



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

UPUTSTVO ZA LEK

Herceptin[®], prašak i rastvarač za koncentrat za rastvor za infuziju, 440 mg/20 mL

Pakovanje: bočica sa praškom i bočica sa rastvaračem 1 x 20 mL

Proizvođač: **F.HOFFMANN-LA ROCHE LTD**
Adresa: **Grenzacherstrasse 124, Bazel, Švajcarska**
Podnosilac zahteva: **ROCHE D.O.O. BEOGRAD**
Adresa: **Milutina Milankovića 11a, Beograd**

Herceptin[®], 440 mg/20 mL, prašak i rastvarač za koncentrat za rastvor za infuziju

trastuzumab

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek .

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili ako primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta

U ovom uputstvu pročitaćete:

1. Šta je lek Herceptin i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Herceptin
3. Kako se upotrebljava lek Herceptin
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Herceptin
6. Dodatne informacije

1. ŠTA JE LEK HERCEPTIN I ČEMU JE NAMENJEN

Herceptin sadrži aktivnu supstancu trastuzumab, što je humanizovano monoklonsko antitelo. Monoklonska antitela se vezuju za specifične proteine ili antigene. Trastuzumab je dizajniran (namenjen) da se selektivno vezuje za antigen koji se naziva receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2). HER2 se nalazi u velikim količinama na površini nekih ćelija raka, gde stimuliše njihov rast. Kada se Herceptin veže za HER2, on zaustavlja rast takvih ćelija i uzrokuje njihovu smrt.

Vaš lekar Vam može propisati lek Herceptin za lečenje raka dojke ili želuca ako:

- bolujete od ranog raka dojke, sa visokim nivoom proteina koji se zove HER2
- bolujete od metastatskog raka dojke (rak dojke koji se proširio izvan prvobitnog tumora), sa visokim nivoom proteina HER2. Lek Herceptin može biti propisan u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim lekovima, paklitakselom ili docetakselom kao prva linija lečenja metastatskog raka dojke ili može biti propisan sam, (kao monoterapija) ako su se drugi tretmani pokazali kao neuspešni. Takođe se primenjuje u kombinaciji sa lekovima koji se nazivaju inhibitori aromataze, u lečenju pacijenata sa visokim nivoom proteina HER2 i metastatskim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore (rak dojke čiji rast podstiču ženski polni hormoni).
- bolujete od metastatskog raka želuca sa visokim nivoom proteina HER2; tada se lek Herceptin daje u kombinaciji sa kapecitabinom ili 5-fluorouracilom i cisplatinom

2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK HERCEPTIN

Lek Herceptin ne smete koristiti ako:

- ste alergični (preosetljivi) na trastuzumab (aktivnu supstancu leka Herceptin), murinske (mišje) proteine ili bilo koju drugu pomoćnu supstancu koja ulazi u sastav ovog leka (videti odeljak 6).
- zbog raka imate ozbiljne poteškoće sa disanjem u mirovanju ili ako Vam je potrebno lečenje kiseonikom.

Kada dobijate lek Herceptin, posebno vodite računa:

Vaš lekar će pažljivo nadzirati lečenje lekom Herceptin.

Kontrole srca

Lečenje samo lekom Herceptin ili u kombinaciji sa taksanom može uticati na srce, posebno ako ste nekada već uzimali antracikline (taksani i antraciklini su druge dve vrste lekova koji se koriste za lečenje raka). Efekti mogu biti umereni do teški i mogu izazvati smrt. Stoga će se srčana funkcija kontrolisati pre, tokom (na svaka tri meseca) i nakon (najviše dve do pet godina) lečenja lekom Herceptin. Ako se pojave bilo koji znakovi srčane slabosti (srce nedovoljno pumpa krv) rad Vašeg srca može da se proverava češće (na svakih 6 do 8 nedelja), a možda ćete primati terapiju za lečenje srčane slabosti ili ćete možda morati da prekinete terapiju lekom Herceptin.

Razgovarajte sa Vašim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što primite lek Herceptin ukoliko:

- ste imali srčanu insuficijenciju (srčanu slabost), koronarnu bolest (oboljenje srčanih krvnih sudova), oboljenje srčanih zalistaka, povišen krvni pritisak, ako ste uzimali ili trenutno uzimate lekove za lečenje visokog krvnog pritiska.
- ste ikada primali ili trenutno primete lek koji se zove doksorubicin ili epirubicin (lekovi koji se koriste za lečenje raka). Ovi lekovi (ili neki drugi antraciklini) mogu oštetiti srčani mišić i povećati rizik od

Broj rešenja: 515-01-03509-15-001 od 09.05.2016. za lek Herceptin[®], prašak i rastvarač za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (440mg) + 1 x (20mL) rastvarača

srčanih problema pri primeni leka Herceptin.

- imate otežano disanje, posebno ukoliko trenutno primete taksan. Lek Herceptin može izazvati poteškoće pri disanju, posebno pri prvoj primeni. Posledice mogu biti ozbiljnije ukoliko već imate otežano disanje. Veoma retko, pacijenti koji su već imali ozbiljne probleme sa disanjem su preminuli kada im je bila data infuzija leka Herceptin.
- ste nekada primali bilo koju drugu terapiju za lečenje raka.

Ako primete lek Herceptin sa bilo kojim drugim lekom za lečenje raka, poput paklitaksela, docetaksela, inhibitora aromataze, kapecitabina, 5-fluorouracila ili cisplatina, trebalo bi takođe da pročitate *uputstva i za ove lekove*.

Deca i adolescenti

Lek Herceptin se ne preporučuje osobama mlađim od 18 godina.

Primena drugih lekova

Obavestite svog lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru ukoliko uzimate, ili ste do nedavno uzimali ili ćete možda uzimati neki drugi lek.

Može biti potrebno i do sedam meseci da se Herceptin ukloni iz organizma. Neophodno je da svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri saopštite da ste uzimali lek Herceptin, ukoliko počinjete sa upotrebom nekog novog leka u roku od 7 meseci po završetku terapije Herceptinom.

Uzimanje leka Herceptin sa hranom ili pićima

Nije relevantno.

Primena leka Herceptin u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate da imati dete, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri za savet pre nego što primite ovaj lek.
- Treba da koristite efikasnu zaštitu od trudnoće za vreme lečenja lekom Herceptin i još najmanje sedam meseci nakon što je lečenje završeno.
- Lekar će Vam objasniti rizike i koