) au fost de 65,4% în perioada dinaintea trecerii de la o formă farmaceutică la alta și de 48,7% ulterior trecerii.

În perioada anterioară trecerii de la o formă la alta (Ciclurile 1-4), incidențele reacțiilor adverse, a reacțiilor adverse de gradul 3 și a întreruperilor de tratament din cauza reacțiilor adverse, au fost scăzute (< 5%), acest lucru fiind similar cu incidențele din perioada ulterioară trecerii (Ciclurile 5-8). Nu s-au raportat reacții adverse de grad 4 sau 5.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată (vezi detalii mai jos).

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Au fost administrate doze unice de până la 960 mg Herceptin forma subcutanată, fără a fi raportate efecte nedorite.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC03

Herceptin forma subcutanată conține hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), o enzimă utilizată pentru a crește dispersia și absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale subcutanată.

Trastuzumab este un anticorp monoclonal IgG₁ umanizat recombinant, anti receptor al factorului de creștere epidermal uman 2 (HER2). Expimarea în exces a HER2 este observată în 20-30% din cazurile de cancer mamare primare. Studiile indică faptul că pacienții cu cancer mamar ale căror tumori prezintă exprimare în exces a HER2, au o durată mai mică de supraviețuire fără semne de boală decât cei ale căror tumori nu au HER2 în exces. Porțiunea extracelulară a receptorului (ECD, p105) poate fi eliberată în circuitul sanguin și măsurată în probe sanguine.

Mecanism de acțiune

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

Detectarea exprimării în exces a HER2 sau a amplificării genei HER2

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

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

Pentru asigurarea acurateții și a reproductibilității rezultatelor, testele trebuie efectuate în laboratoare specializate care pot asigura validarea metodelor de testare.

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

Tabelul 2: Sistemul de cuantificare recomandat pentru evaluarea gradului de colorație IHC

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

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

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

Pentru instrucțiuni complete asupra performanțelor testelor și interpretare, vă rugăm să verificați instrucțiunile testelor validate de tip FISH sau CISH. De asemenea, se aplică recomandările oficiale pentru testarea HER2.

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

Eficacitate și siguranță clinică

Cancer mamar metastazat

Forma intravenoasă

Herceptin a fost utilizat în studii clinice ca monoterapie (Herceptin singur) la pacienții cu cancer mamar metastazat, ale căror tumori exprimau HER2 în exces și la care tratamentul bolii lor metastatice cu una sau mai multe scheme chimioterapice a fost ineficace.

Herceptin a fost administrat, de asemenea, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel, la pacienții care nu au utilizat anterior chimioterapie pentru boala lor metastatică. Pacienții care au utilizat anterior chimioterapie adjuvantă care conținea antracicline, au fost tratați cu paclitaxel (175 mg/m² în perfuzie cu durată de 3 ore) asociat sau nu cu Herceptin. Într-un studiu clinic pivot cu docetaxel (100 mg/m² administrat în perfuzie cu durată de o oră) administrat în asociere sau nu cu Herceptin, 60% dintre pacienți au utilizat anterior chimioterapie adjuvantă care conține antracicline. Pacienții au fost tratați cu Herceptin până la progresia bolii.

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

Metoda de evaluare a exprimării în exces a HER2, utilizată pentru a stabili eligibilitatea pacienților în studiile clinice pivot pentru tratamentul cu Herceptin în monoterapie și Herceptin plus paclitaxel, s-a bazat pe tehnici de colorare imunohistochimică pentru HER2 pe eșantioane fixate din tumori mamare, utilizând anticorpi monoclonali murinici CB11 și 4D5. Aceste țesuturi tumorale au fost fixate cu formol sau fixator Bouin. Evaluarea acestei investigații s-a realizat într-un laborator central utilizând o scală de la 0 la 3+. Pacienții clasificați ca nivel de colorație 2+ sau 3+ au fost incluși în studiu, iar cei cu 0 sau 1+ au fost excluși. Mai mult de 70% dintre pacienții incluși au prezentat HER2 de grad 3+. Datele obținute sugerează că efectele benefice au fost mai mari la pacienții cu grad mai mare de exprimare în exces a HER2 (3+).

Metoda principală de testare utilizată pentru a determina pozitivitatea HER2 în testul pivot cu docetaxel, cu sau fără Herceptin, a fost imunohistochimia. Un număr mic de pacienți au fost testați utilizând hibridizarea fluorescență *in situ* (FISH). În acest studiu clinic, 87% dintre pacienții incluși erau IHC3+ iar 95% dintre pacienții incluși erau IHC3+ și/sau FISH-pozitiv.

Schema terapeutică săptămânală în CMM

Rezultatele privind eficacitatea din studiile cu utilizarea în monoterapie și în terapie asociată sunt prezentate în Tabelul 3:

Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea din studiile cu utilizare în monoterapie și în terapie asociată

Parametru	Monoterapie	Terapie asociată			
	Herceptin ¹	Herceptin plus paclitaxel ²	Paclitaxel ²	Herceptin plus docetaxel ³	Docetaxel ³
	N=172	N=68	N=77	N=92	N=94
Rata de răspuns (Î 95%)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Durata mediană a răspunsului (luni) (Î 95%)	9,1 (5,6 - 10,3)	8,3 (7,3 - 8,8)	4,6 (3,7 - 7,4)	11,7 (9,3 - 15,0)	5,7 (4,6 - 7,6)
Durata mediană a TTP (luni) (Î 95%)	3,2 (2,6 - 3,5)	7,1 (6,2 - 12,0)	3,0 (2,0 - 4,4)	11,7 (9,2 - 13,5)	6,1 (5,4 - 7,2)
Durata mediană a supraviețuirii (luni) (Î 95%)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6 - 33,7)	17,9 (11,2 - 23,8)	31,2 (27,3 - 40,8)	22,74 (19,1 - 30,8)

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

1. Studiul H0649g: subpopulația de pacienți IHC3+
2. Studiul H0648g: subpopulația de pacienți IHC3+
3. Studiul M77001: Set de analiză complet (intenție de tratament), rezultate la 24 luni

Tratament asociat cu Herceptin și anastrozol

Herceptin în asociere cu anastrozol a fost studiat ca tratament de primă linie la pacientele în perioada postmenopauză, cu CMM cu receptori HER2 exprimați în exces, cu status-ul receptorilor hormonal (adică receptori de estrogen (ER) și/sau receptori de progesteron (PR)) pozitiv. Supraviețuirea fără progresie a bolii a fost de două ori mai mare în brațul Herceptin plus anastrozol comparativ cu brațul cu anastrozol (4,8 luni comparativ cu 2,4 luni). Alți parametri pentru care s-au observat îmbunătățiri în cazul tratamentului asociat, sunt: răspunsul general (16,5% comparativ cu 6,7%); rata beneficiului

clinic (42,7% comparativ cu 27,9%); timpul până la progresie (4,8 luni comparativ cu 2,4 luni). Nu s-a înregistrat nicio diferență între cele două brațe de tratament privind timpul până la răspuns și durata răspunsului. Valoarea mediană a supraviețuirii generale a fost extinsă cu 4,6 luni pentru pacienții din brațul cu tratament asociat. Diferența nu a fost semnificativă statistic, și cu toate acestea, mai mult de jumătate dintre pacientele din brațul cu anastrozol în monoterapie, după progresia bolii, au fost transferate în brațul cu schema terapeutică cu Herceptin.

Schema terapeutică la trei săptămâni în cancer mamar metastazat

Rezultatele privind eficacitatea din studiile cu utilizarea în monoterapie non-comparativă și în terapie asociată sunt prezentate în Tabelul 4:

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea din studiile non-comparative cu utilizare în monoterapie și în terapie asociată

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

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

1. Studiul WO16229: doza de încărcare de 8 mg/kg, urmată de 6 mg/kg schemă terapeutică la 3 săptămâni
2. Studiul MO16982: doza de încărcare de 6 mg/kg pe săptămână timp de trei săptămâni; urmată de 6 mg/kg schemă terapeutică la 3 săptămâni
3. Studiul BO15935
4. Studiul MO16419

Localizări ale progresiei bolii

Frecvența progresiei la nivel hepatic a fost semnificativ redusă la pacienții tratați cu asocierea de Herceptin cu paclitaxel, comparativ cu administrarea de paclitaxel în monoterapie (21,8% comparativ cu 45,7%; p=0,004). Mai mulți pacienți tratați cu Herceptin și paclitaxel au prezentat progresia bolii la nivelul sistemului nervos central, comparativ cu cei tratați numai cu paclitaxel (12,6% comparativ cu 6,5%; p=0,377).

Cancer mamar incipient (tratament adjuvant)

Forma intravenoasă

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

Ca tratament adjuvant, Herceptin a fost investigat în 4 studii clinice ample, randomizate, multicentrice:

- Studiul BO16348 a fost realizat cu scopul de a compara tratamentul cu Herceptin administrat o dată la interval de trei săptămâni, cu durata de unu și doi ani, cu brațul observațional, la pacienți cu CMI HER2 pozitiv, după intervenție chirurgicală, chimioterapie standard și radioterapie (dacă a fost cazul). Suplimentar, a fost comparat tratamentul cu Herceptin cu durata de doi ani,

cu tratamentul cu Herceptin cu durata de un an. Pacienților desemnați pentru tratamentul cu Herceptin li s-a administrat o doză inițială de încărcare de 8 mg/kg, urmată de doze de 6 mg/kg administrate o dată la interval de trei săptămâni, pe o perioadă de unul sau doi ani.

- Studiile NSABP B-31 și NCCTG N9831 care cuprind analiza comună au fost efectuate pentru a investiga utilitatea clinică a asocierii tratamentului cu Herceptin cu paclitaxel după chimioterapia cu AC; în plus studiul clinic NCCTG N9831 a investigat, de asemenea, adăugarea secvențială de Herceptin la chimioterapia AC→P la pacienții cu CMI HER2 pozitiv, după intervenție chirurgicală.
- Studiul BCIRG 006 a fost efectuat pentru a investiga asocierea tratamentului cu Herceptin cu docetaxel fie după chimioterapia cu AC sau în asociere cu docetaxel și carboplatină la pacienții cu CMI HER2 pozitiv, după intervenție chirurgicală.

În studiul clinic BO16348, cancerul mamar incipient a fost limitat la adenocarcinom mamar primar, invaziv, operabil, cu sau fără afectarea ganglionilor limfatici axilari dacă tumorile au diametrul de cel puțin 1 cm.

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

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

Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic BO16348, după o perioadă mediană de urmărire de 12 luni* și de 8 ani** sunt rezumate în Tabelul 5:

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic BO16348

Parametru	Perioadă mediană de urmărire de 12 luni*		Perioadă mediană de urmărire de 8 ani**	
	Braț observațional N=1693	Herceptin 1 an N=1693	Braț observațional N=1697***	Herceptin 1 an N=1702***
Supraviețuirea fără semne de boală - Nr. pacienți cu evenimente - Nr. pacienți fără evenimente Valoarea p comparativ cu brațul observațional Riscul relativ comparativ cu brațul observațional	219 (12,9%) 1474 (87,1%)	127 (7,5%) 1566 (92,5%)	570 (33,6%) 1127 (66,4%)	471 (27,7%) 1231 (72,3%)
	< 0,0001		< 0,0001	
	0,54		0,76	
Supraviețuirea fără recurență - Nr. pacienți cu evenimente - Nr. pacienți fără evenimente Valoarea p comparativ cu brațul observațional Riscul relativ comparativ cu brațul observațional	208 (12,3%) 1485 (87,7%)	113 (6,7%) 1580 (93,3%)	506 (29,8%) 1191 (70,2%)	399 (23,4%) 1303 (76,6%)
	< 0,0001		< 0,0001	
	0,51		0,73	
Supraviețuirea fără semne de boală la distanță - Nr. pacienți cu evenimente - Nr. pacienți fără evenimente Valoarea p comparativ cu brațul observațional Riscul relativ comparativ cu brațul observațional	184 (10,9%) 1508 (89,1%)	99 (5,8%) 1594 (94,6%)	488 (28,8%) 1209 (71,2%)	399 (23,4%) 1303 (76,6%)
	< 0,0001		< 0,0001	
	0,50		0,76	
Supraviețuirea globală (decesul) - Nr. pacienți cu evenimente - Nr. pacienți fără evenimente Valoarea-p comparativ cu brațul observațional Riscul relativ comparativ cu brațul observațional	40 (2,4%) 1653 (97,6%)	31 (1,8%) 1662 (98,2%)	350 (20,6%) 1347 (79,4%)	278 (16,3%) 1424 (83,7%)
	0,24		0,0005	
	0,75		0,76	

*Criteriile finale co-primare pentru SFSB în cazul tratamentului cu durata de 1 an comparativ cu brațul observațional, s-au încadrat în limitele statistice predefinite

**Analiza finală (inclusiv trecerea a 52% dintre pacienții din brațul observațional în brațul cu Herceptin)

***Există o discrepanță în mărimea totală a lotului din cauza unui număr mic de pacienți care au fost randomizați după data de închidere a bazei de date, în cazul analizei perioadei mediane de urmărire de 12 luni

Rezultatele privind eficacitatea din analiza intermediară a eficacității au depășit limita statistică prestabilită a protocolului în cazul tratamentului cu Herceptin cu durata de 1 an, comparativ cu brațul observațional. După o perioadă mediană de urmărire de 12 luni, riscul relativ (RR) pentru supraviețuirea fără semne de boală (SFSB) a fost de 0,54 (ÎI 95% 0,44, 0,67), ceea ce înseamnă un beneficiu absolut pentru rata supraviețuirii fără semne de boală la 2 ani, de 7,6% (85,8% comparativ cu 78,2%) în favoarea brațului cu Herceptin.

O analiză finală efectuată după o perioadă mediană de urmărire de 8 ani, a arătat că tratamentul cu Herceptin cu durată de 1 an este asociat cu o reducere de 24% a riscului, comparativ cu brațul observațional (RR=0,76, ÎI 95% 0,67, 0,86). Aceasta reprezintă un beneficiu absolut pentru rata supraviețuirii fără semne de boală la 8 ani, de 6,4% (85,8% comparativ cu 78,2%) în favoarea tratamentului cu Herceptin cu durată de 1 an.

În această analiză finală, prelungirea tratamentului cu Herceptin la 2 ani nu a arătat beneficii suplimentare în comparație cu tratamentul cu durată de 1 an [RR al SFBS la populația cu intenție de tratament (ITT) la 2 ani comparativ cu 1 an=0,99 (ÎI 95%: 0,87, 1,13), valoarea p=0,90 iar RR pentru SG=0,98 (0,83, 1,15); valoarea p=0,78]. Incidența disfuncției cardiace asimptomatice a fost mai mare în brațul de tratament cu durată de 2 ani (8,1% comparativ cu 4,6% în brațul de tratament cu durată de 1 an). Mai mulți pacienți au prezentat cel puțin o reacție adversă de grad 3 sau 4 în cazul tratamentului cu durată de 2 ani (20,4%) comparativ cu brațul de tratament cu durată de 1 an (16,3%).

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

Doxorubicina și ciclofosfamida au fost administrate concomitent după cum urmează:

- doxorubicină administrată intravenos în *bolus*, 60 mg/m², la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri terapeutice.
- ciclofosamidă administrată intravenos, 600 mg/m² în decurs de 30 minute, la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri terapeutice.

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

- paclitaxel administrat intravenos - 80 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la interval de o săptămână, timp de 12 săptămâni
- sau
- paclitaxel administrat intravenos - 175 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri terapeutice (în ziua 1 a fiecărui ciclu terapeutic)

Rezultatele privind eficacitatea din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 și NCCTG 9831 la momentul analizei definitive a SFBS* sunt prezentate în Tabelul 6. Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 1,8 ani pentru pacienții din brațul AC→P și de 2,0 ani pentru pacienții din brațul AC→PH.

Tabelul 6: Sumarul rezultatelor privind eficacitatea din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 și NCCTG 9831 la momentul analizei definitive a SFSB*

Parametru	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Riscul relativ comparativ cu AC→P (Î 95%) Valoarea p
Supraviețuirea fără semne de boală Nr. pacienți cu evenimente (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001
Recurența la distanță Nr. pacienți cu evenimente	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p<0,0001
Deces (eveniment SG): Nr. pacienți cu evenimente (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p=0,014**

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

* la o durată mediană a perioadei de urmărire de 1,8 ani pentru pacienții din brațul AC→P și de 2,0 ani pentru pacienții din brațul AC→PH

** valoarea p pentru SG nu a trecut peste limita statistică predefinită în cazul comparației AC→PH cu AC→P

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

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

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

Rezultatele finale ale SG din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 și NCCTG N9831 sunt prezentate mai jos, în Tabelul 7:

Tabelul 7 Analiza finală a supraviețuirii generale din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 și NCCTG N9831

Parametru	AC→P (n=2032)	AC→PH (n=2031)	Valoarea p comparativ cu AC→P	Riscul relativ comparativ cu AC→P (Î 95%)
Deces (eveniment SG): Nr. pacienți cu evenimente (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

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

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

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

Docetaxel a fost administrat după cum urmează:

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

sau

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

care a fost urmat apoi de:

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

Herceptin a fost administrat săptămânal cu chimioterapie și ulterior la 3 săptămâni, un total de 52 de săptămâni.

Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic BCIRG 006 sunt prezentate în Tabelele 8 și 9. Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 2,9 ani pentru pacienții din brațul AC→D și de 3,0 ani pentru fiecare din brațele AC→DH și DCarbH.

Tabelul 8: Sumar al analizei eficacității din studiul clinic BCIRG 006 AC→D comparativ cu AC→DH

Parametru	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Riscul relativ comparativ cu AC→D (ÎI 95%) Valoarea p
Supraviețuirea fără semne de boală Nr. pacienți cu evenimente	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001
Recurența la distanță Nr. pacienți cu evenimente	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p<0,0001
Supraviețuirea generală (deces): Nr.pacienți cu evenimente	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p=0,0024

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

Tabelul 9: Sumar al analizei eficacității din studiul BCIRG 006 AC→D comparativ cu DCarbH

Parametru	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Riscul relativ comparativ cu AC→D (Î 95%)
Supraviețuirea fără semne de boală Nr. pacienți cu evenimente	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Recurența la distanță Nr. pacienți cu evenimente	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p=0,0008
Deces (eveniment OS): Nr. pacienți cu evenimente	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p=0,0182

AC→D = doxorubicină plus ciclofosamidă, urmate de docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatină și trastuzumab; Î = interval de încredere

În studiul clinic BCIRG 006, pentru criteriul final primar al studiului, SFSB, riscul relativ obiectivat ca beneficiu absolut pentru rata supraviețuirii fără semne de boală la 3 ani, a fost de 5,8% (86,7% comparativ cu 80,9%) în favoarea brațului cu AC→DH (Herceptin) și de 4,6% (85,5% comparativ cu 80,9%) în favoarea brațului cu DcarbH (Herceptin) comparativ cu AC→D.

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

În plus, a fost efectuată o analiză exploratorie retrospectivă a seturilor de date din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31/NCCTG N9831* și BCIRG 006 care combină evenimentele SFSB și evenimentele cardiace simptomatice și care este prezentată sumar în Tabelul 10:

Tabelul 10: Rezultatele analizei exploratorii post-hoc obținute din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31/NCCTG N9831* și BCIRG006, care combină evenimentele SFSB și evenimentele cardiace simptomatice

	AC→PH (comparativ cu AC→P) (NSABP B-31 și NCCTG N9831)*	AC→DH (comparativ cu AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (comparativ cu AC→D) (BCIRG 006)
Analiza de eficacitate primară SFSB Riscul relativ (Î 95%) Valoarea p	0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p< 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Analiza de eficacitate a perioadei de urmărire pe termen lung** SFSB Riscul relativ (Î 95%) Valoarea p	0,61 (0,54, 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p<0,0011
Analiza exploratorie post-hoc cu SFSB și evenimente cardiace simptomatice Perioada de urmărire pe termen lung** Riscul relativ (Î 95%)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

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

* La momentul analizei definitive a SFSB. Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 1,8 ani pentru pacienții din brațul AC→P și de 2,0 ani pentru pacienții din brațul AC→PH

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

Cancer mamar incipient – (tratament neoadjuvant-adjutant)

Forma intravenoasă

Până în prezent nu sunt disponibile rezultate care să compare eficacitatea Herceptin administrat în asociere cu chimioterapie în tratamentul adjuvant, cu rezultatele obținute în tratamentul neoadjuvant/adjutant.

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

În studiul clinic MO16432, Herceptin (8 mg/kg doză de încărcare, urmată de 6 mg/kg doză de întreținere la interval de 3 săptămâni) a fost administrat concomitent cu 10 cicluri terapeutice de chimioterapie neoadjuvantă

după cum urmează:

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

care a fost urmată de

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

care a fost urmat de

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

care au fost urmate după intervenția chirurgicală de

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

Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic MO16432 sunt prezentate în Tabelul 11. Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 3,8 ani în brațul cu Herceptin.

Tabelul 11: Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic MO16432

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

* definit ca absența oricărei forme de cancer invaziv atât la nivelul sânului cât și a ganglionilor axilari

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

Forma subcutanată

Studiul clinic BO22227 a fost conceput pentru a demonstra non-inferioritatea tratamentului cu Herceptin forma subcutanată comparativ cu Herceptin forma intravenoasă, pe baza criteriilor principale de FC și eficacitate (C_{min} a trastuzumab înainte de administrarea dozei din Ciclu 8 și, respectiv, rata de RCp corespunzătoare intervenției chirurgicale definitive). La un număr de 595 de pacienți cu cancer mamar HER2 pozitiv, local avansat sau operabil, inclusiv pacienți cu cancer mamar inflamator, au fost administrate opt cicluri terapeutice de Herceptin forma intravenoasă sau de Herceptin forma subcutanată, concomitent cu chimioterapie (4 cicluri de docetaxel, 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă, urmate de 4 cicluri de FEC ([500 mg/m² 5-fluorouracil; 75 mg/m² epirubicină; 500 mg/m² ciclofosamidă, fiecare fiind administrat intravenos în bolus sau perfuzie]), urmate de intervenție chirurgicală, terapia fiind continuată cu Herceptin forma intravenoasă sau Herceptin forma subcutanată, așa cum au fost randomizați inițial, pentru 10 cicluri terapeutice suplimentare, pe o perioadă totală de 1 an de tratament.

Analiza eficacității criteriului final primar, RCp, definit ca absența celulelor neoplazice invazive la nivel mamar, a determinat frecvențe de 40,7% (Î: 95%, 34,7, 46,9) în brațul cu Herceptin administrat intravenos și 45,4% (Î: 95%, 39,2%, 51,7%) în brațul cu Herceptin administrat subcutanat, cu o diferență de 4,7 puncte procentuale în favoarea brațului cu Herceptin administrat subcutanat. Limita inferioară a intervalului de încredere unilateral 97,5% pentru diferența dintre ratele de răspuns complet patologic, a fost de -4,0, stabilind non-inferioritatea Herceptin pentru administrare subcutanată în privința acestor criterii finale principale.

Tabelul 12: Rezumatul informațiilor privind răspunsul complet patologic (RCp)

	Herceptin i.v. (N = 263)	Herceptin s.c. (N=260)
RCp (absența celulelor neoplazice invazive la nivel mamar)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
Pacienți fără răspuns	156 (59,3%)	142 (54,6%)
Î 95% exact pentru rata RCp *	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Diferența asociată RCp (brațul s.c. minus brațul i.v.)	4,70	
Limita inferioară a Î 97,5% unidirecțional pentru diferența asociată RCp**	-4,0	

*Interval de încredere pentru un model binomial folosind metoda Pearson-Clopper

**Pentru acest calcul a fost utilizată metoda Anderson și Hauck de corectare a continuității (1986)

Analizele referitoare la o perioadă de urmărire mediană mai lungă, de peste 40 de luni, au susținut non-inferioritatea eficacității Herceptin pentru administrare subcutanată, comparativ cu Herceptin pentru administrare intravenoasă, cu rezultate comparabile în ceea ce privește supraviețuirea fără evenimente (SFE) și supraviețuirea generală (SG) (rate de SFE la 3 ani de 73% în brațul de tratament cu forma farmaceutică intravenoasă a Herceptin și de 76% în cel de tratament cu Herceptin pentru administrare subcutanată și rate de SG la 3 ani de 90% în brațul de tratament cu Herceptin pentru administrare intravenoasă și de 92% în cel de tratament cu Herceptin pentru administrare subcutanată).

Pentru non-inferioritatea în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare a FC, valoarea C_{min} la starea de echilibru a trastuzumab la finalul Ciclului 7 de tratament, vezi pct. 5.2. Proprietăți farmacocinetice.

Pentru profilul de siguranță comparativ, vezi pct. 4.8.

În urma studiului MO28048, care a investigat siguranța și tolerabilitatea formei cu administrare subcutanată a Herceptin administrată ca terapie adjuvantă la pacienții cu CMI HER 2 pozitiv care au fost înrolați fie în cohorta în care a fost administrat Herceptin forma subcutanată în flacon (N=1868 pacienți, inclusiv 20 de pacienți cărora li s-a administrat terapie neoadjuvantă), fie în cohorta în care a fost administrat Herceptin forma subcutanată în sistem de administrare (N=710 pacienți, inclusiv 21 de pacienți cărora li s-a administrat terapie neoadjuvantă), nu au fost obținute noi semnale privind siguranța. Rezultatele au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al formelor intravenoasă și subcutanată ale Herceptin. În plus, tratamentul pentru pacienții cu o valoare mai mică a greutateii corporale nu a fost asociat cu o creștere a riscului privind siguranța, evenimentele adverse și evenimentele adverse grave, comparativ cu pacienții cu valori mai mari ale greutateii corporale.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Herceptin la toate subgrupurile de copii și adolescenți în cancer mamar. (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În studiul clinic BO22227 de fază III, farmacocinetica trastuzumab la o doză de 600 mg administrată la interval de 3 săptămâni, pe cale subcutanată, a fost comparată cu cea corespunzătoare căii de administrare intravenoasă (8 mg/kg doză de încărcare, 6 mg/kg doză de întreținere, la interval de 3 săptămâni). Rezultatele criteriului final primar farmacocinetic și anume C_{\min} înaintea administrării dozei din ciclul 8 terapeutic, au arătat non-inferioritatea Herceptin forma pentru administrare subcutanată comparativ cu Herceptin forma pentru administrare intravenoasă, dozele fiind ajustate în funcție de greutatea corporală.

În faza neoadjuvantă a tratamentului, valoarea medie a C_{\min} înaintea administrării dozei din ciclul 8 terapeutic, a fost mai mare în brațul de studiu cu Herceptin pentru administrare subcutanată (78,7 $\mu\text{g/ml}$) comparativ cu brațul cu Herceptin pentru administrare intravenoasă (57,8 $\mu\text{g/ml}$). În faza adjuvantă a tratamentului, valoarea medie a C_{\min} înaintea administrării dozei din ciclul 13 terapeutic a fost de 90,4 $\mu\text{g/ml}$ în brațul cu Herceptin forma subcutanată, respectiv 62,1 $\mu\text{g/ml}$ în brațul de studiu cu Herceptin forma intravenoasă. Pe baza datelor observate în studiul BO22227, starea de echilibru în cazul administrării formei farmaceutice intravenoase a fost atinsă în ciclul 8. În cazul administrării Herceptin forma subcutanată, concentrațiile au fost aproape de starea de echilibru după administrarea dozei din Ciclul 7 (doza dinaintea Ciclului 8), cu o creștere ușoară a concentrației (< 15%) până în ciclul 13. Valoarea medie a C_{\min} înaintea administrării dozei subcutanate din ciclul 18, a fost de 90,7 $\mu\text{g/ml}$ și este similară cu cea din ciclul 13, ceea ce sugerează absența unei creșteri ulterioare, după ciclul 13.

Valoarea mediană a T_{\max} după administrarea subcutanată a fost de aproximativ 3 zile, cu o variabilitate interindividuală mare (interval între 1-14 zile). După cum era de așteptat, valoarea medie a C_{\max} a fost mai mică în brațul cu Herceptin administrat subcutanat (149 $\mu\text{g/ml}$) față de brațul cu administrare intravenoasă (valoarea finală a perfuziei: 221 $\mu\text{g/ml}$).

Valoarea medie a $ASC_{0-21 \text{ zile}}$ rezultată în urma administrării dozei din ciclul 7 terapeutic a fost cu aproximativ 10% mai mare în cazul Herceptin forma subcutanată comparativ cu Herceptin forma intravenoasă, cu valori medii ale ASC de 2268 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{zi}$ și, respectiv 2056 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{zi}$. $ASC_{0-21 \text{ zile}}$ după doza din ciclul 12 terapeutic a fost cu aproximativ 20% mai mare în brațul cu Herceptin forma subcutanată comparativ cu brațul cu Herceptin forma intravenoasă, cu valori medii ale ASC de 2610 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{zi}$ și, respectiv 2179 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{zi}$. Datorită impactului semnificativ al greutății corporale asupra clearance-ului trastuzumab și al utilizării dozei fixe pentru administrare subcutanată, diferența între expunerea în cazul administrării subcutanate și a celei intravenoase a fost dependentă de greutatea corporală: la pacienții cu o greutate corporală < 51 kg, valoarea medie a ASC a trastuzumab la starea de echilibru a fost cu aproximativ 80% mai mare după tratamentul subcutanat decât după cel intravenos, în timp ce în grupul de pacienți cu greutatea corporală cea mai mare (> 90 kg), valoarea ASC a fost cu 20% mai mică după tratamentul subcutanat comparativ cu cel intravenos.

Pentru a descrie concentrațiile farmacocinetice observate după administrarea Herceptin i.v. și Herceptin s.c. la pacienți cu CMI, a fost elaborat, pe baza datelor cumulate de farmacocinetică privind utilizarea s.c. și i.v. a Herceptin provenite din studiul de fază III BO22227, un model de farmacocinetică populațională cu eliminare paralelă lineară și non-lineară din compartimentul central. Biodisponibilitatea trastuzumab administrat subcutanat a fost estimată la 77,1%, iar constanta ratei de absorbție de prim ordin a fost estimată la 0,4 zi⁻¹. Clearance-ul linear a fost de 0,111 l/zi, iar volumul în compartimentul central (V_c) a fost de 2,91 l. Valorile parametrului Michaelis-Menten au fost de 11,9 mg/zi și 33,9 $\mu\text{g/ml}$ pentru V_{\max} și, respectiv, K_m . Greutatea corporală și valorile serice ale alanin aminotransferazei (SGPT/ALT) au demonstrat o influență semnificativă statistic asupra farmacocineticii. Cu toate acestea, simulările au demonstrat că nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu CMI. Valorile parametrilor de expunere precise conform farmacocineticii populaționale (mediana se află între percentilele 5 - 95) corespunzătoare administrării Herceptin s.c. la pacienții cu CMI, sunt prezentate în tabelul 13.

Tabelul 13 Valorile parametrilor de expunere prezise conform farmacocineticii populaționale (mediانا se află între percentilele 5 - 95) corespunzătoare schemei de administrare a Herceptin 600 mg s.c. la fiecare trei săptămâni, la pacienți cu CMI

Tipul tumorii primare și schema de tratament	Ciclu de tratament	N	C _{min} (μg/ml)	C _{max} (μg/ml)	ASC _{0-21 zile} (μg.zi/ml)
CMI Herceptin 600 mg s.c. la fiecare trei săptămâni	Ciclu 1	297	28,2 (14,8 - 40,9)	79,3 (56,1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	Ciclu 7 (starea de echilibru)	297	75,0 (35,1 - 123)	149 (86,1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

Perioada de eliminare a trastuzumab

Perioada de eliminare a trastuzumab a fost evaluată după administrarea intravenoasă săptămânală sau la fiecare trei săptămâni, folosind modelul de farmacocinetică populațională. Rezultatele acestor simulări indică faptul că cel puțin 95% dintre pacienți vor atinge concentrații < 1 μg/ml (aproximativ 3% din valorile C_{min,ss} prezise conform criteriilor populaționale, sau eliminare în proporție de 97%) la 7 luni.

5.3 Date preclinice de siguranță

Herceptin pentru administrare intravenoasă

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

Nu s-au realizat studii pe termen lung la animale pentru stabilirea potențialului carcinogen al Herceptin sau pentru determinarea efectelor sale asupra fertilității masculine.

Herceptin pentru administrare subcutanată

A fost efectuat un studiu cu administrare în doză unică, la iepure și un studiu de toxicitate cu administrare de doze repetate cu durată de 13 săptămâni, la maimuța *Cynomolgus*. Studiul la iepure a fost desfășurat pentru examinarea specifică a aspectelor privind toleranța locală. Studiul cu durată de 13 săptămâni a fost realizat pentru a confirma faptul că modificarea căii de administrare și utilizarea unui nou excipient, hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), nu au avut niciun efect asupra caracteristicilor privind siguranța ale Herceptin. Herceptin forma subcutanată a fost bine tolerat la nivel local și sistemic.

Hialuronidaza se găsește în cele mai multe țesuturi ale organismului uman. Luând în considerare studiile convenționale de toxicitate după administrarea de doze repetate, inclusiv criteriile finale de evaluare farmacologice referitoare la siguranță, datele non-clinice referitoare la hialuronidaza umană recombinantă arată faptul că nu există riscuri deosebite pentru oameni. La o expunere sistemică mare, studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate cu rHuPH20 au arătat embriofetotoxicitate la șoarece, dar nu au evidențiat un potențial teratogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)

L-histidină

Clorhidrat de L-histidină monohidrat

α , α - trehaloză dihidrat

L-metionină

Polisorbat 20

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Herceptin forma subcutanată este o soluție gata de utilizare care nu trebuie amestecată sau diluată cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

21 luni

După ce a fost transferat din flacon în seringă, medicamentul este stabil din punct de vedere fizic și chimic timp de 48 ore la 2°C - 8°C și ulterior, timp de 6 ore la temperatura camerei (maximum 30°C), la lumină difuză.

Deoarece Herceptin nu conține conservanți antimicrobieni, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

După ce este scos din frigider, Herceptin forma subcutanată trebuie administrat în decurs de 6 ore și nu trebuie păstrat la temperaturi peste 30°C.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după deschidere, vezi pct. 6.3 și 6.6.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un flacon de 6 ml din sticlă transparentă de tip I cu dop din cauciuc butilic laminat cu film de fluoro-rezină conținând 5 ml soluție (600 mg trastuzumab).

Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Herceptin trebuie să fie inspectat vizual înainte de utilizare, pentru decelarea oricăror particule sau modificări de culoare.

Herceptin este destinat numai pentru administrare în doză unică.

Deoarece Herceptin nu conține conservanți antimicrobieni, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, pregătirea în vederea administrării trebuie să aibă loc în condiții aseptice controlate și validate. După transferul soluției în seringă, se recomandă ca acul utilizat să fie înlocuit cu un capac de închidere pentru a evita uscarea soluției în ac și pentru a nu compromite calitatea medicamentului. Acul pentru injecție hipodermică trebuie atașat la seringă imediat înainte de administrare, după care se ajustează volumul la 5 ml.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/145/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 august 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 August 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

18 Februarie 2016

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Herceptin 600 mg soluție injectabilă în sistem de administrare

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un sistem de administrare conține trastuzumab 600 mg/5 ml, un anticorp monoclonal umanizat IgG₁ produs în suspensie de cultură de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și purificat prin cromatografie de afinitate și de schimb ionic, incluzând proceduri de inactivare virală specifică și de eliminare.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer mamar

Cancer mamar metastazat

Herceptin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar metastazat (CMM), HER2 pozitiv:

- ca monoterapie în cazul pacienților tratați anterior cu cel puțin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică. Chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puțin o antraciclină și un taxan, cu excepția cazurilor în care aceste chimioterapice nu sunt indicate. Pacienții cu receptori hormonali prezenți trebuie de asemenea să fi prezentat un eșec la tratamentul hormonal, cu excepția cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat.
- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică și pentru care nu este indicat tratamentul cu antraciline.
- în asociere cu docetaxel pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică.
- în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru tratamentul pacientelor în perioada postmenopauză, cu CMM cu receptori hormonali prezenți, care nu au fost tratate anterior cu trastuzumab.

Cancer mamar incipient

Herceptin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar incipient (CMI), HER2 pozitiv:

- după intervenție chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) și radioterapie (dacă este cazul) (vezi pct. 5.1).

- după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină și ciclofosamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel.
- în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel și carboplatină.
- în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapia adjuvantă cu Herceptin, pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumori cu diametrul > 2 cm (vezi pct. 4.4 și 5.1).

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

4.2 Doze și mod de administrare

Testarea HER2 este obligatorie înainte de inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 5.1). Tratamentul cu Herceptin trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în administrarea chimioterapiei citotoxice (vezi pct. 4.4) și trebuie administrat numai de către un profesionist din domeniul sănătății.

Este important să verificați etichetele produsului pentru a vă asigura că pacientului i se administrează formularea farmaceutică corectă (intravenoasă sau subcutanată în doză fixă), așa cum a fost prescris. Herceptin pentru administrare subcutanată nu este destinat administrării intravenoase și trebuie administrat numai pe cale subcutanată.

Trecerea de la forma farmaceutică intravenoasă a Herceptin la cea subcutanată și invers, utilizând schema de administrare o dată la trei săptămâni (q3w), a fost investigată în studiul MO22982 (vezi pct. 4.8).

Doze

Doza recomandată de Herceptin forma subcutanată în sistem de administrare este de 600 mg, indiferent de greutatea corporală a pacientului. Nu este necesară o doză de încărcare. Această doză trebuie administrată pe cale subcutanată, la interval de trei săptămâni. Durata administrării este de aproximativ 5 minute.

Dacă o doză nu este administrată din cauza manipulării greșite sau a erorii sistemului de administrare, este recomandată utilizarea unui alt sistem de administrare. În situația unor manipulări greșite sau erori repetate ale sistemului de administrare, trebuie utilizată forma de dozare alternativă, Herceptin 600 mg soluție injectabilă în flacon administrată subcutanat, pentru restul duratei tratamentului.

Dacă doza este administrată parțial în urma manipulării greșite sau a erorii sistemului de administrare, următoarea doză completă trebuie să fie administrată la următoarea vizită planificată, după 3 săptămâni. În situația unor manipulări greșite sau erori repetate ale sistemului de administrare, trebuie utilizată forma de dozare alternativă, Herceptin 600 mg soluție injectabilă în flacon administrată subcutanat, pentru restul duratei tratamentului.

Vezi pct. 5.1 pentru dozele corespunzătoare chimioterapiei combinate.

Durata tratamentului

Pacienții cu CMM trebuie tratați cu Herceptin până la progresia bolii. Pacienții cu CMI trebuie tratați cu Herceptin pe o perioadă de un an sau până la recurența bolii, oricare apare prima; nu se recomandă prelungirea perioadei de tratament după un an la pacienții cu CMI (vezi pct. 5.1).

Reducerea dozei

Nu s-au efectuat reduceri ale dozei de Herceptin pe durata studiilor clinice. Pacienții pot continua tratamentul în timpul perioadelor de mielosupresie reversibilă indusă de chimioterapie, dar în tot acest timp trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea complicațiilor neutropeniei. A se consulta

Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP-ul) pentru paclitaxel, docetaxel sau inhibitor de aromatază, pentru informații privind reducerea dozelor sau întârzierea administrării.

Dacă procentul fracției de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS) scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată insuficiența cardiacă congestivă simptomatică (ICC), trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile. Toți acești pacienți trebuie îndrumați către un medic cardiolog pentru evaluare și trebuie monitorizați ulterior.

Omiterea dozelor

Dacă pacientul omite administrarea unei doze de Herceptin forma subcutanată, este recomandat ca următoarea doză de 600 mg (doza omisă) să fie administrată cât mai curând posibil. Intervalul dintre administrările consecutive de Herceptin forma subcutanată nu trebuie să fie mai mic de trei săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost efectuate studii specifice de farmacocinetică la pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Într-o analiză populațională a farmacocineticii, vârsta și insuficiența renală nu au afectat cinetica trastuzumab.

Copii și adolescenți

Herceptin nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Herceptin 600 mg soluție injectabilă în sistem de administrare este gata pentru utilizare și administrare în doză unică. Doza de 600 mg trebuie administrată sub formă de injecție subcutanată, o dată la trei săptămâni. Locul de injecție trebuie ales alternativ între coapsa stângă și cea dreaptă. Noile injecții trebuie administrate la cel puțin 2,5 cm distanță față de locul anterior, pe piele fără leziuni și niciodată în zone în care pielea este înroșită, cu vânătăi, sensibilă sau indurată. Poate fi necesar ca părul de la locul de injecție să fie înlăturat pentru a facilita fixarea și îndepărtarea benzii adezive a sistemului de administrare.

În timpul tratamentului cu Herceptin forma subcutanată în sistem de administrare, alte medicamente cu administrare subcutanată trebuie injectate, de preferință, în locuri diferite. Pacienții trebuie monitorizați timp de șase ore după administrarea primei injecții și timp de două ore după administrarea următoarelor injecții, pentru identificarea de semne sau simptome caracteristice reacțiilor adverse legate de administrarea medicamentului (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Pentru instrucțiuni privind utilizarea și manipularea Herceptin forma subcutanată, vezi pct. 6.6 din RCP și pct. 7 din prospect.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice, hialuronidaze sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Dispnee severă de repaus din cauza complicațiilor afecțiunii maligne avansate sau care necesită oxigenoterapie suplimentară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație a medicamentului administrat trebuie înregistrată clar (sau menționată) în fișa pacientului.

Herceptin în sistem de administrare este atașat de corp cu ajutorul unei benzi adezive, prin urmare este necesar ca pentru pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la adeziv (tip Acrilic 562), să se ia în considerare, ca alternativă, administrarea Herceptin 600 mg soluție injectabilă în flacon.

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

În prezent, nu sunt disponibile date din studiile clinice privind repetarea tratamentului la pacienții tratați anterior cu Herceptin ca tratament adjuvant.

Disfuncție cardiacă

Considerații generale

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

Toți pacienții candidați pentru tratamentul cu Herceptin, în special cei expuși anterior la o antraciclină și la ciclofosfamidă, au nevoie de o evaluare cardiacă inițială care să includă anamneza și examinarea fizică, electrocardiogramă (ECG), ecocardiogramă și/sau scintigrafie cardiacă (MUGA) sau imagistică prin rezonanță magnetică. Monitorizarea poate ajuta la identificarea pacienților care dezvoltă disfuncție cardiacă. Evaluările cardiace, așa cum au fost efectuate inițial, trebuie repetate la interval de 3 luni în timpul tratamentului și la interval de 6 luni după încetarea tratamentului, timp de până la 24 luni de la ultima administrare a Herceptin. Înainte de a decide inițierea tratamentului cu Herceptin, trebuie efectuată o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc.

Conform analizei de farmacocinetică populațională a tuturor datelor disponibile, trastuzumab poate rămâne în circulația sangvină timp de până la 7 luni după oprirea tratamentului cu Herceptin (vezi pct. 5.2). Pacienții tratați cu antracicline după oprirea tratamentului cu Herceptin pot prezenta risc crescut de disfuncție cardiacă. Dacă este posibil, medicii trebuie să evite tratamentele bazate pe antracicline o perioadă de până la 7 luni după oprirea terapiei cu Herceptin. Dacă sunt utilizate antraciclinele, funcția cardiacă a pacientului trebuie monitorizată cu atenție.

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

Siguranța continuării sau reluării tratamentului cu Herceptin la pacienții care au prezentat disfuncție cardiacă nu a fost studiată prospectiv. Dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile. Toți acești pacienți trebuie îndrumați către un medic cardiolog pentru evaluare și monitorizați ulterior.

Dacă pacienții dezvoltă insuficiență cardiacă simptomatică în timpul tratamentului cu Herceptin, aceasta trebuie tratată cu medicamente pentru tratamentul standard al ICC. Majoritatea pacienților care

au dezvoltat ICC sau disfuncție cardiacă asimptomatică în studiile clinice pivot, au prezentat o ameliorare după administrarea tratamentului medical standard pentru ICC, care a constat într-un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) și un beta-blocant. Majoritatea pacienților cu simptome cardiace și dovezi ale beneficiilor clinice ale tratamentului cu Herceptin au continuat terapia fără evenimente clinice cardiace suplimentare.

Cancer mamar metastazat

Herceptin și antracilinele nu trebuie administrate concomitent pentru tratamentul CMM.

Pacienții cu CMM care au fost tratați anterior cu antraciline prezintă, de asemenea, risc de disfuncție cardiacă în cazul tratamentului cu Herceptin, deși riscul este mai redus decât în cazul utilizării terapiei asociate cu Herceptin și antraciline.

Cancer mamar incipient

În cazul pacienților cu CMI, evaluările cardiace, așa cum au fost realizate inițial, trebuie repetate la interval de 3 luni în timpul tratamentului și la interval de 6 luni după întreruperea tratamentului, timp de până la 24 luni de la ultima administrare a Herceptin. La pacienții la care se administrează chimioterapie conținând antraciline, este recomandată monitorizarea ulterioară anuală, o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.

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

Tratament adjuvant

Herceptin și antracilinele nu trebuie administrate concomitent în tratamentul adjuvant.

La pacienții cu CMI a fost observată o creștere a incidenței evenimentelor cardiace simptomatice și asimptomatice la administrarea de Herceptin (forma farmaceutică intravenoasă) după chimioterapia cu antraciline, comparativ cu administrarea unei scheme terapeutice care conține docetaxel și carboplatină fără antraciline și a fost mai marcată atunci când Herceptin (forma farmaceutică intravenoasă) a fost administrat concomitent cu taxani decât atunci când a fost administrat după tratamentul cu taxani. Indiferent de schema terapeutică utilizată, majoritatea evenimentelor cardiace simptomatice au apărut în primele 18 luni. În unul dintre cele 3 studii clinice pivot efectuate, în care a fost disponibilă o perioadă mediană de urmărire de 5,5 ani (BCIRG006), a fost observată o creștere continuă a frecvenței cumulate a evenimentelor cardiace simptomatice sau a celor legate de FEVS la pacienții la care s-a administrat Herceptin concomitent cu un taxan, după tratamentul cu antraciline, (de până la 2,37%) comparativ cu aproximativ 1% în două brațe comparatoare (antracilină plus ciclofosfamidă urmate de taxan și taxan, carboplatină și Herceptin).

Factorii de risc pentru un eveniment cardiac, identificați în patru studii ample adjuvante, au inclus vârsta înaintată (> 50 ani), valoarea scăzută a FEVS (< 55%) la momentul inițial, înainte sau după inițierea tratamentului cu paclitaxel, scăderea valorii FEVS cu 10-15 puncte și utilizarea anterioară sau concomitentă a medicației antihipertensive. La pacienții cărora li s-a administrat Herceptin după finalizarea unei chimioterapii adjuvante, riscul de disfuncție cardiacă a fost asociat cu o creștere a dozei cumulative de antracilină administrate înaintea inițierii tratamentului cu Herceptin și a unui indice de masă corporală (IMC) > 25 kg/m².

Tratament neoadjuvant-adjuvant

La pacienții cu CMI eligibili pentru tratamentul neoadjuvant-adjuvant, Herceptin trebuie utilizat concomitent cu antraciline doar la pacienții care nu au mai fost tratați anterior cu chimioterapie și în asociere numai cu scheme terapeutice ce conțin doze reduse de antraciline, și anume, doze cumulative maxime de 180 mg/m² doxorubicină sau de 360 mg/m² epirubicină.

Dacă în cadrul tratamentului neoadjuvant, pacienților li s-a administrat un tratament complet care a constat în administrarea concomitentă a unor doze reduse de antraciline și Herceptin, nu trebuie administrată chimioterapie citotoxică adițională după intervenția chirurgicală. În alte situații, decizia de administrare a unei chimioterapii citotoxice suplimentare se ia pe baza factorilor individuali.

În prezent, experiența privind administrarea concomitentă a trastuzumab cu scheme terapeutice ce conțin doze reduse de antraciline este limitată la două studii clinice (MO16432 și BO22227).

În studiul clinic pivot MO16432, Herceptin a fost administrat concomitent cu chimioterapie neoadjuvantă care a conținut trei cicluri de doxorubicină (doză cumulativă de 180 mg/m²). Incidența disfuncției cardiace simptomatice a fost de 1,7% în brațul de tratament cu Herceptin.

În studiul clinic pivot BO22227, Herceptin a fost administrat concomitent cu chimioterapie neoadjuvantă care a conținut patru cicluri de epirubicină (doză cumulativă de 300 mg/m²); după o perioadă de urmărire mediană de 40 de luni, incidența insuficienței cardiace congestive a fost de 0,0% în brațul de tratament cu Herceptin pentru administrare intravenoasă și de 0,7% în brațul de tratament cu Herceptin pentru administrare subcutanată. La pacienții cu greutate corporală mai mică (<59 kg, cvartila inferioară a greutății corporale) doza fixă utilizată în brațul de tratament cu Herceptin pentru administrare subcutanată nu a fost asociată cu creșterea riscului de evenimente cardiace sau cu scăderea semnificativă a FEVS.

La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, experiența clinică este limitată.

Reacții adverse legate de administrare

Reacțiile adverse legate de administrare (RAA) apar în cazul Herceptin forma subcutanată. Premedicația poate fi utilizată pentru a reduce riscul apariției de RAA.

Cu toate că RAA grave, incluzând dispnee, hipotensiune arterială, wheezing, bronhospasm, tahicardie, reducere a saturației în oxigen și detresă respiratorie nu au fost raportate în studiile clinice cu Herceptin forma subcutanată, se recomandă precauție deoarece aceste reacții au fost asociate cu administrarea formei farmaceutice intravenoase. În vederea identificării RAA, pacienții trebuie monitorizați timp de șase ore după administrarea primei injecții și timp de două ore după administrarea următoarelor injecții. Aceștia pot fi tratați cu un analgezic/antipiretic precum meperidină sau paracetamol, sau un antihistaminic cum ar fi difenhidramină. Reacțiile grave apărute după administrarea intravenoasă a Herceptin au răspuns cu succes la terapia de susținere cu oxigen, beta-agoniști și corticosteroizi. În cazuri rare, aceste reacții au fost asociate cu o evoluție clinică letală. Pacienții care prezintă dispnee de repaus, determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților, pot prezenta un risc mai mare de RAA asociate cu evoluție clinică letală. Prin urmare, acești pacienți nu trebuie tratați cu Herceptin (vezi pct. 4.3).

Evenimente pulmonare

Se recomandă precauție la utilizarea de Herceptin forma subcutanată deoarece în perioada ulterioară punerii pe piață, au fost raportate evenimente pulmonare severe la utilizarea formei farmaceutice intravenoase (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au fost ocazional letale și pot să apară ca parte a reacțiilor adverse legate de perfuzie sau a reacțiilor cu debut tardiv. În plus, au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială, inclusiv infiltrate pulmonare, sindrom de detresă respiratorie acută, pneumonie, pneumonită, revărsat pleural, tulburări respiratorii, edem pulmonar acut și insuficiență respiratorie. Factorii de risc asociați cu apariția bolii pulmonare interstițiale includ tratament anterior sau concomitent cu alte medicamente antineoplazice cunoscute ca fiind asociate cu aceasta, precum

taxani, gemcitabină, vinorelbina și radioterapie. Pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților, pot prezenta un risc mai mare de evenimente pulmonare. Prin urmare, acești pacienți nu trebuie tratați cu Herceptin (vezi pct. 4.3). Se recomandă precauție pentru cazurile de pneumonită, în special la pacienții tratați concomitent cu taxani.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile medicamentoase. Nu au fost observate interacțiuni semnificative clinic între Herceptin și medicamentele administrate concomitent în studiile clinice.

Efectul trastuzumab asupra farmacocineticii altor medicamente antineoplazice

Datele farmacocinetice din studiile clinice BO15935 și M77004 efectuate la femei cu CMM HER2 pozitiv au sugerat faptul că expunerea la paclitaxel și la doxorubicină (și la metaboliții lor principali, 6- α -hidroxil-paclitaxel, POH și doxorubicinol, DOL) nu s-a modificat în prezența trastuzumab (doză de încărcare de 8 mg/kg sau 4 mg/kg i.v., urmată de 6 mg/kg i.v. la interval de 3 săptămâni sau, respectiv, de 2 mg/kg i.v. la interval de 1 săptămână).

Cu toate acestea, trastuzumab poate determina creșterea expunerii globale la unul dintre metaboliții doxorubicinei (7-deoxi-13-dihidro-doxorubicinonă, D7D). Bioactivitatea D7D și impactul clinic al creșterii concentrației acestui metabolit nu au fost clare.

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

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

Efectul medicamentelor antineoplazice asupra farmacocineticii trastuzumab

Prin compararea concentrațiilor plasmatice de trastuzumab obținute prin simulare după administrarea Herceptin în monoterapie (4 mg/kg i.v. doză de încărcare / 2 mg/kg i.v., la interval de 1 săptămână) și a concentrațiilor plasmatice observate la femeile japoneze cu CMM HER2 pozitiv (studiul clinic JP16003), nu a fost identificat niciun efect al administrării concomitente de docetaxel asupra farmacocineticii trastuzumab.

Compararea rezultatelor farmacocinetice din două studii clinice de fază II (BO15935 și M77004) și un studiu clinic de fază III (H0648g) în care pacienții au fost tratați concomitent cu Herceptin și paclitaxel, și două studii clinice de fază II în care Herceptin a fost administrat ca monoterapie (W016229 și MO16982), desfășurate la femei cu CMM HER2 pozitiv, indică faptul că valorile individuale și medii ale concentrațiilor plasmatice minime ale trastuzumab au variat în cadrul studiilor clinice și între acestea, dar nu a existat un efect clar al administrării concomitente de paclitaxel asupra farmacocineticii trastuzumab. Compararea datelor farmacocinetice din studiul M77004, în care pacientele cu CMM HER2 pozitiv au fost tratate concomitent cu Herceptin, paclitaxel și doxorubicină, cu datele farmacocinetice din studiile în care Herceptin a fost administrat ca monoterapie (studiul

H0649g) sau în asociere cu o antraciclină plus ciclofosamidă sau paclitaxel (studiul H0648g), nu au sugerat niciun efect al doxorubicinei și a paclitaxelului asupra farmacocineticii trastuzumab.

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

Administrarea concomitentă de anastrozol nu a părut să influențeze farmacocinetica trastuzumab.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă / Contracepția

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

Sarcina

Studii privind reproducerea, efectuate la maimuțe *Cynomolgus*, utilizându-se doze de Herceptin forma intravenoasă de până la 25 ori mai mari decât doza de întreținere săptămânală la om, de 2 mg/kg, nu au evidențiat afectarea fertilității sau efecte dăunătoare asupra fătului. S-a observat că trastuzumab traversează bariera placentară în cursul dezvoltării fetale timpurii (zilele 20-50 de gestație) și tardive (zilele 120-150 de gestație). Nu se cunoaște dacă Herceptin poate afecta capacitatea de reproducere. Pentru că studiile la animale privind reproducerea nu sunt întotdeauna predictibile pentru reactivitatea umană, trebuie evitată administrarea de Herceptin în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor când beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

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

Alăptarea

Un studiu desfășurat la maimuțe *Cynomolgus* în perioada de lactație utilizându-se doze de Herceptin forma intravenoasă de 25 ori mai mari decât doza de întreținere săptămânală la om, de 2 mg/kg, a demonstrat că trastuzumab este excretat în lapte. Prezența trastuzumab în plasma puilor de maimuță nou-născuți nu a fost asociată cu nicio reacție adversă asupra creșterii sau asupra dezvoltării de la naștere până la vârsta de o lună. Nu se cunoaște dacă trastuzumab se excrează în laptele uman. Având în vedere că IgG₁ este secretată în laptele uman iar potențialul de a dăuna nou-născutului este necunoscut, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul terapiei cu Herceptin și timp de 7 luni după ultima doză.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la fertilitate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Herceptin nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții care prezintă simptome legate de administrarea medicamentului (vezi pct. 4.4) trebuie sfătuiți să nu conducă și să nu folosească utilaje până la remisia simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Printre cele mai grave și/sau frecvente reacții adverse raportate ca urmare a administrării de Herceptin (forma farmaceutică intravenoasă și subcutanată) se numără disfuncția cardiacă, reacțiile adverse legate de administrare, hematotoxicitatea (în special neutropenia), infecțiile și reacțiile adverse pulmonare.

Profilul de siguranță al Herceptin forma subcutanată (evaluat la 298 și 297 de pacienți cu CMI tratați cu forma farmaceutică intravenoasă, respectiv cu cea subcutanată) rezultat din studiul clinic pivot BO22227 a fost în general similar cu profilul de siguranță cunoscut pentru forma farmaceutică intravenoasă.

Reacțiile adverse severe (definite conform Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimentele Adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI CTCAE grad ≥ 3) versiunea 3.0) au fost egal distribuite între cele două forme ale Herceptin (52,3% în cazul formei farmaceutice intravenoase, comparativ cu 53,5% în cazul formei farmaceutice subcutanate).

Unele evenimente/reacții adverse au fost raportate cu o incidență mai mare în cazul formei farmaceutice subcutanate:

- Reacții adverse grave (cele mai multe fiind identificate în urma spitalizării pacientului sau a prelungirii spitalizării); 14,1% în cazul formei intravenoase, comparativ cu 21,5% în cazul formei farmaceutice subcutanate. Diferența dintre incidența evenimentelor adverse grave între cele două forme farmaceutice a fost determinată în principal de infecțiile însoțite sau nu de neutropenie (4,4% comparativ cu 8,1%) și de tulburările cardiace (0,7% comparativ cu 1,7%);
- Infecții post-operatorii ale rănilor (severe și/sau grave): 1,7% pentru forma farmaceutică intravenoasă, comparativ cu 3,0% pentru forma farmaceutică subcutanată;
- Reacții adverse legate de administrare: 37,2% pentru forma farmaceutică intravenoasă, comparativ cu 47,8% pentru forma farmaceutică subcutanată, în timpul fazei de tratament.
- Hipertensiune arterială: 4,7% pentru forma farmaceutică intravenoasă, comparativ cu 9,8% pentru forma farmaceutică subcutanată.

Lista tabelară a reacțiilor adverse în cazul administrării formei intravenoase

La acest punct, au fost utilizate următoarele categorii de frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse prezentate în Tabelul 1 sunt cele care au fost raportate în asociere cu administrarea de Herceptin forma intravenoasă în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie în studiile clinice pivot și în perioada ulterioară punerii pe piață.

Toți termenii incluși au la bază cel mai mare procent observat în studiile clinice pivot.

Tabelul 1: Reacții adverse raportate în cazul tratamentului cu Herceptin forma intravenoasă administrat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie, în studiile clinice pivot (N = 8386) și în perioada ulterioară punerii pe piață

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Infecții și infestări	Infecție	Foarte frecvente
	Rinofaringită	Foarte frecvente
	Sepsis neutropenic	Frecvente
	Cistită	Frecvente
	Herpes zoster	Frecvente
	Gripă	Frecvente
	Sinuzită	Frecvente
	Infecție cutanată	Frecvente
	Rinită	Frecvente
	Infecție la nivelul tractului respirator superior	Frecvente
	Infecție la nivelul tractului urinar	Frecvente
	Erizipel	Frecvente
	Celulită	Frecvente
	Faringită	Frecvente
	Sepsis	Mai puțin frecvente
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Progresie a tumorii maligne	Frecvență necunoscută
	Progresie a tumorii	Frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie febrilă	Foarte frecvente
	Anemie	Foarte frecvente
	Neutropenie	Foarte frecvente
	Scădere a numărului de leucocite/leucopenie	Foarte frecvente
	Trombocitopenie	Foarte frecvente
	Hipoprotrombinemie	Frecvență necunoscută
	Trombocitopenie imună	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Frecvente
	+Reacție anafilactică	Frecvență necunoscută
	+Șoc anafilactic	Frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere ponderală	Foarte frecvente
	Anorexie	Foarte frecvente
	Hiperkaliemie	Frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Insomnie	Foarte frecvente
	Anxietate	Frecvente
	Depresie	Frecvente
	Tulburări de gândire	Frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Tulburări ale sistemului nervos	¹ Tremor	Foarte frecvente
	Amețeli	Foarte frecvente
	Cefalee	Foarte frecvente
	Parestezie	Foarte frecvente
	Disgeuzie	Foarte frecvente
	Neuropatie periferică	Frecvente
	Hipertonie	Frecvente
	Somnolență	Frecvente
	Ataxie	Frecvente
	Pareză	Rare
	Edem cerebral	Frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Conjunctivită	Foarte frecvente
	Creștere a secreției lacrimale	Foarte frecvente
	Xeroftalmie	Frecvente
	Edem papilar	Frecvență necunoscută
	Hemoragie retiniană	Frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Surditate	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	¹ Hipotensiune arterială	Foarte frecvente
	¹ Hipertensiune arterială	Foarte frecvente
	¹ Bătăi neregulate ale inimii	Foarte frecvente
	¹ Palpitații	Foarte frecvente
	¹ Flutter cardiac	Foarte frecvente
	Scădere a fracției de ejeție*	Foarte frecvente
	⁺ Insuficiență cardiacă (congestivă)	Frecvente
	⁺¹ Tahiaritmie supraventriculară	Frecvente
	Cardiomiopatie	Frecvente
	Exudat pericardic	Mai puțin frecvente
	Șoc cardiogen	Frecvență necunoscută
	Pericardită	Frecvență necunoscută
	Bradicardie	Frecvență necunoscută
	Zgomot de galop prezent	Frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Bufeuri	Foarte frecvente
	⁺¹ Hipotensiune arterială	Frecvente
	Vasodilatație	Frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	⁺¹ Wheezing	Foarte frecvente
	⁺ Dispnee	Foarte frecvente
	Tuse	Foarte frecvente
	Epistaxis	Foarte frecvente
	Rinoree	Foarte frecvente
	⁺ Pneumonie	Frecvente
	Astm bronșic	Frecvente
	Tulburări pulmonare	Frecvente
	⁺ Revărsat pleural	Frecvente
	Pneumonită	Rare
	⁺ Fibroză pulmonară	Frecvență necunoscută
	⁺ Detresă respiratorie	Frecvență necunoscută
	⁺ Insuficiență respiratorie	Frecvență necunoscută
	⁺ Infiltrate pulmonare	Frecvență necunoscută
	⁺ Edem pulmonar acut	Frecvență necunoscută
	⁺ Sindrom de detresă respiratorie acută	Frecvență necunoscută
	⁺ Bronhospasm	Frecvență necunoscută
	⁺ Hipoxie	Frecvență necunoscută
	⁺ Scădere a saturației în oxigen	Frecvență necunoscută
	Edem laringeal	Frecvență necunoscută
Ortopnee	Frecvență necunoscută	
Edem pulmonar	Frecvență necunoscută	
Boală pulmonară interstițială	Frecvență necunoscută	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente
	Vărsături	Foarte frecvente
	Greață	Foarte frecvente
	¹ Edem al buzelor	Foarte frecvente
	Durere abdominală	Foarte frecvente
	Dispepsie	Foarte frecvente
	Constipație	Foarte frecvente
	Stomatită	Foarte frecvente
	Pancreatită	Frecvente
	Hemoroizi	Frecvente
	Xerostomie	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Afectare hepatocelulară	Frecvente
	Hepatită	Frecvente
	Sensibilitate hepatică	Frecvente
	Icter	Rare
	Insuficiență hepatică	Frecvență necunoscută

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem	Foarte frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie	Foarte frecvente
	¹ Edem facial	Foarte frecvente
	Alopecie	Foarte frecvente
	Modificări ale unghiilor	Foarte frecvente
	Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară	Foarte frecvente
	Acnee	Frecvente
	Xerodermie	Frecvente
	Echimoze	Frecvente
	Hiperhidroză	Frecvente
	Erupție cutanată maculopapulară tranzitorie	Frecvente
	Prurit	Frecvente
	Onicoclazie	Frecvente
	Dermatită	Frecvente
	Urticarie	Mai puțin frecvente
Angioedem	Frecvență necunoscută	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Foarte frecvente
	¹ Contractură musculară	Foarte frecvente
	Mialgie	Foarte frecvente
	Artrită	Frecvente
	Dorsalgie	Frecvente
	Durere osoasă	Frecvente
	Spasme musculare	Frecvente
	Durere cervicală	Frecvente
	Durere la nivelul extremităților	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Tulburări renale	Frecvente
	Glomerulonefrită membranoasă	Frecvență necunoscută
	Glomerulonefropatie	Frecvență necunoscută
	Insuficiență renală	Frecvență necunoscută
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală	Oligohidramnios	Frecvență necunoscută
	Hipoplazie renală	Frecvență necunoscută
	Hipoplazie pulmonară	Frecvență necunoscută
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Inflamație a sânelor/mastită	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Foarte frecvente
	Durere toracică	Foarte frecvente
	Frisoane	Foarte frecvente
	Fatigabilitate	Foarte frecvente
	Simptome asemănătoare gripei	Foarte frecvente
	Reacții asociate perfuziei	Foarte frecvente
	Durere	Foarte frecvente
	Pirexie	Foarte frecvente
	Inflamație a mucoaselor	Foarte frecvente
	Edem periferic	Foarte frecvente
	Stare generală de rău	Frecvente
Edem	Frecvente	

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Contuzii	Frecvente

+ Denotă reacțiile adverse care au fost raportate în asociere cu o evoluție letală.

¹ Denotă reacțiile adverse care au fost raportate în mare măsură în asociere cu reacțiile legate de administrare. Nu sunt disponibile procente specifice.

* Observate în terapia asociată după antraciline și în asociere cu taxani.

Descrierea anumitor reacțiilor adverse

Disfuncție cardiacă

Insuficiența cardiacă congestivă (clasa II-IV NYHA) este o reacție adversă frecventă care a fost observată la administrarea de Herceptin. Aceasta a fost asociată cu deces. La pacienții cărora li s-a administrat Herceptin au fost observate semne și simptome ale disfuncției cardiace precum dispnee, ortopnee, tuse crescândă, edem pulmonar, galop Z3 sau fracție de ejecție ventriculară scăzută (vezi pct. 4.4).

În 3 studii clinice pivot, în care tratamentul adjuvant cu Herceptin forma intravenoasă în asociere cu chimioterapie a fost administrat pacienților cu CMI, incidența disfuncției cardiace de grad 3/4 (în special insuficiență cardiacă congestivă simptomatică) a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat numai chimioterapie (nu li s-a administrat Herceptin) și la pacienții cărora li s-a administrat secvențial Herceptin după un taxan (0,3%-0,4%). Cea mai mare incidență a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat Herceptin concomitent cu un taxan (2,0%). În tratamentul neoadjuvant, experiența privind administrarea concomitentă de Herceptin cu scheme terapeutice ce conțin doze reduse de antraciline este limitată (vezi pct. 4.4).

Atunci când Herceptin a fost administrat după finalizarea chimioterapiei adjuvante, insuficiența cardiacă clasa III-IV NYHA a fost observată la 0,6% dintre pacienți în brațul cu durata tratamentului de un an, după o perioadă mediană de urmărire de 12 luni. În studiul BO16348, după o perioadă mediană de urmărire de 8 ani, incidența ICC severe (clasa III și IV NYHA) în brațul de tratament cu Herceptin administrat pe o perioadă de 1 an a fost de 0,8%, iar incidența disfuncției ventriculului stâng simptomatice și asimptomatice ușoare a fost de 4,6%.

Reversibilitatea ICC severe (confirmată de cel puțin două valori consecutive ale FEVS \geq 50% după eveniment) a fost evidentă la 71,4% dintre pacienții tratați cu Herceptin. Reversibilitatea disfuncției ventriculului stâng simptomatice și asimptomatice ușoare a fost observată la 79,5% dintre pacienți. Aproximativ 17% dintre evenimentele legate de disfuncția cardiacă au apărut după terminarea tratamentului cu Herceptin.

În studiile clinice pivot în care Herceptin forma intravenoasă a fost administrat pacienților cu CMM, incidența disfuncției cardiace a variat între 9% și 12% atunci când a fost administrat în asociere cu paclitaxel, comparativ cu 1%-4% atunci când paclitaxel a fost administrat în monoterapie. În cazul monoterapiei, incidența a variat între 6%-9%. Cea mai mare incidență a disfuncției cardiace a fost observată la pacienții cărora li s-a administrat Herceptin concomitent cu antraciline/ciclofosamidă (27%) și a fost semnificativ mai mare decât în cazul monoterapiei cu antraciline/ciclofosamidă (7%-10%). Ulterior, într-un studiu clinic prospectiv care a monitorizat funcția cardiacă, incidența ICC simptomatică a fost de 2,2% la pacienții cărora li s-a administrat Herceptin și docetaxel, comparativ cu 0% la pacienții cărora li s-a administrat docetaxel în monoterapie. Majoritatea pacienților (79%) care au dezvoltat disfuncție cardiacă în timpul acestor studii clinice, au prezentat o îmbunătățire a stării lor după ce li s-a administrat tratament standard pentru ICC.

Reacții adverse legate de administrare/hipersensibilitate

Reacțiile adverse legate de administrare (RAA)/reacțiile de hipersensibilitate precum frisoane și/sau febră, dispnee, hipotensiune arterială, wheezing, bronhospasm, tahicardie, reducere a saturației în

oxigen, detresă respiratorie, erupție cutanată tranzitorie, greață, vărsături și cefalee au fost observate în studiile clinice pivot cu Herceptin (vezi pct. 4.4). Frecvența RAA de toate gradele a variat între studii în funcție de indicație, de metodologia de colectare a datelor și de administrarea trastuzumab fie concomitent cu chimioterapie, fie ca monoterapie.

Reacțiile anafilactice au fost observate în cazuri izolate.

Hematotoxicitate

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

Evenimente pulmonare

Reacțiile adverse pulmonare severe au apărut în asocieră cu utilizarea de Herceptin și au fost asociate cu deces. Acestea includ, dar nu sunt limitate la, infiltrate pulmonare, sindrom de detresă respiratorie acută, pneumonie, pneumonită, revărsat pleural, detresă respiratorie, edem pulmonar acut și insuficiență respiratorie (vezi pct. 4.4).

Descrierea anumitor reacții adverse în cazul formei subcutanate

Reacții adverse legate de administrare

În studiul clinic pivot BO22227, incidența RAA de toate gradele a fost de 37,2% în cazul Herceptin forma intravenoasă și de 47,8% în cazul Herceptin forma subcutanată; reacții adverse severe de grad 3 au fost raportate la 2,0% și respectiv, la 1,7% dintre pacienți, în timpul fazei de tratament; nu au fost observate reacții adverse severe de grad 4 sau 5. Toate RAA severe observate în cazul Herceptin forma subcutanată au apărut în timpul administrării concomitente cu chimioterapie. Cea mai frecventă reacție adversă severă a fost hipersensibilitatea.

Reacțiile adverse sistemice au inclus hipersensibilitate, hipotensiune arterială, tahicardie, tuse și dispnee. Reacțiile adverse locale au inclus eritem, prurit, edem, erupții cutanate tranzitorii și durere, apărute la nivelul locului de administrare.

Infecții

Incidența infecțiilor severe (NCI CTCAE grad ≥ 3) a fost de 5,0% în brațul cu Herceptin forma intravenoasă, comparativ cu 7,1% în brațul cu Herceptin forma subcutanată.

Incidența infecțiilor grave (cele mai multe dintre acestea fiind identificate în urma spitalizării pacientului sau a prelungirii spitalizării), a fost de 4,4% în brațul cu Herceptin forma intravenoasă și, respectiv, 8,1% în brațul cu Herceptin forma subcutanată. Diferența dintre cele două forme farmaceutice a fost observată în principal în timpul fazei de tratament adjuvant (monoterapie) și a fost determinată în principal de infecțiile post-operatorii ale rănilor și, de asemenea, de alte infecții precum infecții ale tractului respirator, pielonefrită acută și sepsis. Durata medie de remisie a reacțiilor adverse a fost de 13 zile în cazul brațului de tratament cu Herceptin pentru administrare intravenoasă și de 17 zile în cazul brațului de tratament cu Herceptin pentru administrare subcutanată.

Evenimente de natură hipertensivă

În studiul clinic pivot BO22227, au fost de două ori mai mulți pacienți care au raportat hipertensiunea arterială în cazul Herceptin forma subcutanată (4,7% în cazul administrării intravenoase, comparativ cu 9,8% în cazul administrării subcutanate), existând o proporție mai mare a pacienților cu reacții adverse severe (NCI CTCAE grad ≥ 3): $< 1\%$ în cazul administrării intravenoase, comparativ cu 2,0% în cazul administrării subcutanate. Toți pacienții la care a fost raportată hipertensiunea arterială severă,

au avut antecedente de hipertensiune arterială înainte de a participa în studiul clinic, cu excepția unui singur pacient. Unele dintre aceste reacții adverse severe au apărut în ziua administrării injecției.

Imunogenitate

În cadrul tratamentului neoadjuvant-adjuvant al CMI, 8,1% (24/296) dintre pacienții tratați cu Herceptin forma intravenoasă și 14,9% (44/295) dintre pacienții tratați cu Herceptin pentru administrare subcutanată au dezvoltat anticorpi anti-trastuzumab (indiferent de prezența anticorpului la momentul inițial). Anticorpii neutralizanți anti-trastuzumab au fost depistați în probe prelevate după momentul inițial, la 2 din 24 pacienți cărora li s-a administrat tratament cu Herceptin pentru administrare intravenoasă și la 4 din 44 dintre pacienții tratați cu Herceptin pentru administrare subcutanată în flacon. Un procent de 20,0% dintre pacienții tratați cu Herceptin forma subcutanată au dezvoltat anticorpi ai excipientului hialuronidază (rHuPH20).

Relevanța clinică a acestor anticorpi nu este cunoscută. În orice caz, farmacocinetica, eficacitatea (determinată prin Răspunsul Complet patologic [RCp]) și siguranța, determinate conform incidenței reacțiilor adverse legate de administrare (RAA) corespunzătoare Herceptin pentru administrare intravenoasă și a Herceptin pentru administrare subcutanată, nu au părut să fie afectate de existența acestor anticorpi.

Detalii privind măsurile de reducere la minimum a riscului, care sunt în concordanță cu Planul de management al riscului de la nivelul UE, sunt prezentate la pct. 4.4.

Trecerea de la tratamentul cu forma farmaceutică intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a Herceptin și invers

Studiul MO22982 a analizat trecerea de la forma farmaceutică intravenoasă a Herceptin la cea subcutanată a Herceptin, având ca obiectiv principal evaluarea preferinței pacientului fie pentru calea intravenoasă, fie pentru cea subcutanată, în cazul administrării trastuzumab. În acest studiu clinic au fost evaluate 2 cohorte (una la care s-a administrat forma farmaceutică subcutanată în flacon și una la care s-a administrat forma farmaceutică subcutanată în sistem de administrare), utilizând un design încrucișat, cu 2 brațe, cu 488 de pacienți randomizați în una dintre cele două secvențe diferite de tratament cu Herceptin administrat o dată la trei săptămâni (i.v. [Ciclurile 1-4] → s.c. [Ciclurile 5-8] sau s.c. [Ciclurile 1-4] → i.v. [Ciclurile 5-8]). Pacienții au fost fie netratați anterior cu Herceptin i.v. (20,3%), fie tratați anterior cu Herceptin i.v. (79,7%). În cazul secvenței i.v. → s.c. (cohorta combinată, cărora li s-a administrat forma farmaceutică s.c. în flacon și în sistem de administrare), incidențele evenimentelor adverse (de toate gradele) au fost de 53,8% în perioada dinaintea trecerii de la o formă farmaceutică la alta (Ciclurile 1-4) și de 56,4% ulterior trecerii (Ciclurile 5-8). În cazul secvenței s.c. → i.v. (cohorta combinată, cărora li s-a administrat forma farmaceutică s.c. în flacon și în sistem de administrare), incidențele evenimentelor adverse (de toate gradele) au fost de 65,4% în perioada dinaintea trecerii de la o formă farmaceutică la alta și de 48,7% ulterior trecerii.

În perioada anterioară trecerii de la o formă la alta (Ciclurile 1-4), incidențele reacțiilor adverse, a reacțiilor adverse de gradul 3 și a întreruperilor de tratament din cauza reacțiilor adverse, au fost scăzute (< 5%), acest lucru fiind similar cu incidențele din perioada ulterioară trecerii (Ciclurile 5-8). Nu s-au raportat reacții adverse de grad 4 sau 5.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată (vezi detalii mai jos).

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Au fost administrate doze unice de până la 960 mg Herceptin forma subcutanată, fără a fi raportate efecte nedorite.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC03

Herceptin forma subcutanată conține hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), o enzimă utilizată pentru a crește dispersia și absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale subcutanată.

Trastuzumab este un anticorp monoclonal IgG₁ umanizat recombinant, anti receptor al factorului de creștere epidermal uman 2 (HER2). Expriamarea în exces a HER2 este observată în 20-30% din cazurile de cancer mamar primare. Studiile indică faptul că pacienții cu cancer mamar ale căror tumori prezintă exprimare în exces a HER2, au o durată mai mică de supraviețuire fără semne de boală decât cei ale căror tumori nu au HER2 în exces. Porțiunea extracelulară a receptorului (ECD, p105) poate fi eliberată în circuitul sanguin și măsurată în probe sanguine.

Mecanism de acțiune

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

Detectarea exprimării în exces a HER2 sau a amplificării genei HER2

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

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

Pentru asigurarea acurateții și a reproductibilității rezultatelor, testele trebuie efectuate în laboratoare specializate care pot asigura validarea metodelor de testare.

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

Tabelul 2: Sistemul de cuantificare recomandat pentru evaluarea gradului de colorație IHC

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

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

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

Pentru instrucțiuni complete asupra performanțelor testelor și interpretare, vă rugăm să verificați instrucțiunile testelor validate de tip FISH sau CISH. De asemenea, se aplică recomandările oficiale pentru testarea HER2.

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

Eficacitate și siguranță clinică

Cancer mamar metastazat

Forma intravenoasă

Herceptin a fost utilizat în studii clinice ca monoterapie (Herceptin singur) la pacienții cu cancer mamar metastazat, ale căror tumori exprimau HER2 în exces și la care tratamentul bolii lor metastatice cu una sau mai multe scheme chimioterapice a fost ineficace.

Herceptin a fost administrat, de asemenea, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel, la pacienții care nu au utilizat anterior chimioterapie pentru boala lor metastatică. Pacienții care au utilizat anterior chimioterapie adjuvantă care conținea antraciline, au fost tratați cu paclitaxel (175 mg/m² în perfuzie cu durată de 3 ore) asociat sau nu cu Herceptin. Într-un studiu clinic pivot cu docetaxel (100 mg/m² administrat în perfuzie cu durată de o oră) administrat în asociere sau nu cu Herceptin, 60% dintre pacienți au utilizat anterior chimioterapie adjuvantă care conține antraciline. Pacienții au fost tratați cu Herceptin până la progresia bolii.

Eficacitatea asocierii de Herceptin cu paclitaxel la pacienții care nu au utilizat anterior chimioterapie adjuvantă cu antraciline nu a fost studiată. În orice caz, asocierea Herceptin cu docetaxel a fost eficientă, indiferent dacă pacienții au urmat sau nu tratament anterior adjuvant cu antraciline.

Metoda de evaluare a exprimării în exces a HER2, utilizată pentru a stabili eligibilitatea pacienților în studiile clinice pivot pentru tratamentul cu Herceptin în monoterapie și Herceptin plus paclitaxel, s-a bazat pe tehnici de colorare imunohistochimică pentru HER2 pe eșantioane fixate din tumori mamare, utilizând anticorpi monoclonali murinici CB11 și 4D5. Aceste țesuturi tumorale au fost fixate cu formol sau fixator Bouin. Evaluarea acestei investigații s-a realizat într-un laborator central utilizând o scală de la 0 la 3+. Pacienții clasificați ca nivel de colorație 2+ sau 3+ au fost incluși în studiu, iar cei cu 0 sau 1+ au fost excluși. Mai mult de 70% dintre pacienții incluși au prezentat HER2 de grad 3+. Datele obținute sugerează că efectele benefice au fost mai mari la pacienții cu grad mai mare de exprimare în exces a HER2 (3+).

Metoda principală de testare utilizată pentru a determina pozitivitatea HER2 în testul pivot cu docetaxel, cu sau fără Herceptin, a fost imunohistochimia. Un număr mic de pacienți au fost testați utilizând hibridizarea fluorescență *in situ* (FISH). În acest studiu clinic, 87% dintre pacienții incluși erau IHC3+ iar 95% dintre pacienții incluși erau IHC3+ și/sau FISH-pozitiv.

Schema terapeutică săptămânală în CMM

Rezultatele privind eficacitatea din studiile cu utilizarea în monoterapie și în terapie asociată sunt prezentate în Tabelul 3:

Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea din studiile cu utilizare în monoterapie și în terapie asociată

Parametru	Monoterapie	Terapie asociată			
	Herceptin ¹	Herceptin plus paclitaxel ²	Paclitaxel ²	Herceptin plus docetaxel ³	Docetaxel ³
	N=172	N=68	N=77	N=92	N=94
Rata de răspuns (ÎI 95%)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Durata mediană a răspunsului (luni) (ÎI 95%)	9,1 (5,6 - 10,3)	8,3 (7,3 - 8,8)	4,6 (3,7 - 7,4)	11,7 (9,3 - 15,0)	5,7 (4,6 - 7,6)
Durata mediană a TTP (luni) (ÎI 95%)	3,2 (2,6 - 3,5)	7,1 (6,2 - 12,0)	3,0 (2,0 - 4,4)	11,7 (9,2 - 13,5)	6,1 (5,4 - 7,2)
Durata mediană a supraviețuirii (luni) (ÎI 95%)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6 - 33,7)	17,9 (11,2 - 23,8)	31,2 (27,3 - 40,8)	22,74 (19,1 - 30,8)

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

1. Studiul H0649g: subpopulația de pacienți IHC3+
2. Studiul H0648g: subpopulația de pacienți IHC3+
3. Studiul M77001: Set de analiză complet (intenție de tratament), rezultate la 24 luni

Tratament asociat cu Herceptin și anastrozol

Herceptin în asociere cu anastrozol a fost studiat ca tratament de primă linie la pacientele în perioada postmenopauză, cu CMM cu receptori HER2 exprimați în exces, cu status-ul receptorilor hormonal (adică receptori de estrogen (ER) și/sau receptori de progesteron (PR)) pozitiv. Supraviețuirea fără progresie a bolii a fost de două ori mai mare în brațul Herceptin plus anastrozol comparativ cu brațul cu anastrozol (4,8 luni comparativ cu 2,4 luni). Alți parametri pentru care s-au observat îmbunătățiri în cazul tratamentului asociat, sunt: răspunsul general (16,5% comparativ cu 6,7%); rata beneficiului clinic (42,7% comparativ cu 27,9%); timpul până la progresie (4,8 luni comparativ cu 2,4 luni). Nu s-a înregistrat nicio diferență între cele două brațe de tratament privind timpul până la răspuns și durata răspunsului. Valoarea mediană a supraviețuirii generale a fost extinsă cu 4,6 luni pentru pacienții din brațul cu tratament asociat. Diferența nu a fost semnificativă statistic, și cu toate acestea, mai mult de

jumătate dintre pacientele din brațul cu anastrozol în monoterapie, după progresia bolii, au fost transferate în brațul cu schema terapeutică cu Herceptin.

Schema terapeutică la trei săptămâni în cancer mamar metastazat

Rezultatele privind eficacitatea din studiile cu utilizarea în monoterapie non-comparativă și în terapie asociată sunt prezentate în Tabelul 4:

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea din studiile non-comparative cu utilizare în monoterapie și în terapie asociată

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

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

1. Studiul WO16229: doza de încărcare de 8 mg/kg, urmată de 6 mg/kg schemă terapeutică la 3 săptămâni
2. Studiul MO16982: doza de încărcare de 6 mg/kg pe săptămână timp de trei săptămâni; urmată de 6 mg/kg schemă terapeutică la 3 săptămâni
3. Studiul BO15935
4. Studiul MO16419

Localizări ale progresiei bolii

Frecvența progresiei la nivel hepatic a fost semnificativ redusă la pacienții tratați cu asocierea de Herceptin cu paclitaxel, comparativ cu administrarea de paclitaxel în monoterapie (21,8% comparativ cu 45,7%; p=0,004). Mai mulți pacienți tratați cu Herceptin și paclitaxel au prezentat progresia bolii la nivelul sistemului nervos central, comparativ cu cei tratați numai cu paclitaxel (12,6% comparativ cu 6,5%; p=0,377).

Cancer mamar incipient (tratament adjuvant)

Forma intravenoasă

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

Ca tratament adjuvant, Herceptin a fost investigat în 4 studii clinice ample, randomizate, multicentrice:

- Studiul BO16348 a fost realizat cu scopul de a compara tratamentul cu Herceptin administrat o dată la interval de trei săptămâni, cu durata de unu și doi ani, cu brațul observațional, la pacienți cu CMI HER2 pozitiv, după intervenție chirurgicală, chimioterapie standard și radioterapie (dacă a fost cazul). Suplimentar, a fost comparat tratamentul cu Herceptin cu durata de doi ani, cu tratamentul cu Herceptin cu durata de un an. Pacienților desemnați pentru tratamentul cu Herceptin li s-a administrat o doză inițială de încărcare de 8 mg/kg, urmată de doze de 6 mg/kg administrate o dată la interval de trei săptămâni, pe o perioadă de unul sau doi ani.
- Studiile NSABP B-31 și NCCTG N9831 care cuprind analiza comună au fost efectuate pentru a investiga utilitatea clinică a asocierii tratamentului cu Herceptin cu paclitaxel după chimioterapia cu AC; în plus studiul clinic NCCTG N9831 a investigat, de asemenea, adăugarea secvențială de Herceptin la chimioterapia AC→P la pacienții cu CMI HER2 pozitiv, după intervenție chirurgicală.
- Studiul BCIRG 006 a fost efectuat pentru a investiga asocierea tratamentului cu Herceptin cu docetaxel fie după chimioterapia cu AC sau în asociere cu docetaxel și carboplatină la pacienții cu CMI HER2 pozitiv, după intervenție chirurgicală.

În studiul clinic BO16348, cancerul mamar incipient a fost limitat la adenocarcinom mamar primar, invaziv, operabil, cu sau fără afectarea ganglionilor limfatici axilari dacă tumorile au diametrul de cel puțin 1 cm.

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

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

Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic BO16348, după o perioadă mediană de urmărire de 12 luni* și de 8 ani** sunt rezumate în Tabelul 5:

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic BO16348

Parametru	Perioadă mediană de urmărire de 12 luni*		Perioadă mediană de urmărire de 8 ani**	
	Braț observațional N=1693	Herceptin 1 an N=1693	Braț observațional N=1697***	Herceptin 1 an N=1702***
Supraviețuirea fără semne de boală - Nr. pacienți cu evenimente - Nr. pacienți fără evenimente Valoarea p comparativ cu brațul observațional Riscul relativ comparativ cu brațul observațional	219 (12,9%) 1474 (87,1%)	127 (7,5%) 1566 (92,5%)	570 (33,6%) 1127 (66,4%)	471 (27,7%) 1231 (72,3%)
	< 0,0001		< 0,0001	
	0,54		0,76	
Supraviețuirea fără recurență - Nr. pacienți cu evenimente - Nr. pacienți fără evenimente Valoarea p comparativ cu brațul observațional Riscul relativ comparativ cu brațul observațional	208 (12,3%) 1485 (87,7%)	113 (6,7%) 1580 (93,3%)	506 (29,8%) 1191 (70,2%)	399 (23,4%) 1303 (76,6%)
	< 0,0001		< 0,0001	
	0,51		0,73	
Supraviețuirea fără semne de boală la distanță - Nr. pacienți cu evenimente - Nr. pacienți fără evenimente Valoarea p comparativ cu brațul observațional Riscul relativ comparativ cu brațul observațional	184 (10,9%) 1508 (89,1%)	99 (5,8%) 1594 (94,6%)	488 (28,8%) 1209 (71,2%)	399 (23,4%) 1303 (76,6%)
	< 0,0001		< 0,0001	
	0,50		0,76	
Supraviețuirea globală (decesul) - Nr. pacienți cu evenimente - Nr. pacienți fără evenimente Valoarea-p comparativ cu brațul observațional Riscul relativ comparativ cu brațul observațional	40 (2,4%) 1653 (97,6%)	31 (1,8%) 1662 (98,2%)	350 (20,6%) 1347 (79,4%)	278 (16,3%) 1424 (83,7%)
	0,24		0,0005	
	0,75		0,76	

*Criteriile finale co-primare pentru SFSB în cazul tratamentului cu durata de 1 an comparativ cu brațul observațional, s-au încadrat în limitele statistice predefinite

**Analiza finală (inclusiv trecerea a 52% dintre pacienții din brațul observațional în brațul cu Herceptin)

***Există o discrepanță în mărimea totală a lotului din cauza unui număr mic de pacienți care au fost randomizați după data de închidere a bazei de date, în cazul analizei perioadei mediane de urmărire de 12 luni

Rezultatele privind eficacitatea din analiza intermediară a eficacității au depășit limita statistică prestabilită a protocolului în cazul tratamentului cu Herceptin cu durata de 1 an, comparativ cu brațul observațional. După o perioadă mediană de urmărire de 12 luni, riscul relativ (RR) pentru supraviețuirea fără semne de boală (SFSB) a fost de 0,54 (ÎI 95% 0,44, 0,67), ceea ce înseamnă un beneficiu absolut pentru rata supraviețuirii fără semne de boală la 2 ani, de 7,6% (85,8% comparativ cu 78,2%) în favoarea brațului cu Herceptin.

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

În această analiză finală, prelungirea tratamentului cu Herceptin la 2 ani nu a arătat beneficii suplimentare în comparație cu tratamentul cu durată de 1 an [RR al SFBSB la populația cu intenție de tratament (ITT) la 2 ani comparativ cu 1 an=0,99 (ÎI 95%: 0,87, 1,13), valoarea p=0,90 iar RR pentru SG=0,98 (0,83, 1,15); valoarea p=0,78]. Incidența disfuncției cardiace asimptomatice a fost mai mare în brațul de tratament cu durată de 2 ani (8,1% comparativ cu 4,6% în brațul de tratament cu durată de 1 an). Mai mulți pacienți au prezentat cel puțin o reacție adversă de grad 3 sau 4 în cazul tratamentului cu durată de 2 ani (20,4%) comparativ cu brațul de tratament cu durată de 1 an (16,3%).

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

Doxorubicina și ciclofosfamida au fost administrate concomitent după cum urmează:

- doxorubicină administrată intravenos în *bolus*, 60 mg/m², la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri terapeutice.
- ciclofosfamidă administrată intravenos, 600 mg/m² în decurs de 30 minute, la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri terapeutice.

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

- paclitaxel administrat intravenos - 80 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la interval de o săptămână, timp de 12 săptămâni
- sau
- paclitaxel administrat intravenos - 175 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri terapeutice (în ziua 1 a fiecărui ciclu terapeutic)

Rezultatele privind eficacitatea din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 și NCCTG 9831 la momentul analizei definitive a SFBSB* sunt prezentate în Tabelul 6. Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 1,8 ani pentru pacienții din brațul AC→P și de 2,0 ani pentru pacienții din brațul AC→PH.

Tabelul 6: Sumarul rezultatelor privind eficacitatea din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 și NCCTG 9831 la momentul analizei definitive a SFSB*

Parametru	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Riscul relativ comparativ cu AC→P (ÎÎ 95%) Valoarea p
Supraviețuirea fără semne de boală Nr. pacienți cu evenimente (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001
Recurența la distanță Nr. pacienți cu evenimente	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p<0,0001
Deces (eveniment SG): Nr. pacienți cu evenimente (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p=0,014**

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

* la o durată mediană a perioadei de urmărire de 1,8 ani pentru pacienții din brațul AC→P și de 2,0 ani pentru pacienții din brațul AC→PH

** valoarea p pentru SG nu a trecut peste limita statistică predefinită în cazul comparației AC→PH cu AC→P

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

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

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

Rezultatele finale ale SG din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 și NCCTG N9831 sunt prezentate mai jos, în Tabelul 7:

Tabelul 7 Analiza finală a supraviețuirii generale din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 și NCCTG N9831

Parametru	AC→P (n=2032)	AC→PH (n=2031)	Valoarea p comparativ cu AC→P	Riscul relativ comparativ cu AC→P (ÎÎ 95%)
Deces (eveniment SG): Nr. pacienți cu evenimente (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

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

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

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

Docetaxel a fost administrat după cum urmează:

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

sau

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

care a fost urmat apoi de:

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

Herceptin a fost administrat săptămânal cu chimioterapie și ulterior la 3 săptămâni, un total de 52 de săptămâni.

Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic BCIRG 006 sunt prezentate în Tabelele 8 și 9. Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 2,9 ani pentru pacienții din brațul AC→D și de 3,0 ani pentru fiecare din brațele AC→DH și DCarbH.

Tabelul 8: Sumar al analizei eficacității din studiul clinic BCIRG 006 AC→D comparativ cu AC→DH

Parametru	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Riscul relativ comparativ cu AC→D (ÎI 95%) Valoarea p
Supraviețuirea fără semne de boală Nr. pacienți cu evenimente	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001
Recurența la distanță Nr. pacienți cu evenimente	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p<0,0001
Supraviețuirea generală (deces): Nr.pacienți cu evenimente	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p=0,0024

AC→D = doxorubicină plus ciclofosamidă, urmate de docetaxel; AC→DH = doxorubicină plus ciclofosamidă, urmate de docetaxel plus trastuzumab; ÎI = interval de încredere

Tabelul 9: Sumar al analizei eficacității din studiul BCIRG 006 AC→D comparativ cu DCarbH

Parametru	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Riscul relativ comparativ cu AC→D (Î 95%)
Supraviețuirea fără semne de boală Nr. pacienți cu evenimente	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Recurența la distanță Nr. pacienți cu evenimente	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p=0,0008
Deces (eveniment OS): Nr. pacienți cu evenimente	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p=0,0182

AC→D = doxorubicină plus ciclofosamidă, urmate de docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatină și trastuzumab; Î = interval de încredere

În studiul clinic BCIRG 006, pentru criteriul final primar al studiului, SFSB, riscul relativ obiectivat ca beneficiu absolut pentru rata supraviețuirii fără semne de boală la 3 ani, a fost de 5,8% (86,7% comparativ cu 80,9%) în favoarea brațului cu AC→DH (Herceptin) și de 4,6% (85,5% comparativ cu 80,9%) în favoarea brațului cu DcarbH (Herceptin) comparativ cu AC→D.

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

În plus, a fost efectuată o analiză exploratorie retrospectivă a seturilor de date din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31/NCCTG N9831* și BCIRG 006 care combină evenimentele SFSB și evenimentele cardiace simptomatice și care este prezentată sumar în Tabelul 10:

Tabelul 10: Rezultatele analizei exploratorii post-hoc obținute din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31/NCCTG N9831* și BCIRG006, care combină evenimentele SFSB și evenimentele cardiace simptomatice

	AC→PH (comparativ cu AC→P) (NSABP B-31 și NCCTG N9831)*	AC→DH (comparativ cu AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (comparativ cu AC→D) (BCIRG 006)
Analiza de eficacitate primară SFSB Riscul relativ (Î 95%) Valoarea p	0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Analiza de eficacitate a perioadei de urmărire pe termen lung** SFSB Riscul relativ (Î 95%) Valoarea p	0,61 (0,54, 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p<0,0011
Analiza exploratorie post-hoc cu SFSB și evenimente cardiace simptomatice Perioada de urmărire pe termen lung** Riscul relativ (Î 95%)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

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

* La momentul analizei definitive a SFSB. Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 1,8 ani pentru pacienții din brațul AC→P și de 2,0 ani pentru pacienții din brațul AC→PH

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

Cancer mamar incipient – (tratament neoadjuvant-adjutant)

Forma intravenoasă

Până în prezent nu sunt disponibile rezultate care să compare eficacitatea Herceptin administrat în asociere cu chimioterapie în tratamentul adjuvant, cu rezultatele obținute în tratamentul neoadjuvant/adjutant.

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

În studiul clinic MO16432, Herceptin (8 mg/kg doză de încărcare, urmată de 6 mg/kg doză de întreținere la interval de 3 săptămâni) a fost administrat concomitent cu 10 cicluri terapeutice de chimioterapie neoadjuvantă

după cum urmează:

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

care a fost urmată de

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

care a fost urmat de

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

care au fost urmate după intervenția chirurgicală de

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

Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic MO16432 sunt prezentate în Tabelul 11. Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 3,8 ani în brațul cu Herceptin.

Tabelul 11: Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic MO16432

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

* definit ca absența oricărei forme de cancer invaziv atât la nivelul sânului cât și a ganglionilor axilari

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

Forma subcutanată

Studiul clinic BO22227 a fost conceput pentru a demonstra non-inferioritatea tratamentului Herceptin forma subcutanată comparativ cu Herceptin forma intravenoasă, pe baza criteriilor principale de FC și eficacitate (C_{min} a trastuzumab înainte de administrarea dozei din Ciclul 8 și, respectiv, rata de RCp corespunzătoare intervenției chirurgicale definitive). La un număr de 595 de pacienți cu cancer mamar HER2 pozitiv, local avansat sau operabil, inclusiv pacienți cu cancer mamar inflamator, au fost administrate opt cicluri terapeutice de Herceptin forma intravenoasă sau de Herceptin forma subcutanată, concomitent cu chimioterapie (4 cicluri de docetaxel, 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă, urmate de 4 cicluri de FEC ([500 mg/m² 5-fluorouracil; 75 mg/m² epirubicină; 500 mg/m² ciclofosamidă, fiecare fiind administrat intravenos în bolus sau perfuzie]), urmate de intervenție chirurgicală, terapia fiind continuată cu Herceptin forma intravenoasă sau Herceptin forma subcutanată, așa cum au fost randomizați inițial, pentru 10 cicluri terapeutice suplimentare, pe o perioadă totală de 1 an de tratament.

Analiza eficacității criteriului final primar, RCp, definit ca absența celulelor neoplazice invazive la nivel mamar, a determinat frecvențe de 40,7% (Î: 95%, 34,7, 46,9) în brațul cu Herceptin administrat intravenos și 45,4% (Î: 95%, 39,2%, 51,7%) în brațul cu Herceptin administrat subcutanat, cu o diferență de 4,7 puncte procentuale în favoarea brațului cu Herceptin administrat subcutanat. Limita inferioară a intervalului de încredere unilateral 97,5% pentru diferența dintre ratele de răspuns complet patologic, a fost de -4,0, stabilind non-inferioritatea Herceptin pentru administrare subcutanată în privința acestor criterii finale principale.

Tabelul 12: Rezumatul informațiilor privind răspunsul complet patologic (RCp)

	Herceptin i.v. (N = 263)	Herceptin s.c. (N=260)
RCp (absența celulelor neoplazice invazive la nivel mamar)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
Pacienți fără răspuns	156 (59,3%)	142 (54,6%)
Î 95% exact pentru rata RCp *	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Diferența asociată RCp (brațul s.c. minus brațul i.v.)	4,70	
Limita inferioară a Î 97,5% unidirecțional pentru diferența asociată RCp**	-4,0	

*Interval de încredere pentru un model binomial folosind metoda Pearson-Clopper

**Pentru acest calcul a fost utilizată metoda Anderson și Hauck de corectare a continuității (1986)

Analizele referitoare la o perioadă de urmărire mediană mai lungă, de peste 40 de luni, au susținut non-inferioritatea eficacității Herceptin pentru administrare subcutanată, comparativ cu Herceptin pentru administrare intravenoasă, cu rezultate comparabile în ceea ce privește supraviețuirea fără evenimente (SFE) și supraviețuirea generală (SG) (rate de SFE la 3 ani de 73% în brațul de tratament cu Herceptin pentru administrare intravenoasă și de 76% în cel de tratament cu Herceptin pentru administrare subcutanată și rate de SG la 3 ani de 90% în brațul de tratament cu Herceptin pentru administrare intravenoasă și de 92% în cel de tratament cu Herceptin pentru administrare subcutanată).

Pentru non-inferioritatea în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare a FC, valoarea C_{min} la starea de echilibru a trastuzumab la finalul Ciclului 7 de tratament, vezi pct. 5.2. Proprietăți farmacocinetice.

Pentru profilul de siguranță comparativ, vezi pct. 4.8.

În urma studiului MO28048, care a investigat siguranța și tolerabilitatea formei cu administrare subcutanată a Herceptin administrată ca terapie adjuvantă la pacienții cu CMI HER 2 pozitiv care au fost înrolați fie în cohorta în care a fost administrat Herceptin forma subcutanată în flacon (N=1868 pacienți, inclusiv 20 de pacienți cărora li s-a administrat terapie neoadjuvantă), fie în cohorta în care a fost administrat Herceptin forma subcutanată în sistem de administrare (N=710 pacienți, inclusiv 21 de pacienți cărora li s-a administrat terapie neoadjuvantă), nu au fost obținute noi semnale privind siguranța. Rezultatele au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al formelor intravenoasă și subcutanată ale Herceptin. În plus, tratamentul pentru pacienții cu o valoare mai mică a greutateii corporale nu a fost asociat cu o creștere a riscului privind siguranța, evenimentele adverse și evenimentele adverse grave, comparativ cu pacienții cu valori mai mari ale greutateii corporale.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Herceptin la toate subgrupurile de copii și adolescenți în cancer mamar. (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În studiul clinic BO22227 de fază III, farmacocinetica trastuzumab la o doză de 600 mg administrată la interval de 3 săptămâni, pe cale subcutanată, a fost comparată cu cea corespunzătoare căii de administrare intravenoasă (8 mg/kg doză de încărcare, 6 mg/kg doză de întreținere, la interval de 3 săptămâni). Rezultatele criteriului final primar farmacocinetic și anume C_{\min} înaintea administrării dozei din ciclul 8 terapeutic, au arătat non-inferioritatea Herceptin forma pentru administrare subcutanată comparativ cu Herceptin forma pentru administrare intravenoasă, dozele fiind ajustate în funcție de greutatea corporală.

În faza neoadjuvantă a tratamentului, valoarea medie a C_{\min} înaintea administrării dozei din ciclul 8 terapeutic, a fost mai mare în brațul de studiu cu Herceptin pentru administrare subcutanată (78,7 $\mu\text{g/ml}$) comparativ cu brațul cu Herceptin pentru administrare intravenoasă (57,8 $\mu\text{g/ml}$). În faza adjuvantă a tratamentului, valoarea medie a C_{\min} înaintea administrării dozei din Ciclul 13 terapeutic a fost de 90,4 $\mu\text{g/ml}$ în brațul cu Herceptin forma subcutanată, respectiv 62,1 $\mu\text{g/ml}$ în brațul de studiu cu Herceptin forma intravenoasă. Pe baza datelor observate în studiul BO22227, starea de echilibru în cazul administrării formei farmaceutice intravenoase a fost atinsă în Ciclul 8. În cazul administrării Herceptin forma subcutanată, concentrațiile au fost aproape de starea de echilibru după administrarea dozei din Ciclul 7 (doza dinaintea Ciclului 8), cu o creștere ușoară a concentrației (< 15%) până în Ciclul 13. Valoarea medie a C_{\min} înaintea administrării dozei subcutanate din Ciclul 18, a fost de 90,7 $\mu\text{g/ml}$ și este similară cu cea din Ciclul 13, ceea ce sugerează absența unei creșteri ulterioare, după Ciclul 13.

Valoarea mediană a T_{\max} după administrarea subcutanată a fost de aproximativ 3 zile, cu o variabilitate interindividuală mare (interval între 1-14 zile). După cum era de așteptat, valoarea medie a C_{\max} a fost mai mică în brațul cu Herceptin administrat subcutanat (149 $\mu\text{g/ml}$) față de brațul cu administrare intravenoasă (valoarea finală a perfuziei: 221 $\mu\text{g/ml}$).

Valoarea medie a $ASC_{0-21 \text{ zile}}$ rezultată în urma administrării dozei din Ciclul 7 terapeutic a fost cu aproximativ 10% mai mare în cazul Herceptin forma subcutanată comparativ cu Herceptin forma intravenoasă, cu valori medii ale ASC de 2268 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{zi}$ și, respectiv 2056 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{zi}$. $ASC_{0-21 \text{ zile}}$ după doza din Ciclul 12 terapeutic a fost cu aproximativ 20% mai mare în brațul cu Herceptin forma subcutanată comparativ cu brațul cu Herceptin forma intravenoasă, cu valori medii ale ASC de 2610 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{zi}$ și, respectiv 2179 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{zi}$. Datorită impactului semnificativ al greutății corporale asupra clearance-ului trastuzumab și al utilizării dozei fixe pentru administrare subcutanată, diferența între expunerea în cazul administrării subcutanate și a celei intravenoase a fost dependentă de greutatea corporală: la pacienții cu o greutate corporală < 51 kg, valoarea medie a ASC a trastuzumab la starea de echilibru a fost cu aproximativ 80% mai mare după tratamentul subcutanat decât după cel intravenos, în timp ce în grupul de pacienți cu greutatea corporală cea mai mare (> 90 kg), valoarea ASC a fost cu 20% mai mică după tratamentul subcutanat comparativ cu cel intravenos.

Pentru a descrie concentrațiile farmacocinetice observate după administrarea Herceptin i.v. și Herceptin s.c. la pacienți cu CMI, a fost elaborat, pe baza datelor cumulate de farmacocinetică privind utilizarea s.c. și i.v. a Herceptin provenite din studiul de fază III BO22227, un model de farmacocinetică populațională cu eliminare paralelă lineară și non-lineară din compartimentul central. Biodisponibilitatea trastuzumab administrat subcutanat a fost estimată la 77,1%, iar constanta ratei de absorbție de prim ordin a fost estimată la 0,4 zi⁻¹. Clearance-ul linear a fost de 0,111 l/zi, iar volumul în compartimentul central (V_c) a fost de 2,91 l. Valorile parametrului Michaelis-Menten au fost de 11,9 mg/zi și 33,9 $\mu\text{g/ml}$ pentru V_{\max} și, respectiv, K_m . Greutatea corporală și valorile serice ale alanin aminotransferazei (SGPT/ALT) au demonstrat o influență semnificativă statistic asupra farmacocineticii. Cu toate acestea, simulările au demonstrat că nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu CMI. Valorile parametrilor de expunere precise conform farmacocineticii populaționale (mediana se află între percentilele 5 - 95) corespunzătoare administrării Herceptin s.c. la pacienții cu CMI, sunt prezentate în tabelul 13.

Tabelul 13 Valorile parametrilor de expunere prezise conform farmacocineticii populaționale (mediana se află între percentilele 5 - 95) corespunzătoare schemei de administrare a Herceptin 600 mg s.c. la fiecare trei săptămâni, la pacienți cu CMI

Tipul tumorii primare și schema de tratament	Ciclu de tratament	N	C _{min} (μg/ml)	C _{max} (μg/ml)	ASC _{0-21 zile} (μg.zi/ml)
CMI Herceptin 600 mg s.c. la fiecare trei săptămâni	Ciclu 1	297	28,2 (14,8 - 40,9)	79,3 (56,1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	Ciclu 7 (starea de echilibru)	297	75,0 (35,1 - 123)	149 (86,1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

Forma subcutanată în sistem de administrare

În studiul clinic de fază I (BO25532), Herceptin 600 mg soluție injectabilă în sistem de administrare s-a dovedit a fi comparabil (utilizând un interval de încredere standard de bioechivalență între 0,8-1,25) cu Herceptin 600 mg soluție injectabilă în flacon, administrat cu ajutorul unei seringi. La un număr de 114 voluntari bărbați sănătoși li s-a administrat o doză fixă unică de 600 mg (n=58 în cazul sistemului de administrare, n=56 în cazul seringii). Raportul mediei geometrice și ÎÎ 90% pentru criteriile finale principale privind farmacocinetica au fost 1,01 [ÎÎ 90%: 0,959-1,07] pentru AUC_{0-21 zile} și, respectiv 1,02 [ÎÎ 90%: 0,956-1,10] pentru C_{max}.

Perioada de eliminare a trastuzumab

Perioada de eliminare a trastuzumab a fost evaluată după administrarea intravenoasă săptămânală sau la fiecare trei săptămâni, folosind modelul de farmacocinetică populațională. Rezultatele acestor simulări indică faptul că cel puțin 95% dintre pacienți vor atinge concentrații < 1 μg/ml (aproximativ 3% din valorile C_{min,ss} prezise conform criteriilor populaționale, sau eliminare în proporție de 97%) la 7 luni.

5.3 Date preclinice de siguranță

Herceptin pentru administrare intravenoasă

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

Nu s-au realizat studii pe termen lung la animale pentru stabilirea potențialului carcinogen al Herceptin sau pentru determinarea efectelor sale asupra fertilității masculine.

Herceptin pentru administrare subcutanată

A fost efectuat un studiu cu administrare în doză unică, la iepure și un studiu de toxicitate cu administrare de doze repetate cu durată de 13 săptămâni, la maimuța *Cynomolgus*. Studiul la iepure a fost desfășurat pentru examinarea specifică a aspectelor privind toleranța locală. Studiul cu durată de 13 săptămâni a fost realizat pentru a confirma faptul că modificarea căii de administrare și utilizarea unui nou excipient, hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), nu au avut niciun efect asupra caracteristicilor privind siguranța ale Herceptin. Herceptin forma subcutanată a fost bine tolerat la nivel local și sistemic.

Hialuronidaza se găsește în cele mai multe țesuturi ale organismului uman. Luând în considerare studiile convenționale de toxicitate după administrarea de doze repetate, inclusiv criteriile finale de evaluare farmacologice referitoare la siguranță, datele non-clinice referitoare la hialuronidaza umană recombinantă arată faptul că nu există riscuri deosebite pentru oameni. La o expunere sistemică mare,

studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate cu rHuPH20 au arătat embriofetotoxicitate la șoarece, dar nu au evidențiat un potențial teratogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)
L-histidină
Clorhidrat de L-histidină monohidrat
 α , α -trehaloză dihidrat
L-metionină
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Herceptin forma subcutanată în sistem de administrare este gata de utilizare.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra sistemul de administrare la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se ține sistemul de administrare în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

După ce este scos din frigider, sistemul de administrare trebuie utilizat în decurs de 6 ore și nu trebuie păstrat la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un sistem de administrare conține 5 ml soluție (600 mg trastuzumab).

Fiecare cutie conține un sistem de administrare compus dintr-un cartuș cu 5 ml soluție injectabilă (sticlă siliconată de tip I) sigilat cu un piston și cu un dop (ambele din cauciuc butilic acoperit cu fluoro-rășină) și lipit cu un sigiliu (din aluminiu).

Cartușul sigilat se află în interiorul carcasei (din plastic) sistemului de administrare, care conține de asemenea o carcasă (din plastic) cu un ac pentru injecție și un ac pentru cartuș (ambele din oțel inoxidabil) interconectate cu ajutorul unui tub (polietilenă de joasă densitate și poliuretan).

Sistemul de administrare include, de asemenea, un bloc de alimentare (din plastic), un senzor corporal (din plastic) și o interfață corporală (suprafață din polietilenă cu adeziv acrilic).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Herceptin trebuie să fie inspectat vizual înainte de utilizare, pentru decelarea oricăror particule sau modificări de culoare. Prezența unor bule mici de aer este acceptabilă. Produsul nu trebuie utilizat dacă acesta a fost scăpat sau dacă prezintă deteriorări vizibile. Asigurați-vă că sistemul de administrare nu intră în contact cu apa.

Sistemul de administrare este destinat numai pentru administrare în doză unică.

După ce este scos din frigider, sistemul de administrare trebuie ținut timp de 1 oră la temperatura camerei înainte de injectare și nu la o temperatură peste 30 °C, pentru a permite medicamentului să ajungă la temperatura camerei. Nu îl expuneți la lumina directă a soarelui și nu îl încălziți în niciun mod (de exemplu, expunere la o sursă de căldură), deoarece aceasta poate cauza deteriorarea medicamentului.

Sistemul de administrare nu trebuie pornit lângă surse puternice de radiații electromagnetice precum echipamente cu raze X și IRM dintr-o unitate medicală.

Sistemul de administrare și bateria trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale. Dacă, după administrare, acul încă iese din sistemul de administrare, produsul trebuie introdus în cutie, iar cutia trebuie bine închisă pentru a preveni înțeparea accidentală. Cutia care conține sistemul de administrare utilizat și bateria vor fi apoi eliminate în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/145/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 august 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 August 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

18 Februarie 2016

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) substanței(lor) biologice active

Roche Diagnostics GmbH
Pharma Biotech Penzberg
Nonnewald 2
D-82377 Penzberg
Germania

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

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

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

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

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

DAPP se angajează să efectueze activitățile de farmacovigilență necesare detaliate în Planul de Farmacovigilență, conform cu PMR-ul agreat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Herceptin 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Trastuzumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține trastuzumab 150 mg. După reconstituire, 1 ml concentrat conține trastuzumab 21 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorhidrat de L-histidină, L-histidină, polisorbit 20, α , α -dihidrat de trehaloză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă, numai după reconstituire și diluare

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C)

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1//00/145/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Herceptin 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Trastuzumab
Numai pentru administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Herceptin 600 mg soluție injectabilă în flacon
Trastuzumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține trastuzumab 600 mg/5 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)
L-histidină
Clorhidrat de L-histidină monohidrat
 α , α -dihidrat de trehaloză
L-metionină
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/145/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Herceptin 600 mg soluție injectabilă
Trastuzumab
Numai pentru administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

600 mg/5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Herceptin 600 mg soluție injectabilă în sistem de administrare
Trastuzumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un sistem de administrare conține trastuzumab 600 mg în 5 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)
L-histidină
Clorhidrat de L-histidină monohidrat
 α , α -dihidrat de trehaloză
L-metionină
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 sistem de administrare

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru administrare subcutanată.
Numai pentru administrare unică
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra sistemul de administrare în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/145/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Herceptin 600 mg soluție injectabilă în sistem de administrare
Trastuzumab
Numai pentru administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Herceptin 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă Trastuzumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Herceptin și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Herceptin
3. Cum se administrează Herceptin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Herceptin
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Herceptin și pentru ce se utilizează

Herceptin conține ca substanță activă trastuzumab, care este un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali se atașează de proteine specifice sau antigene. Trastuzumab este conceput pentru a se lega selectiv de un antigen numit receptorul factorului de creștere epidermal uman 2 (HER2). HER2 se găsește în cantități mari pe suprafața anumitor celule canceroase, stimulând creșterea acestora. Legarea Herceptin de HER2 oprește creșterea acestor celule și le cauzează moartea.

Medicul dumneavoastră poate prescrie Herceptin pentru tratamentul pacienților cu cancer de sân și gastric atunci când:

- Aveți cancer de sân incipient, cu niveluri crescute ale unei proteine numite HER2.
- Aveți cancer de sân cu metastaze (cancer de sân care a diseminat dincolo de tumora inițială) cu niveluri crescute ale HER2. Herceptin poate fi prescris în asociere cu medicamentele chimioterapice paclitaxel sau docetaxel ca prim tratament pentru cancerul de sân metastazat sau poate fi prescris singur în condițiile în care alte tratamente s-au dovedit fără succes. Este utilizat, de asemenea, în asociere cu medicamente numite inhibitori de aromatază, pentru tratamentul pacientelor cu cancer de sân metastazat cu niveluri crescute ale HER2 și receptori hormonal prezenți (cancerul care este sensibil la prezența hormonilor sexuali feminini).
- Aveți cancer de stomac metastazat cu niveluri crescute ale HER2, situație în care este utilizat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul cancerului, capecitabină sau 5-fluorouracil și cisplatină.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Herceptin

Nu utilizați Herceptin dacă:

- sunteți alergic la trastuzumab, la proteine murinice (de șoarece) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6);
- în repaus fiind, aveți probleme severe de respirație din cauza bolii dumneavoastră sau dacă aveți nevoie de tratament cu oxigen.

Atenționări și precauții

Medicul dumneavoastră va supraveghea îndeaproape tratamentul dumneavoastră.

Verificarea funcțiilor inimii

Tratamentul cu Herceptin singur sau în asociere cu un taxan vă poate afecta inima, în special dacă ați utilizat vreodată antraciline (taxanii și antracilinele sunt două tipuri de medicamente utilizate pentru tratamentul cancerului). Reacțiile pot fi moderate până la severe și pot cauza decesul. De aceea, funcțiile inimii vă vor fi verificate înainte, în timpul (la interval de trei luni) și după tratamentul cu Herceptin (de la doi până la cinci ani). Dacă apar orice semne de insuficiență cardiacă (pomparea insuficientă a sângelui către inimă), funcția inimii vă poate fi controlată mai des (la interval de 6 până la 8 săptămâni) și este posibil să fie necesar să vă fie administrat un tratament pentru insuficiență cardiacă sau să opriți tratamentul cu Herceptin.

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

- ați fost diagnosticat cu insuficiență cardiacă, boală coronariană ischemică, boală a valvelor inimii (murmur cardiac), tensiune arterială mare, dacă ați luat sau luați orice medicament pentru tensiunea arterială mare.
- vi s-a administrat vreodată sau vi se administrează un medicament numit doxorubicină sau epirubicină (medicamente utilizate pentru tratamentul cancerului). Dacă utilizați Herceptin, aceste medicamente (sau orice alte antraciline) pot dăuna mușchiului inimii și pot crește riscul apariției problemelor de inimă.
- aveți senzație de lipsă de aer, în special dacă vi se administrează în prezent un taxan. Herceptin poate cauza dificultăți de respirație, în special la prima administrare. Aceste probleme se pot agrava dacă aveți deja senzație de lipsă de aer. Foarte rar, pacienții cu dificultăți de respirație severe înainte de începerea tratamentului au decedat în timpul administrării Herceptin.
- vi s-au administrat vreodată alte tratamente pentru cancer.

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

Copii și adolescenți

Herceptin nu este recomandat persoanelor cu vârsta sub 18 ani.

Herceptin împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Eliminarea Herceptin din organism poate dura până la 7 luni. De aceea, dacă începeți un tratament cu oricare alt medicament nou în primele 7 luni după întreruperea terapiei cu Herceptin, trebuie să vă anunțați medicul, farmacistul sau asistenta medicală că ați utilizat Herceptin.

Sarcina

- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Trebuie să utilizați o metodă de contracepție eficace în decursul tratamentului cu Herceptin și timp de cel puțin 7 luni după ce ați încetat tratamentul.

- Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscurile și beneficiile tratamentului cu Herceptin în timpul sarcinii. În cazuri rare, la pacientele gravide tratate cu Herceptin s-a observat o reducere a cantității de lichid (amniotic) care înconjoară fătul în dezvoltare în interiorul uterului. Această afecțiune poate fi dăunătoare fătului în uter și a fost asociată cu afectarea dezvoltării plămânilor, determinând moarte fetală.

Alăptarea

Nu vă alăptați copilul în timpul tratamentului cu Herceptin și timp de 7 luni după ultima doză de Herceptin deoarece Herceptin poate trece în laptele matern.

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se cunoaște dacă Herceptin vă poate afecta abilitatea de a conduce mașini sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă în timpul tratamentului manifestați simptome precum frisoane sau febră, nu trebuie să conduceți sau să folosiți utilaje până la dispariția acestor simptome.

3. Cum se administrează Herceptin

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

Există două tipuri (forme farmaceutice) diferite de Herceptin:

- unul dintre ele se administrează sub formă de perfuzie într-una din vene (perfuzie intravenoasă)
- celălalt se administrează sub formă de injecție sub piele (injecție subcutanată).

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

Medicul dumneavoastră poate avea în vedere trecerea de la tratamentul cu Herceptin intravenos la cel cu Herceptin subcutanat (și invers), în cazul în care consideră că acest lucru este adecvat pentru dumneavoastră.

Herceptin forma intravenoasă se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă (picurare) direct într-una dintre vene. Prima doză a tratamentului dumneavoastră este administrată în decurs de 90 minute iar în timpul administrării veți fi urmărit de către un profesionist în domeniul sănătății, pentru a depista dacă aveți vreo reacție adversă. Dacă doza inițială este bine tolerată, durata de administrare a următoarelor doze poate fi de 30 minute (vezi pct. 2 sub „Atenționări și precauții”). Numărul de perfuzii care vi se administrează va depinde de modul cum răspundeți la tratament. Medicul va discuta acest aspect cu dumneavoastră.

În scopul prevenirii erorilor de medicație, este important să verificați etichetele flaconului pentru a fi siguri că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Herceptin (trastuzumab) și nu trastuzumab emtansine.

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

Dacă încetați să utilizați Herceptin

Nu încetați să utilizați acest medicament fără a discuta, în prealabil, cu medicul dumneavoastră. Utilizați toate dozele la momentul potrivit, la interval de o săptămână sau de trei săptămâni (în funcție

de schema dumneavoastră de dozaj). Aceasta ajută ca medicamentul să își poată face efectul cât mai bine.

Eliminarea Herceptin din organismul dumneavoastră poate dura până la 7 luni. De aceea, medicul dumneavoastră poate decide să continue verificarea funcțiilor inimii, chiar și după ce ați terminat tratamentul.

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Herceptin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre aceste reacții adverse pot fi grave și pot necesita spitalizare.

În timpul perfuziei cu Herceptin, pot să apară frisoane, febră și alte simptome asemănătoare gripei. Acestea sunt foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane). Alte simptome legate de perfuzie sunt: senzație de rău (greață), vărsături, durere, creșterea tensiunii musculare și tremurături, dureri de cap, amețeli, dificultăți în respirație, respirație șuierătoare, tensiune arterială mică sau mare, tulburări ale ritmului inimii (palpitații, vibrații ale inimii și bătăi neregulate ale inimii), umflare a feței și a buzelor, erupție trecătoare pe piele și senzație de oboseală. Unele din aceste simptome pot fi grave și unii pacienți au decedat (vezi pct. 2. sub „Atenționări și precauții”).

Aceste reacții adverse apar în principal la prima administrare sub formă de perfuzie intravenoasă (picurare într-o venă) și în primele câteva ore după începerea acesteia. Acestea sunt, în general, temporare. În timpul perfuziilor veți fi ținut sub observație de către personalul medical timp de cel puțin șase ore după începerea primei perfuzii și timp de două ore după începerea următoarelor perfuzii. Dacă prezentați o reacție adversă, personalul medical va reduce viteza de administrare a perfuziei sau o va opri și vi se va administra tratamentul necesar pentru contracararea reacțiilor adverse. Perfuzarea poate fi reluată după ameliorarea simptomelor.

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

Alte reacții adverse pot apărea oricând în timpul tratamentului cu Herceptin, fără a avea legătură imediată cu perfuzia. Pot să apară uneori în timpul tratamentului și ocazional după terminarea tratamentului probleme ale inimii și pot fi grave. Acestea includ slăbire a mușchiului inimii, care poate duce la insuficiență cardiacă, inflamație a învelișului inimii (se tumefiază, se înroșește, este fierbinte și dureros) și tulburări ale ritmului inimii. Acestea pot provoca simptome precum:

- senzație de lipsă de aer (inclusiv senzație de lipsă de aer în timpul nopții),
- tuse,
- reținere de lichide (umflare) la nivelul picioarelor sau brațelor,
- palpitații (“zbateri” ale inimii sau bătăi neregulate).

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

Dacă prezentați oricare dintre simptomele de mai sus după ce tratamentul cu Herceptin s-a terminat, trebuie să mergeți la medicul dumneavoastră și să-i spuneți că ați fost tratat anterior cu Herceptin.

Reacții adverse foarte frecvente la administrarea de Herceptin: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane:

- infecții
- diaree
- constipație
- senzație de arsură în capul pieptului (dispepsie)
- slăbiciune
- erupții la nivelul pielii
- durere în piept
- durere abdominală
- durere articulară
- număr mic de celule roșii și celule albe (care ajută în lupta împotriva infecțiilor) din sânge, asociat uneori cu febră
- durere musculară
- conjunctivită
- lăcrimare excesivă
- sângerare din nas
- secreții nazale abundente
- cădere a părului
- tremurături
- bufeuri
- amețeli
- modificări ale unghiilor
- scădere în greutate
- pierdere a poftei de mâncare
- incapacitatea de a adormi (insomnie)
- tulburări ale gustului
- număr mic de trombocite
- vânătăi
- amorțeală sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini și picioare
- roșeață, umflare sau leziuni la nivelul gurii și/sau a gâtului
- durere, umflare, roșeață sau furnicături la nivelul mâinilor și/sau picioarelor
- senzație de lipsă de aer
- durere de cap
- tuse
- vărsături
- greață

Reacții adverse frecvente la administrarea de Herceptin: pot afecta până la 1 până la 10 persoane:

- reacții alergice
- infecții în gât
- infecții ale vezicii urinare și ale pielii
- herpes
- inflamație a sânilor
- inflamație a pancreasului sau a ficatului
- tulburări la nivelul rinichilor
- tonus sau tensiune musculară crescută (hipertonie)
- durere la nivelul brațelor și/sau picioarelor
- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime
- somnolență
- hemoroizi
- mâncărime
- uscăciune a gurii și a pielii
- ochi uscați
- transpirație
- senzație de slăbiciune și de rău general
- teamă fără motiv
- depresie
- tulburări de gândire
- astm bronșic
- infecție la nivelul plămânilor
- tulburări pulmonare
- durere de spate
- durere la nivelul gâtului
- durere osoasă
- acnee
- crampe la nivelul membrelor inferioare

Reacții adverse mai puțin frecvente la administrarea de Herceptin: pot afecta până la 1 din 100 de persoane:

- surditate
- erupție trecătoare pe piele însoțită de umflături
- infecție la nivelul sângelui

Reacții adverse rare la administrarea de Herceptin: pot afecta până la 1 din 1000 de persoane:

- slăbiciune
- icter
- inflamație sau cicatrizare la nivelul plămânilor

Alte reacții adverse care au fost raportate la administrarea de Herceptin: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile:

- capacitate de coagulare a sângelui anormală sau afectată
- reacții anafilactice
- concentrații mari de potasiu
- edem la nivelul creierului
- inflamație sau sângerare în spatele ochilor
- șoc
- inflamație a învelișului inimii
- bătăi lente ale inimii
- ritm anormal al inimii
- tulburări respiratorii
- insuficiență respiratorie
- acumulare anormală de lichid în plămâni
- îngustare acută a căilor respiratorii
- valori anormal de scăzute ale oxigenului în sânge
- dificultate la respirație când stați întins

- leziuni la nivelul ficatului/insuficiență hepatică
- umflare a feței, buzelor și gâtului
- insuficiență renală
- cantitate anormal de scăzută a lichidului (amniotic) care înconjoară fătul în uter
- afectare a dezvoltării plămânilor fătului în uter
- dezvoltare anormală a rinichilor fătului în uter

O parte din reacțiile adverse pe care le observați pot fi determinate de cancerul de sân de care suferiți. Dacă vi se administrează Herceptin în asociere cu chimioterapie, o parte din acestea pot fi provocate de chimioterapie.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct (vezi detalii mai jos). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

5. Cum se păstrează Herceptin

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Soluțiile perfuzabile trebuie utilizate imediat după diluare. Nu utilizați Herceptin dacă observați orice particule străine sau modificări de culoare înainte de administrare.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Herceptin

- Substanța activă este trastuzumab. Fiecare flacon conține trastuzumab 150 mg care trebuie dizolvat în 7,2 ml apă pentru preparate injectabile. Soluția rezultată conține trastuzumab aproximativ 21 mg/ml.
- Celelalte componente sunt clorhidrat de L-histidină, L-histidină, α,α -trehaloză dihidrat, polisorbit 20.

Cum arată Herceptin și conținutul ambalajului

Herceptin se prezintă sub formă de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă și este disponibil într-un flacon din sticlă cu un dop din cauciuc, conținând 150 mg trastuzumab. Această pulbere este o peletă de culoare albă până la galben pal. Fiecare cutie conține 1 flacon cu pulbere.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Marea Britanie

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche 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 - 67 039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

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

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Acest prospect a fost revizuit în Februarie 2016.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

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

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății:

Păstrați întotdeauna acest medicament în ambalajul original în frigider la temperatura de 2°C - 8°C. Soluția de Herceptin reconstituită cu apă pentru preparate injectabile (cutia nu conține și fiola cu solvent) este stabilă 48 ore la 2°C - 8°C după reconstituire și nu trebuie congelată.

Se folosește o tehnică de asepsie adecvată. Fiecare flacon de Herceptin se reconstituie cu 7,2 ml apă pentru preparate injectabile (cutia nu conține și fiola de solvent). Trebuie evitată utilizarea altor solvenți de reconstituire. Se obțin 7,4 ml de soluție pentru o doză unică, care conține aproximativ 21 mg/ml trastuzumab. O depășire de volum de 4% asigură extragerea din fiecare flacon a dozei de 150 mg de Herceptin precizată pe etichetă.

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

Instrucțiuni pentru reconstituire:

- 1) Cu ajutorul unei seringi sterile, se injectează lent 7,2 ml apă purificată pentru preparate injectabile în flaconul care conține Herceptin sub formă de liofilizat, direcționând jetul către masa de liofilizat.
- 2) Rotiți ușor flaconul pentru a favoriza reconstituirea soluției. **NU AGITAȚI!**

Ușoara spumare în timpul reconstituirii nu este neobișnuită. Flaconul trebuie lăsat nemișcat timp de aproximativ 5 minute. Herceptin reconstituit constă dintr-o soluție transparentă, incoloră până la galben pal, care trebuie să fie complet lipsită de particule vizibile.

Determinarea volumului de soluție necesar se face:

- în funcție de doza de încărcare de 4 mg trastuzumab/kg greutate corporală sau de doza săptămânală de 2 mg trastuzumab/kg greutate corporală:

Volum (ml) = Greutatea corporală (kg) x doza (4 mg/kg pentru doza de încărcare sau 2 mg/kg pentru doza de întreținere)

21 (mg/ml, concentrația soluției reconstituite)

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

Volum (ml) = Greutatea corporală (kg) x doza (8 mg/kg pentru doza de încărcare sau 6 mg/kg pentru doza de întreținere)

21 (mg/ml, concentrația soluției reconstituite)

Cantitatea necesară de soluție trebuie extrasă din flacon și adăugată în pungi de perfuzie din clorură de polivinil, polietilenă sau polipropilenă, care conțin 250 ml soluție de clorură de sodiu 0,9%. Nu se utilizează soluții care conțin glucoză. Punga trebuie întoarsă ușor pentru omogenizarea soluției și pentru a evita spumarea. Înaintea administrării, soluțiile parenterale trebuie să fie examinate vizual, pentru a constata prezența unor eventuale modificări de culoare sau particule. Perfuzia preparată trebuie administrată imediat. Dacă diluția a fost realizată aseptice, soluția poate fi păstrată timp de 24 de ore (a nu se păstra la temperaturi de peste 30°C).

Prospect: Informații pentru utilizator

Herceptin 600 mg soluție injectabilă în flacon

Trastuzumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Herceptin și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Herceptin
3. Cum se administrează Herceptin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Herceptin
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Herceptin și pentru ce se utilizează

Herceptin conține ca substanță activă trastuzumab, care este un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali se atașează de proteine specifice sau antigene. Trastuzumab este conceput pentru a se lega selectiv de un antigen numit receptorul factorului de creștere epidermal uman 2 (HER2). HER2 se găsește în cantități mari pe suprafața anumitor celule canceroase, stimulând creșterea acestora. Legarea Herceptin de HER2 oprește creșterea acestor celule și le cauzează moartea.

Medicul dumneavoastră poate prescrie Herceptin pentru tratamentul pacienților cu cancer de sân atunci când:

- Aveți cancer de sân incipient, cu valori crescute ale unei proteine numite HER2.
- Aveți cancer de sân cu metastaze (cancer de sân care a diseminat dincolo de tumora inițială) cu valori crescute ale HER2. Herceptin poate fi prescris în asociere cu medicamentele chimioterapice paclitaxel sau docetaxel ca prim tratament pentru cancerul de sân metastazat sau poate fi prescris singur în condițiile în care alte tratamente s-au dovedit fără succes. Este utilizat, de asemenea, în asociere cu medicamente numite inhibitori de aromatază, pentru tratamentul pacienților cu cancer de sân metastazat cu valori crescute ale HER2 și receptori hormonal prezenți (cancerul care este sensibil la prezența hormonilor sexuali feminini).

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Herceptin

Nu utilizați Herceptin dacă:

- sunteți alergic la trastuzumab (substanța activă a Herceptin), la proteine murinice (de șoarece) sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerat la pct. 6).
- în repaus fiind, aveți probleme severe de respirație din cauza bolii dumneavoastră sau dacă aveți nevoie de tratament cu oxigen.

Atenționări și precauții

Medicul dumneavoastră va supraveghea îndeaproape tratamentul dumneavoastră.

Verificarea funcțiilor inimii

Tratamentul cu Herceptin singur sau în asociere cu un taxan vă poate afecta inima, în special dacă ați utilizat vreodată antraciline (taxanii și antracilinele sunt două tipuri de medicamente utilizate pentru tratamentul cancerului). Reacțiile pot fi moderate până la severe și pot cauza decesul. De aceea, funcțiile inimii vă vor fi verificate înainte, în timpul (la interval de trei luni) și după tratamentul cu Herceptin (de la doi până la cinci ani). Dacă apar orice semne de insuficiență cardiacă (pomparea insuficientă a sângelui de către inimă), funcția inimii vă poate fi controlată mai des (la interval de 6 până la 8 săptămâni) și este posibil să fie necesar să vă fie administrat un tratament pentru insuficiență cardiacă sau să opriți tratamentul cu Herceptin.

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Herceptin dacă:

- ați fost diagnosticat cu insuficiență cardiacă, boală coronariană ischemică, boală a valvelor inimii (murmur cardiac), dacă ați luat sau luați orice medicament pentru tensiunea arterială mare.
- vi s-a administrat vreodată sau vi se administrează un medicament numit doxorubicină sau epirubicină (medicamente utilizate pentru tratamentul cancerului). Dacă utilizați Herceptin, aceste medicamente (sau orice alte antraciline) pot dăuna mușchiului inimii și pot crește riscul apariției problemelor de inimă.
- aveți senzație de lipsă de aer, în special dacă vi se administrează în prezent un taxan. Herceptin poate cauza dificultăți de respirație, în special la prima administrare. Aceste probleme se pot agrava dacă aveți deja senzație de lipsă de aer. Foarte rar, pacienții cu dificultăți de respirație severe înainte de începerea tratamentului au decedat în timpul administrării Herceptin.
- vi s-au administrat vreodată alte tratamente pentru cancer.

Dacă vi se administrează Herceptin împreună cu orice alt medicament pentru tratamentul cancerului, cum ar fi paclitaxel, docetaxel, un inhibitor de aromatază, carboplatină sau cisplatină, trebuie să citiți și prospectele acestor medicamente.

Copii și adolescenți

Herceptin nu este recomandat persoanelor cu vârsta sub 18 ani.

Herceptin împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Eliminarea Herceptin din organism poate dura până la 7 luni. De aceea, dacă începeți un tratament cu oricare alt medicament nou în primele 7 luni după întreruperea terapiei cu Herceptin, trebuie să vă anunțați medicul, farmacistul sau asistenta medicală că ați utilizat Herceptin.

Sarcina

- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Trebuie să utilizați o metodă de contracepție eficace în decursul tratamentului cu Herceptin și timp de cel puțin 7 luni după ce ați încetat tratamentul.

Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscurile și beneficiile tratamentului cu Herceptin în timpul sarcinii. În cazuri rare, la pacientele gravide tratate cu Herceptin s-a observat o reducere a cantității de lichid (amniotic) care înconjoară fătul în dezvoltare în interiorul uterului. Această afecțiune poate fi dăunătoare fătului în uter și a fost asociată cu afectarea dezvoltării plămânilor, determinând moarte fetală.

Alăptarea

Nu vă alăptați copilul în timpul tratamentului cu Herceptin și timp de 7 luni după ultima doză de Herceptin deoarece Herceptin poate trece în laptele matern.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se cunoaște dacă Herceptin vă poate afecta abilitatea de a conduce mașini sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă în timpul tratamentului manifestați simptome precum frisoane sau febră, nu trebuie să conduceți sau să folosiți utilaje până la dispariția acestor simptome.

3. Cum se administrează Herceptin

Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră va determina cantitatea de HER2 de la nivelul tumorii dumneavoastră. Numai pacienții care prezintă valori mari ale HER2 vor fi tratați cu Herceptin. Herceptin trebuie să fie administrat numai de către un medic sau o asistentă medicală.

Există două tipuri (forme farmaceutice) diferite de Herceptin:

- unul dintre ele se administrează sub formă de perfuzie într-una din vene (perfuzie intravenoasă)
- celălalt se administrează sub formă de injecție sub piele (injecție subcutanată).

Este important să verificați etichetele medicamentului pentru a vă asigura că se administrează forma farmaceutică corectă, așa cum a fost prescris. Herceptin forma subcutanată în doză fixă nu este destinat administrării intravenoase și trebuie administrat numai sub formă de injecție subcutanată. Medicul dumneavoastră poate avea în vedere trecerea de la tratamentul cu Herceptin intravenos la cel cu Herceptin subcutanat (și invers), în cazul în care consideră că acest lucru este adecvat pentru dumneavoastră.

În scopul prevenirii erorilor de medicație, este important să verificați etichetele flaconului pentru a fi siguri că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Herceptin (trastuzumab) și nu trastuzumab emtansine.

Doza recomandată este de 600 mg. Herceptin este administrat sub formă de injecție subcutanată (sub piele), în decurs de 2 până la 5 minute, la interval de trei săptămâni.

Locul administrării trebuie ales alternativ între coapsa stângă și cea dreaptă. Noile administrări trebuie efectuate la cel puțin 2,5 cm distanță de locul anterior. Injecțiile nu trebuie administrate în zone în care pielea este înroșită, cu vânătăi, sensibilă sau întărită.

Dacă în timpul tratamentului cu Herceptin se utilizează alte medicamente cu administrare subcutanată, trebuie utilizat un loc diferit de administrare a injecției.

Herceptin nu trebuie amestecat sau diluat cu alte medicamente.

Dacă încetați să utilizați Herceptin

Nu încetați să utilizați acest medicament fără a discuta, în prealabil, cu medicul dumneavoastră.

Utilizați toate dozele la momentul potrivit, la interval de trei săptămâni. Aceasta ajută ca medicamentul să își poată face efectul cât mai bine.

Eliminarea Herceptin din organism poate dura până la 7 luni. De aceea, medicul dumneavoastră poate decide să continue verificarea funcțiilor inimii, chiar și după ce ați terminat tratamentul.

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Herceptin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre aceste reacții adverse pot fi grave și pot necesita spitalizare.

În timpul tratamentului cu Herceptin, pot să apară frisoane, febră și alte simptome asemănătoare gripei. Acestea sunt foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane). Alte simptome sunt: senzație de rău (greață), vărsături, durere, creșterea tensiunii musculare și tremurături, dureri de cap, amețeli, dificultăți în respirație, respirație șuierătoare, tensiune arterială mică sau mare, tulburări ale ritmului inimii (palpitații, vibrații ale inimii și bătăi neregulate ale inimii), umflare a feței și a buzelor, erupție trecătoare pe piele și senzație de oboseală. Unele din aceste simptome pot fi grave și unii pacienți au decedat (vezi pct. "Atenționări și precauții").

Veți fi supravegheat de către un profesionist din domeniul sănătății în timpul administrării, timp de cel puțin 6 ore după începerea primei administrări și timp de 2 ore după începerea celorlalte administrări.

Pot să apară uneori în timpul tratamentului și ocazional după terminarea tratamentului, probleme ale inimii iar acestea pot fi grave. Acestea includ slăbire a mușchiului inimii, care poate duce la insuficiență cardiacă, inflamație a învelișului inimii (se tumefiază, se înroșește, este fierbinte și dureros) și tulburări ale ritmului inimii. Acestea pot provoca simptome precum:

- senzație de lipsă de aer (inclusiv senzație de lipsă de aer în timpul nopții)
- tuse
- reținere de lichide (umflare) la nivelul picioarelor sau brațelor
- palpitații ("zbateri" ale inimii sau bătăi neregulate).

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

Dacă prezentați oricare dintre simptomele de mai sus după ce tratamentul cu Herceptin s-a terminat, trebuie să mergeți la medicul dumneavoastră și să-i spuneți că ați fost tratat anterior cu Herceptin.

Există două tipuri (forme farmaceutice) diferite de Herceptin:

- unul dintre ele se administrează sub formă de perfuzie într-una din vene, în decurs de 30 până la 90 de minute
- celălalt se administrează sub formă de injecție subcutanată în decurs de 5 minute.

În studiul clinic care a comparat aceste două forme farmaceutice, infecțiile și evenimentele cardiace care au necesitat tratament în spital au fost mai frecvente în cazul administrării subcutanate. De asemenea, au fost raportate mai multe reacții adverse locale la locul de administrare și mai multe cazuri de creștere a tensiunii arteriale. Celelalte reacții adverse au fost similare.

Reacții adverse foarte frecvente la administrarea de Herceptin: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane:

- infecții
- diaree
- constipație
- senzație de arsură în capul pieptului (dispepsie)
- slăbiciune
- erupții la nivelul pielii
- durere în piept
- durere abdominală
- durere articulară
- număr mic de celule roșii și celule albe (care ajută în lupta împotriva infecțiilor) din sânge, asociat uneori cu febră
- durere musculară
- conjunctivită

- lăcrimare excesivă
- sângerare din nas
- secreții nazale abundente
- cădere a părului
- tremurături
- bufeuri
- amețeli
- modificări ale unghiilor
- scădere în greutate
- pierdere a poftei de mâncare
- incapacitatea de a adormi (insomnie)
- tulburări ale gustului
- număr mic de trombocite
- vânătăi
- amorțeală sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini și picioare
- roșeață, umflare sau leziuni la nivelul gurii și/sau a gâtului
- durere, umflare, roșeață sau furnicături la nivelul mâinilor și/sau picioarelor
- senzație de lipsă de aer
- durere de cap
- tuse
- vărsături
- greață

Reacții adverse frecvente la administrarea de Herceptin: pot afecta până la 1 din 10 persoane:

- | | |
|--|--|
| • reacții alergice | • mâncărime |
| • infecții în gât | • uscăciune a gurii și a pielii |
| • infecții ale vezicii urinare și pielii | • ochi uscați |
| • herpes | • transpirație |
| • inflamație a sânilor | • senzație de slăbiciune și de rău general |
| • inflamație a pancreasului sau a ficatului | • teamă fără motiv |
| • tulburări la nivelul rinichilor | • depresie |
| • tonus sau tensiune musculară crescută (hipertonie) | • tulburări de gândire |
| • durere la nivelul brațelor și/sau picioarelor | • astm bronșic |
| • erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime | • infecție la nivelul plămânilor |
| • somnolență | • tulburări pulmonare |
| • hemoroizi | • durere de spate |
| | • durere la nivelul gâtului |
| | • durere osoasă |
| | • acnee |
| | • crampe la nivelul membrelor inferioare |

Reacții mai puțin frecvente la administrarea de Herceptin: pot afecta până la 1 din 100 de persoane:

- surditate
- erupție trecătoare pe piele însoțită de umflături
- infecție la nivelul sângelui

Reacții adverse rare la administrarea de Herceptin: pot afecta până la 1 din 1000 de persoane:

- slăbiciune
- icter
- inflamație sau cicatrizare la nivelul plămânilor

Alte reacții adverse care au fost raportate la administrarea de Herceptin: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile:

- capacitate de coagulare a sângelui neobișnuită sau afectată
- reacții anafilactice
- concentrații mari de potasiu
- edem la nivelul creierului
- inflamație sau sângerare în spatele ochilor
- șoc
- inflamație a învelișului inimii
- bătaii lente ale inimii
- ritm de bătaie neobișnuit al inimii
- tulburări respiratorii
- insuficiență respiratorie
- acumulare neobișnuită de lichid în plămâni
- îngustare acută a căilor respiratorii
- valori neobișnuit de scăzute ale oxigenului în sânge
- dificultate la respirație când stați întins
- leziuni la nivelul ficatului/insuficiență hepatică
- umflare a feței, buzelor și gâtului
- insuficiență renală
- cantitate neobișnuit de scăzută a lichidului (amniotic) care înconjoară fătul în uter
- afectare a dezvoltării plămânilor fătului în uter
- dezvoltare neobișnuită a rinichilor fătului în uter

O parte din reacțiile adverse pe care le prezentați pot fi determinate de cancerul de sân de care suferiți. Dacă vi se administrează Herceptin în asociere cu chimioterapie, o parte din acestea pot fi provocate de chimioterapie.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct (vezi detalii mai jos). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

5. Cum se păstrează Herceptin

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

După deschiderea flaconului, soluția trebuie utilizată imediat.

Nu utilizați Herceptin dacă observați vreo particularitate sau decolorare înaintea administrării.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Herceptin

- Substanța activă este trastuzumab. Un flacon de 5 ml conține trastuzumab 600 mg.
- Celelalte componente sunt hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, α,α -trehaloză dihidrat, L-metionină, polisorbitat 20, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Herceptin și conținutul ambalajului

Herceptin se prezintă sub formă soluție injectabilă pentru administrare subcutanată și este disponibil într-un flacon din sticlă cu un dop din cauciuc butilic care conține 5 ml (600 mg) trastuzumab. Soluția este limpede până la opalescentă și incoloră până la galben pal.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Marea Britanie

Fabricantul

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în Februarie 2016.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

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

Prospect: Informații pentru utilizator

Herceptin 600 mg soluție injectabilă în sistem de administrare Trastuzumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Herceptin și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Herceptin
3. Cum se administrează Herceptin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Herceptin
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni privind administrarea injecției de Herceptin utilizând sistemul de administrare

1. Ce este Herceptin și pentru ce se utilizează

Herceptin conține ca substanță activă trastuzumab, care este un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali se atașează de proteine specifice sau antigene. Trastuzumab este conceput pentru a se lega selectiv de un antigen numit receptorul factorului de creștere epidermal uman 2 (HER2). HER2 se găsește în cantități mari pe suprafața anumitor celule canceroase, stimulând creșterea acestora. Legarea Herceptin de HER2 oprește creșterea acestor celule și le cauzează moartea.

Medicul dumneavoastră poate prescrie Herceptin pentru tratamentul pacienților cu cancer de sân atunci când:

- Aveți cancer de sân incipient, cu valori crescute ale unei proteine numite HER2.
- Aveți cancer de sân cu metastaze (cancer de sân care a diseminat dincolo de tumora inițială) cu valori crescute ale HER2. Herceptin poate fi prescris în asociere cu medicamentele chimioterapice paclitaxel sau docetaxel ca prim tratament pentru cancerul de sân metastazat sau poate fi prescris singur în condițiile în care alte tratamente s-au dovedit fără succes. Este utilizat, de asemenea, în asociere cu medicamente numite inhibitori de aromatază, pentru tratamentul pacienților cu cancer de sân metastazat cu valori crescute ale HER2 și receptori hormonală prezenți (cancerul care este sensibil la prezența hormonilor sexuali feminini).

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Herceptin

Nu utilizați Herceptin dacă:

- sunteți alergic la trastuzumab (substanța activă a Herceptin), la proteine murinice (de șoarece) sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerat la pct. 6).
- în repaus fiind, aveți probleme severe de respirație din cauza bolii dumneavoastră sau dacă aveți nevoie de tratament cu oxigen.

Atenționări și precauții

Medicul dumneavoastră va supraveghea atent tratamentul dumneavoastră.

Verificarea funcțiilor inimii

Tratamentul cu Herceptin singur sau în asociere cu un taxan vă poate afecta inima, în special dacă ați utilizat vreodată antraciclone (taxanii și antraciclonele sunt două tipuri de medicamente utilizate pentru tratamentul cancerului). Reacțiile pot fi moderate până la severe și pot cauza decesul. De aceea, funcțiile inimii vă vor fi verificate înainte, în timpul (la interval de trei luni) și după tratamentul cu Herceptin (de la doi până la cinci ani). Dacă apar orice semne de insuficiență cardiacă (pomparea insuficientă a sângelui de către inimă), funcția inimii vă poate fi controlată mai des (la interval de 6 până la 8 săptămâni) și este posibil să fie necesar să vă fie administrat un tratament pentru insuficiență cardiacă sau să opriți tratamentul cu Herceptin.

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Herceptin dacă:

- ați fost diagnosticat cu insuficiență cardiacă, boală coronariană, boală a valvelor inimii (murmur cardiac), tensiune arterială mare sau dacă ați luat sau luați orice medicament pentru tensiunea arterială mare.
- vi s-a administrat vreodată sau vi se administrează un medicament numit doxorubicină sau epirubicină (medicamente utilizate pentru tratamentul cancerului). Dacă utilizați Herceptin, aceste medicamente (sau orice alte antraciclone) pot dăuna mușchiului inimii și pot crește riscul apariției problemelor de inimă.
- aveți senzație de lipsă de aer, în special dacă vi se administrează în prezent un taxan. Herceptin poate cauza dificultăți de respirație, în special la prima administrare. Aceste probleme se pot agrava dacă aveți deja senzație de lipsă de aer. Foarte rar, pacienții cu dificultăți de respirație severe înainte de începerea tratamentului au decedat în timpul administrării Herceptin.
- vi s-au administrat vreodată alte tratamente pentru cancer.
- sunteți alergic la adeziv (tip Acrilic 562).

Dacă vi se administrează Herceptin împreună cu orice alt medicament pentru tratamentul cancerului, cum ar fi paclitaxel, docetaxel, un inhibitor de aromatază, carboplatină sau cisplatină, trebuie să citiți și prospectele acestor medicamente.

Copii și adolescenți

Herceptin nu este recomandat persoanelor cu vârsta sub 18 ani.

Herceptin împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Eliminarea Herceptin din organism poate dura până la 7 luni. De aceea, dacă începeți un tratament cu oricare alt medicament nou în primele 7 luni după întreruperea terapiei cu Herceptin, trebuie să vă anunțați medicul, farmacistul sau asistenta medicală că ați utilizat Herceptin.

Sarcina

- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.
- Trebuie să utilizați o metodă de contracepție eficace în decursul tratamentului cu Herceptin și timp de cel puțin 7 luni după ce ați încetat tratamentul.

Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscurile și beneficiile tratamentului cu Herceptin în timpul sarcinii. În cazuri rare, la pacientele gravide tratate cu Herceptin s-a observat o reducere a cantității de lichid (amniotic) care înconjoară fătul în dezvoltare în interiorul uterului. Această afecțiune poate fi dăunătoare fătului în uter și a fost asociată cu afectarea dezvoltării plămânilor, determinând moarte fetală.

Alăptarea

Nu vă alăptați copilul în timpul tratamentului cu Herceptin și timp de 7 luni după ultima doză de Herceptin deoarece Herceptin poate trece în laptele matern.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se cunoaște dacă Herceptin vă poate afecta abilitatea de a conduce mașini sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă în timpul tratamentului manifestați simptome precum frisoane sau febră, nu trebuie să conduceți sau să folosiți utilaje până la dispariția acestor simptome.

3. Cum se administrează Herceptin

Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră va determina cantitatea de HER2 de la nivelul tumorii dumneavoastră. Numai pacienții care prezintă valori mari ale HER2 vor fi tratați cu Herceptin. Herceptin în sistem de administrare trebuie să fie administrat numai de către un medic sau o asistentă medicală.

Există două tipuri (forme farmaceutice) diferite de Herceptin:

- unul dintre ele se administrează sub formă de perfuzie într-una din vene (perfuzie intravenoasă)
- celălalt se administrează sub formă de injecție sub piele (injecție subcutanată), utilizând o seringă sau sistemul de administrare.

Herceptin soluție injectabilă în sistem de administrare nu este destinat administrării intravenoase și trebuie să fie administrat numai sub formă de injecție subcutanată.

Medicul dumneavoastră poate avea în vedere trecerea de la tratamentul cu Herceptin intravenos la cel cu Herceptin subcutanat (și invers), în cazul în care consideră că acest lucru este adecvat pentru dumneavoastră.

Doza recomandată pentru Herceptin soluție injectabilă în sistem de administrare este de 600 mg. Herceptin este administrat sub formă de injecție subcutanată (sub piele), la interval de trei săptămâni. Durata administrării este de aproximativ 5 minute.

Locul de injectare trebuie ales alternativ între coapsa stângă și cea dreaptă. Noile injecții trebuie efectuate la cel puțin 2,5 cm distanță de locul anterior. Injecțiile nu trebuie administrate în zone în care pielea este înroșită, cu vânătăi, sensibilă sau întărită.

Locurile de injectare adecvate nu trebuie să prezinte:

- Riduri
- Sensibilitate
- Leziuni
- Vânătăi
- Cicatrici
- Vergeturi
- Piele înroșită
- Zone de piele dure sau cu denivelări

Este posibil ca, înainte de injectare, să fie necesar să înlăturați părul de la locul de administrare pentru a permite fixarea și îndepărtarea benzii adezive a sistemului de administrare și să vă asigurați că sistemul de administrare este bine atașat de coapsa dumneavoastră.

La sfârșitul acestui prospect sunt furnizate instrucțiuni detaliate (vezi „Instrucțiuni pentru administrarea injectabilă a Herceptin utilizând un sistem de administrare”).

Dacă o doză nu este administrată din cauza manipulării greșite sau a erorii sistemului de administrare, este recomandată utilizarea unui alt sistem de administrare. În situația unor manipulări greșite sau erori ale sistemului de administrare repetate, restul dozelor trebuie administrate utilizând Herceptin 600 mg soluție injectabilă în flacon.

Dacă o doză este administrată parțial din cauza manipulării greșite sau a erorii sistemului de administrare, următoarea doză completă trebuie să fie administrată la următoarea vizită planificată, după 3 săptămâni. În situația unor manipulări greșite sau erori ale sistemului de administrare repetate, restul dozelor trebuie administrate utilizând Herceptin 600 mg soluție injectabilă în flacon.

Dacă în timpul tratamentului cu Herceptin se utilizează alte medicamente administrate subcutanat, trebuie administrate în locuri de injectare diferite.

Dacă încetați să utilizați Herceptin

Nu încetați să utilizați acest medicament fără a discuta, în prealabil, cu medicul dumneavoastră. Toate dozele trebuie să vi se administreze la momentul potrivit, la interval de trei săptămâni. Aceasta ajută ca medicamentul să își poată face efectul cât mai bine.

Eliminarea Herceptin din organism poate dura până la 7 luni. De aceea, medicul dumneavoastră poate decide să continue verificarea funcțiilor inimii, chiar și după ce ați terminat tratamentul.

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre aceste reacții adverse pot fi grave și pot necesita spitalizare.

În timpul tratamentului cu Herceptin, pot să apară frisoane, febră și alte simptome asemănătoare gripei. Acestea sunt foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane). Alte simptome sunt: senzație de rău (greață), vărsături, durere, creșterea tensiunii musculare și tremurături, dureri de cap, amețeli, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, tensiune arterială mică sau mare, tulburări ale ritmului inimii (palpitații, vibrații ale inimii și bătăi neregulate ale inimii), umflare a feței și a buzelor, erupție trecătoare pe piele și senzație de oboseală. Unele din aceste simptome pot fi grave și unii pacienți au decedat (vezi pct. "Atenționări și precauții").

Veți fi supravegheat de către un profesionist din domeniul sănătății în timpul administrării, timp de cel puțin 6 ore după începerea primei administrări și timp de 2 ore după începerea celorlalte administrări.

În timpul tratamentului și ocazional după terminarea tratamentului, pot să apară uneori probleme ale inimii, iar acestea pot fi grave. Acestea includ slăbirea mușchiului inimii, care poate determina insuficiență cardiacă, inflamație a învelișului inimii (se tumefiază, se înroșește, este fierbinte și dureros) și tulburări ale ritmului inimii. Acestea pot provoca simptome precum:

- senzație de lipsă de aer (inclusiv senzație de lipsă de aer în timpul nopții)
- tuse
- reținere de lichide (umflare) la nivelul picioarelor sau brațelor
- palpitații ("z bateri" ale inimii sau bătăi neregulate).

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

Dacă prezentați oricare dintre simptomele de mai sus după ce tratamentul cu Herceptin s-a terminat, trebuie să mergeți la medicul dumneavoastră și să-i spuneți că ați fost tratat anterior cu Herceptin.

Există două tipuri (forme farmaceutice) diferite de Herceptin:

- unul dintre ele se administrează sub formă de perfuzie într-una din vene, în decurs de 30 până la 90 de minute
- celălalt se administrează sub formă de injecție subcutanată în decurs de 5 minute.

În studiul clinic care a comparat aceste două forme farmaceutice, infecțiile și evenimentele cardiace care au necesitat tratament în spital au fost mai frecvente în cazul administrării subcutanate. De asemenea, au fost raportate mai multe reacții adverse locale la locul de administrare și mai multe cazuri de creștere a tensiunii arteriale. Celelalte reacții adverse au fost similare.

Reacții adverse foarte frecvente la administrarea de Herceptin: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane:

- infecții
- diaree
- constipație
- senzație de arsură în capul pieptului (dispepsie)
- slăbiciune
- erupții la nivelul pielii
- durere în piept
- durere abdominală
- durere articulară
- număr mic de celule roșii și celule albe (care ajută în lupta împotriva infecțiilor) din sânge, asociat uneori cu febră
- durere musculară
- conjunctivită
- lăcrimare excesivă
- sângerare din nas
- secreții nazale abundente
- cădere a părului
- tremurături
- bufeuri
- amețeli
- modificări ale unghiilor
- scădere în greutate
- pierdere a poftei de mâncare
- incapacitatea de a adormi (insomnie)
- tulburări ale gustului
- număr mic de trombocite
- vânătăi
- amorțeală sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini și picioare
- roșeață, umflare sau leziuni la nivelul gurii și/sau a gâtului
- durere, umflare, roșeață sau furnicături la nivelul mâinilor și/sau picioarelor
- senzație de lipsă de aer
- durere de cap
- tuse
- vărsături
- greață

Reacții adverse frecvente la administrarea de Herceptin: pot afecta până la 1 din 10 persoane:

- reacții alergice
- infecții în gât
- infecții ale vezicii urinare și pielii
- herpes
- inflamație a sânilor
- inflamație a pancreasului sau a ficatului
- tulburări la nivelul rinichilor
- tonus sau tensiune musculară crescută (hipertonie)
- durere la nivelul brațelor și/sau picioarelor
- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime
- somnolență
- hemoroizi
- mâncărime
- uscăciune a gurii și a pielii
- ochi uscați
- transpirație
- senzație de slăbiciune și de rău general
- teamă fără motiv
- depresie
- tulburări de gândire
- astm bronșic
- infecție la nivelul plămânilor
- tulburări pulmonare
- durere de spate
- durere la nivelul gâtului
- durere osoasă
- acnee
- crampe la nivelul membrelor inferioare

Reacții mai puțin frecvente la administrarea de Herceptin: pot afecta până la 1 din 100 de persoane:

- surditate
- erupție trecătoare pe piele însoțită de umflături
- infecție la nivelul sângelui

Reacții adverse rare la administrarea de Herceptin: pot afecta până la 1 din 1000 de persoane:

- slăbiciune
- icter
- inflamație sau cicatrizare la nivelul plămânilor

Alte reacții adverse care au fost raportate la administrarea de Herceptin: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile:

- capacitate de coagulare a sângelui neobișnuită sau afectată
- reacții anafilactice
- concentrații mari de potasiu
- edem la nivelul creierului
- inflamație sau sângerare în spatele ochilor
- șoc
- inflamație a învelișului inimii
- bătăi lente ale inimii
- ritm de bătaie neobișnuit al inimii
- tulburări respiratorii
- insuficiență respiratorie
- acumulare neobișnuită de lichid în plămâni
- îngustare acută a căilor respiratorii
- valori neobișnuit de scăzute ale oxigenului în sânge
- dificultate la respirație când stați întins
- leziuni la nivelul ficatului/insuficiență hepatică
- umflare a feței, buzelor și gâtului

- insuficiență renală
- cantitate neobișnuit de scăzută a lichidului (amniotic) care înconjoară fătul în uter
- afectare a dezvoltării plămânilor fătului în uter
- dezvoltare neobișnuită a rinichilor fătului în uter

O parte din reacțiile adverse pe care le prezentați pot fi determinate de cancerul de sân de care suferiți. Dacă vi se administrează Herceptin în asociere cu chimioterapie, o parte din acestea pot fi provocate de chimioterapie.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct (vezi detalii mai jos). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
 București 011478- RO
 Tel: + 4 0757 117 259
 Fax: +4 0213 163 497
 e-mail: adr@anm.ro

5. Cum se păstrează Herceptin

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra sistemul de administrare în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

După ce este scos din frigider, sistemul de administrare trebuie utilizat în decurs de 6 ore și nu trebuie păstrat la temperaturi peste 30 °C.

Nu utilizați acest medicament dacă observați vreo particularitate sau decolorare înaintea administrării. Prezența unor bule mici de aer este acceptabilă. Produsul nu trebuie folosit dacă acesta a fost scăpat sau dacă prezintă deteriorări vizibile.

Sistemul de administrare și bateria trebuie aruncate în conformitate cu reglementările locale. În cazul în care după administrare, acul continuă să iasă din sistemul de administrare, produsul trebuie introdus în cutie și aceasta trebuie închisă și sigilată cu bandă adezivă pentru a evita accidentarea cu acul. Sistemul de administrare utilizat din cutia închisă și bateria trebuie aruncate apoi în conformitate cu reglementările locale. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Herceptin

- Substanța activă este trastuzumab. Un sistem de administrare conține trastuzumab 600 mg în 5 ml.
- Celelalte componente sunt hialuronidază umană recombinată (rHuPH20), L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, α,α -trehaloză dihidrat, L-metionină, polisorbitat 20, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Herceptin și conținutul ambalajului

Herceptin se prezintă sub formă soluție injectabilă și este disponibil într-un sistem de administrare. Sistemul de administrare conține trastuzumab 600 mg în 5 ml. Soluția este limpede până la opalescentă și incoloră până la galben pal.

Fiecare cutie conține 1 sistem de administrare. Sistemul de administrare este destinat unei singure administrări.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Marea Britanie

Fabricantul

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 67 039831

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în Februarie 2016.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

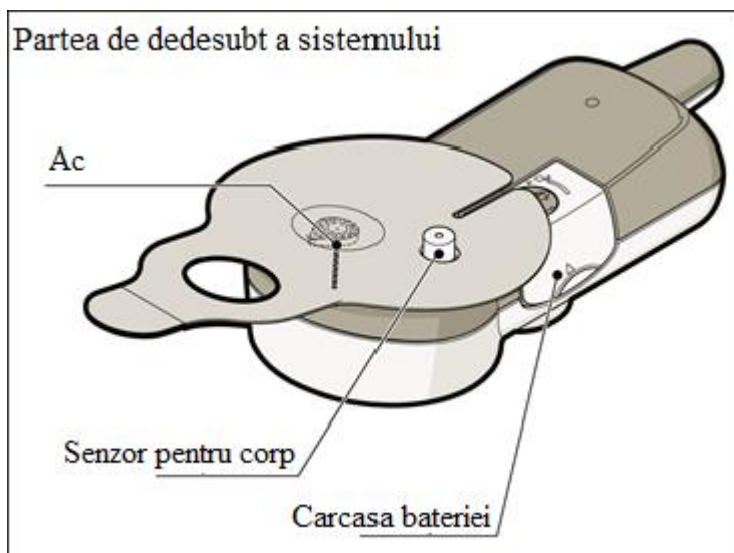
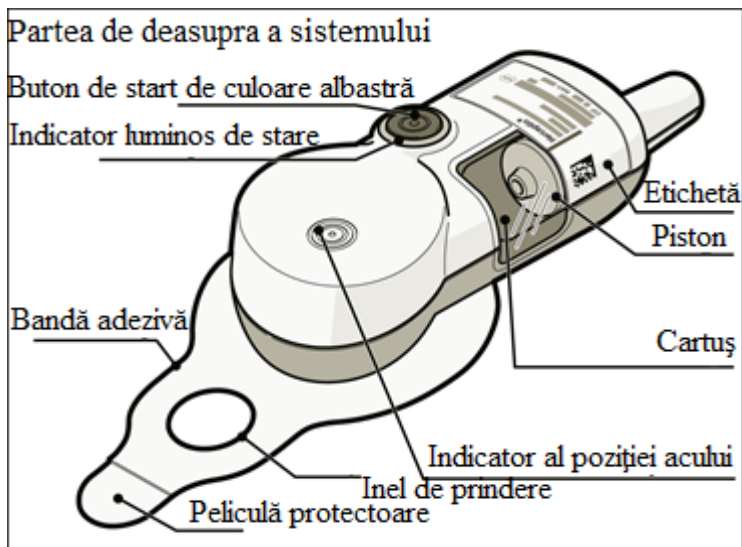
Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

7. Instrucțiuni privind administrarea injecției de Herceptin utilizând sistemul de administrare

Acest punct conține informații privind modul de injectare a Herceptin.

Înainte de a utiliza pentru prima dată sistemul de administrare, citiți în întregime punctul „Instrucțiuni privind administrarea injecției de Herceptin utilizând sistemul de administrare”. După ce ați citit și ați înțeles informațiile prezente la acest punct, urmați toți pașii privind manipularea, conform instrucțiunilor.

7.1 Descrierea sistemului de administrare



Important: Nu lăsați sistemul de administrare să intre în contact cu apa. Nu îl utilizați dacă este vizibil deteriorat. Nu încercați niciodată să deschideți sistemul de administrare.

7.2 Materiale suplimentare necesare

Înainte de a utiliza sistemul de administrare, veți avea nevoie de un tampon cu alcool pentru a dezinfecta pielea la locul de injectare.

7.3 Utilizarea sistemului de administrare

7.3.1 Pregătirea pentru administrarea injecției

- Scoateți sistemul de administrare din frigider cu cel puțin o oră înainte ca injecția planificată să fie administrată, pentru a permite sistemului de administrare să ajungă la temperatura camerei (18 °C -30 °C). A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. Dacă nu permiteți sistemului de administrare să ajungă la temperatura camerei, este posibil să simțiți un disconfort la administrarea injecției.

Important: Nu țineți sistemul de administrare în afara frigiderului mai mult de 6 ore. Nu îl expuneți direct sub razele soarelui sau nu îl încălziți în niciun mod (de exemplu, prin expunerea la o sursă de căldură) întrucât aceasta poate determina alterarea medicamentului.

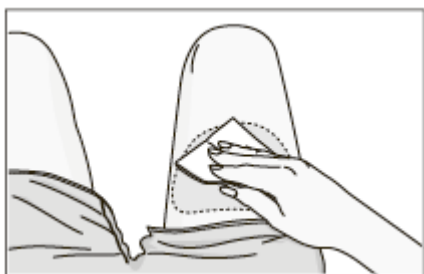
- Spălați-vă bine pe mâini cu săpun și apă caldă sau utilizați un dezinfectant pentru mâini.
- Asigurați-vă că pacientul este așezat într-o poziție confortabilă, deoarece administrarea injecției durează aproximativ 5 minute.
- Deschideți cutia și scoateți sistemul de administrare.
- Țineți sistemul de administrare, tamponul cu alcool și acest prospect la îndemână.

7.3.2. Administrarea injecției de Herceptin

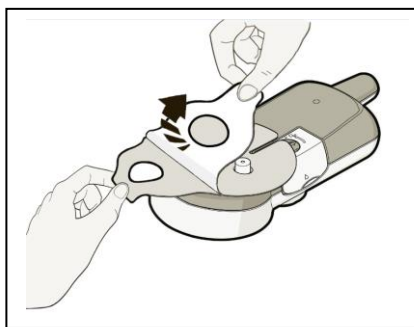
Notă: Consultați pct. 7.4 în cazul unei situații sau a unor probleme neașteptate.

Așezarea sistemului de administrare pe coapsă

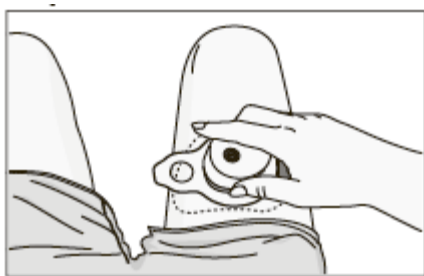
- Dezinfectați locul de injectare utilizând tamponul cu alcool așa cum este ilustrat mai jos, pe fața anterioară a coapsei. Lăsați să se usuce alcoolul pe piele înainte de a fixa sistemul de administrare. Nu atingeți locul de injectare după dezinfectare.



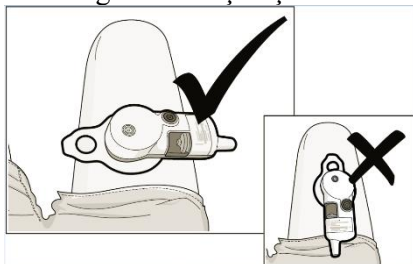
- Desprindeți pelicula protectoare pentru a o îndepărta de banda adezivă.



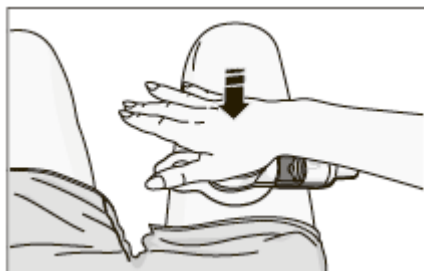
- Așezați sistemul de administrare pe coapsă în locul pregătit, așa cum este prezentat în imaginea de mai jos.



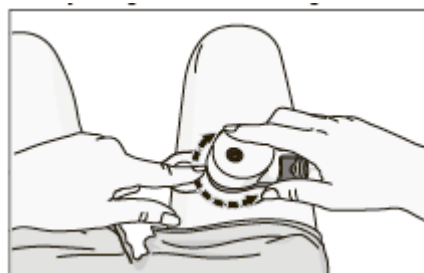
- Important: Așezați sistemul de administrare orizontal pe lățimea coapsei, așa cum reiese din imagine. NU așezați sistemul de administrare pe lungimea coapsei.



- Apăsați cu fermitate sistemul de administrare pe piele.



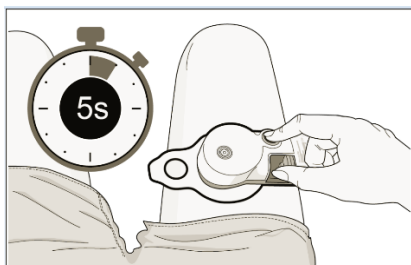
- Treceți cu degetul peste banda adezivă pentru a vă asigura că sistemul este lipit bine.



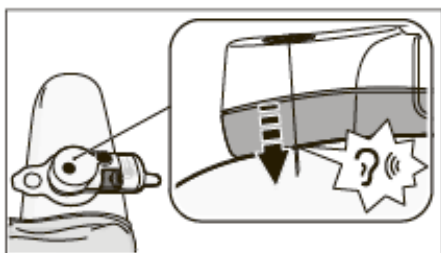
Important: Dacă banda adezivă nu este lipită bine de piele, nu puteți începe injectarea.

Administrarea injecției de Herceptin

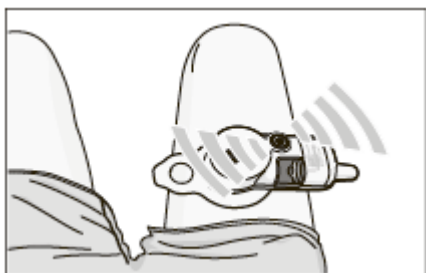
- Apăsați butonul albastru de start cel puțin 5 secunde. Indicatorul luminos își va schimba culoarea din verde și va începe să lumineze portocaliu intermitent rar, indicând că injectarea a început.



- În momentul în care acul va pătrunde în piele, veți auzi un sunet de „clic” și apoi sunetul motorului în funcțiune.

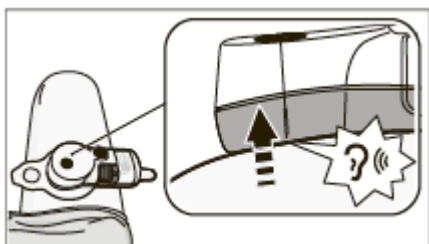


- Indicatorul luminos de stare vă rămâne portocaliu și va lumina intermitent rar cât timp se injectează Herceptin (aproximativ 5 minute). Puteți monitoriza evoluția administrării injecției, urmărind mișcarea ușoară a pistonului în cartuș.

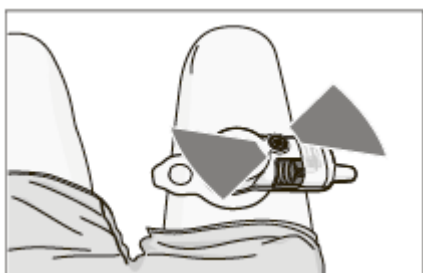


Important: Odată ce a început injectarea, pacientul trebuie să evite orice mișcare bruscă și să se asigure că sistemul de administrare rămâne atașat de piele. Verificați indicatorul luminos de stare pe durata administrării injecției. Dacă acesta luminează alternativ verde și portocaliu în loc de portocaliu, consultați imediat pct. 7.4.

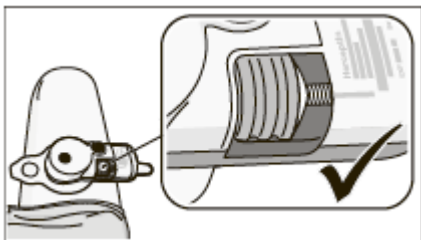
- Sunetul motorului se va opri imediat ce Herceptin a fost injectat complet. Acul se va retrage automat cu un sunet de “clic”.



- Așteptați până ce indicatorul luminos de stare din jurul butonului de start devine verde și nu mai luminează intermitent.

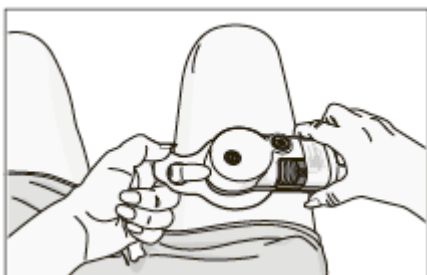


- Verificați dacă pistonul din cartuș s-a deplasat complet înainte. Dacă nu, consultați pct. 7.4 Erori posibile.

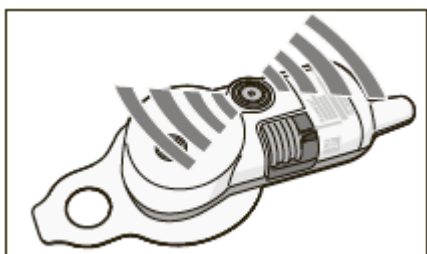


Îndepărtarea sistemului de administrare de pe piele

- După ce indicatorul de stare rămâne verde fără să lumineze intermitent, îndepărtați sistemul de administrare introducând un deget în inelul de prindere și trăgând ușor în sus.



- După ce ați îndepărtat sistemul de administrare, indicatorul verde va începe să lumineze intermitent, indicând că injecția a fost administrată cu succes. Indicatorul de stare va rămâne verde și va continua să lumineze intermitent până ce bateria se consumă sau este îndepărtată. Este normal să se întâmple acest lucru.

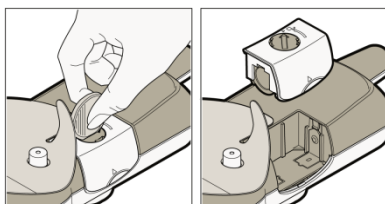


Important: Asigurați-vă că acul este complet retras. În caz contrar, consultați pct. 7.4.

7.3.3 Îndepărtarea carcasei bateriei dintr-un sistem de administrare utilizat (dacă este necesar, pentru aruncarea sistemului de administrare)

În cazul în care nu este necesară îndepărtarea bateriei, săriți peste această etapă și treceți direct la pct. 7.3.4.

- Deblocați carcasa bateriei introducând o monedă în fantă. Rotiți în poziția indicată de săgeată către poziția de deblocare.
- Îndepărtați carcasa bateriei aplicând presiune de-a lungul acesteia și glisând-o în sus.



- Aruncați carcasa bateriei (inclusiv bateria) conform reglementărilor locale.

Important: Nu scoateți bateria din carcasă.

7.3.4 Aruncarea sistemului de administrare

Întrucât sistemul de administrare are componente electromecanice și un ac utilizat, acesta nu trebuie aruncat împreună cu deșeurile menajere. Aruncați sistemul de administrare utilizat și bateria conform reglementărilor locale.

7.4 Erori posibile

În cazul în care oricare dintre erorile de mai jos determină administrarea parțială a dozei sau neadministrarea acesteia, vă rugăm să consultați instrucțiunile suplimentare de la pct. 3.

- **Când încercați să începeți injectarea: După ce poziționați sistemul de administrare pe piele, indicatorul de stare luminează alternativ verde și portocaliu (fără contact cu corpul) în loc să rămână verde.**

Apăsați din nou cu fermitate sistemul de administrare pe locul de injectare. Nu utilizați sistemul de administrare dacă indicatorul de stare continuă să lumineze alternativ verde și portocaliu.

Îndepărtați sistemul de administrare în modul indicat mai sus la pct 7.3.2, nu îl aruncați și contactați reprezentatul local menționat la pct. 6 pentru instrucțiuni suplimentare.

- **În timpul administrării injecției: Indicatorul de stare luminează alternativ verde și portocaliu.**

În cazul în care sistemul de administrare nu este fixat bine de piele, sunetul motorului se va opri, injectarea va fi întreruptă și indicatorul de stare va lumina alternativ verde și portocaliu.

Apăsați sistemul de administrare pe piele din nou în 10 secunde și mențineți presiunea până ce indicatorul de stare reîncepe să lumineze portocaliu intermitent rar.



Dacă sistemul de administrare nu este apăsat pe piele în 10 secunde, acul se va retrage și nu veți putea reporni sistemul de administrare. Un indicator care luminează portocaliu intermitent rapid semnaleză că s-a produs o eroare. Îndepărtați sistemul de administrare în modul descris la pct. 7.3.2, nu îl aruncați și contactați reprezentantul local menționat la pct. 6 pentru instrucțiuni suplimentare.

- **În timpul sau după administrarea injecției: Indicatorul de stare luminează rapid intermitent portocaliu și sistemul de administrare s-a oprit (sunetul motorului s-a oprit).**

Dacă se produce o eroare, sistemul de administrare nu poate fi repornit. Îndepărtați sistemul de administrare în modul descris la pct. 7.3.2, nu îl aruncați și contactați reprezentantul local menționat la pct. 6 pentru instrucțiuni suplimentare.

- **După injectare: Administrarea injecției s-a terminat, dar puteți vedea încă medicament în cartuș sau pistonul din cartuș nu a înaintat complet.**

Sistemul de administrare nu poate fi repornit după producerea unei erori. Îndepărtați sistemul de administrare în modul descris la pct. 7.3.2, nu aruncați și contactați reprezentantul local menționat la pct. 6 pentru instrucțiuni suplimentare.

- **În timpul sau după administrarea injecției: Pielea este udă. Puteți observa că o parte din Herceptin nu a fost injectată.**



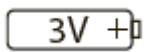


Îndepărtați sistemul de administrare în modul descris la pct. 7.3.2, nu îl aruncați și contactați reprezentantul local menționat la pct. 6 pentru instrucțiuni suplimentare.

- **După finalizarea administrării injecției: Observați că acul continuă să fie ieșit în afara sistemului de administrare.**

Păstrați sistemul de administrare în cutie iar cutia trebuie să fie închisă cu bandă adezivă pentru a preveni înțeparea accidentală. Nu aruncați sistemul de administrare și contactați reprezentantul local menționat la pct. 6 pentru instrucțiuni suplimentare.

7.5 Explicarea simbolurilor

7.5.1 Simboluri imprimate pe sistemul de administrare

Simbol	Semnificație
SID 1.0	Tipul modelului sistemului de administrare
	Respectați instrucțiunile de utilizare (prevăzute la pct. 7)
	Conformitate cu directiva EMC 2004/108/EC
	Tipul bateriei
IP40	Categorie de protecție: protejat împotriva infiltrării corpurilor solide mai mari de 1 mm, dar neimpermeabil.
	Piesă aplicată de tip BF (izolată electric).
	Buton de start

7.6 Caracteristici tehnice

Instrucțiuni și declarația producătorului – emisii electromagnetice		
Sistemul de administrare este destinat utilizării în mediul electromagnetic specificat mai jos. Clientul sau utilizatorul sistemului de administrare trebuie să se asigure că acesta este utilizat într-un astfel de mediu.		
Test de emisii	Conformitate	Mediu electromagnetic - instrucțiuni
Emisii frecvență radio RF CISPR 11	Grupa 1	Sistemul de administrare utilizează energie RF numai pentru funcția sa internă. Prin urmare, emisiile RF sunt foarte scăzute și nu sunt de natură să cauzeze nicio interferență la nivelul echipamentelor electronice din apropiere.
Emisi RF CISPR 11	Clasa B	Sistemul de administrare este adecvat pentru utilizare în toate tipurile de clădiri, inclusiv clădiri rezidențiale.

Instrucțiuni și declarația producătorului – imunitate electromagnetică

Sistemul de administrare este destinat utilizării în mediul electromagnetic specificat mai jos. Clientul sau utilizatorul sistemului de administrare trebuie să se asigure că acesta este utilizat într-un astfel de mediu.

Standard de test de imunitate	Nivel de testare IEC 60601 *	Nivel de conformitate	Mediu electromagnetic - instrucțiuni
Descărcare electrostatică (ESD) IEC 61000-4-2	contact ±6 kV aer ±8 kV	contact ±8 kV aer ±15 kV	Podelele trebuie să fie din lemn, beton sau gresie. Dacă podelele sunt acoperite cu material sintetic, umiditatea relativă trebuie să fie de cel puțin 30%.
Notă: U_T este tensiunea de alimentare a curentului alternativ înainte de aplicarea nivelului de testare.			
Frecvența de putere (50/60 Hz) a câmpului magnetic IEC 61000-4-8	3 A/m	400 A/m	Câmpurile magnetice cu frecvență de putere trebuie să se situeze la niveluri caracteristice unei locații tipice într-un mediu comercial sau spitalicesc tipic.

Instrucțiuni și declarația producătorului – imunitate electromagnetică

Sistemul de administrare este destinat utilizării în mediul electromagnetic specificat mai jos. Clientul sau utilizatorul sistemului de administrare trebuie să se asigure că acesta este utilizat într-un astfel de mediu.

Mediu electromagnetic – instrucțiuni

Echipamentele de comunicare prin radiofrecvență portabile și mobile nu trebuie utilizate în apropierea niciunei părți a sistemului de administrare, inclusiv cabluri, la o distanță mai mică decât distanța de separație recomandată, calculată din ecuația aplicabilă frecvenței transmițătorului.

Standard de test de imunitate	Nivel de testare IEC 60601	Nivel de conformitate	Distanța de separare recomandată ^c
Emisie RF prin conductivitate IEC 61000-4-6	3 V _{rms} 150 kHz - 80 MHz	Nu este aplicabil	$d = 1,2$ Error! Objects cannot be created from editing field codes. 150 kHz - 80 MHz
Emisie RF prin radiație IEC 61000-4-3	3 V/m 80 MHz - 800 MHz	E1 = 3 V/m 80 MHz - 800 MHz	$d = 1,2$ Error! Objects cannot be created from editing field codes. 80 MHz - 800 MHz
Emisie RF prin radiație IEC 61000-4-3	3 V/m 800 MHz - 2,5 GHz	E2 = 3 V/m 800 MHz - 2,7 GHz	$d = 2,3$ Error! Objects cannot be created from editing field codes. 800 MHz - 2,7 GHz

Unde P este valoarea puterii maxime la ieșire a transmițătorului exprimată în watt (W), conform producătorului transmițătorului, iar d este distanța de separație recomandată în metri (m).

Intensitatea câmpului transmițătoarelor RF fixe, determinată printr-un test electromagnetic al amplasamentului, ^a trebuie să fie mai mică decât nivelul de conformitate în fiecare bandă de frecvență. ^b

În proximitatea echipamentelor marcate cu următorul simbol, pot apărea interferențe:



Nota 1: La 80 MHz și 800 MHz, se aplică cea mai mare bandă de frecvență.

Nota 2: Aceste instrucțiuni nu se aplică în toate situațiile. Propagarea electromagnetică este afectată de absorbția și reflecția structurilor, obiectelor și persoanelor.

^a Teoretic, puterea câmpului generat de transmițătoarele fixe, precum stații radio, telefoane (celulare/mobile) și stații de emisie radio mobile terestre și de amatori, de emisie radio AM și FM, de emisie TV nu poate fi determinată cu exactitate. Pentru a estima mediul electromagnetic generat de transmițătoare RF fixe, trebuie să se efectueze un test electromagnetic al amplasamentului. În cazul în care intensitatea măsurată a câmpului în locul în care se folosește dispozitivul depășește nivelul de conformitate RF de mai sus, medicamentul sau produsul care îl conține trebuie supravegheat pentru a verifica dacă funcționează normal. Dacă se observă o funcționare anormală, pot fi necesare măsuri suplimentare, precum reorientarea sau schimbarea amplasării dispozitivului care conține medicamentul.

^b Pe o bandă de frecvență de la 150 kHz la 80 MHz, intensitatea câmpului trebuie să fie mai mică de 3 V/m.

^c În cazul distanțelor posibile mai scurte, în afara benzilor ISM, acest tabel nu pare să aibă o mai bună aplicabilitate.

Distanțe de separație recomandate între echipamentele de comunicare RF portabile și mobile și dispozitivul care conține medicamentul

Sistemul de administrare este destinat utilizării în mediul electromagnetic în care interferențele RF prin radiație sunt controlate. Clientul sau utilizatorul sistemului de administrare poate ajuta la prevenirea interferențelor electromagnetice păstrând o distanță minimă între echipamentele de comunicare RF portabile și mobile (transmițătoare) și sistemul de administrare, după cum este recomandat mai jos, în conformitate cu puterea maximă la ieșire a echipamentelor de comunicare.

Puterea maximă la ieșire a transmițătorului W	Distanța de separație în funcție de frecvența transmițătorului		
	150 kHz - 80 MHz $d = 1,2$ Error! Objects cannot be created from editing field codes.	80 MHz - 800 MHz $d = 1,2$ Error! Objects cannot be created from editing field codes.	800 MHz - 2.5 GHz $d = 2,3$ Error! Objects cannot be created from editing field codes.
0,01	12 cm	12 cm	23 cm
0,1	38 cm	38 cm	73 cm
1	1,2 m	1,2 m	2,3 m
10	3,8 m	3,8 m	7,3 m
100	12 m	12 m	23 m

Pentru transmițătoare a căror putere maximă la ieșire nu este cuprinsă în tabelul de mai sus, distanța de separație recomandată d în metri (m) poate fi estimată utilizând ecuația aplicabilă frecvenței transmițătorului, unde P este valoarea maximă a puterii la ieșire a transmițătorului în watt (W) conform producătorului transmițătorului.

Nota 1: La 80 MHz și 800 MHz, se aplică cea mai mare bandă de frecvență.

Nota 2: Este posibil ca aceste instrucțiuni să nu fie aplicabile în toate situațiile. Propagarea electromagnetică este afectată de absorbția și reflecția structurilor, obiectelor și persoanelor.

Nota 3: Un factor adițional de 10/3 este utilizat pentru calcularea distanței de separație recomandate, pentru a micșora riscul ca echipamentele de comunicare mobile/portabile să creeze interferențe dacă sunt aduse accidental în spațiile unde se află pacienții.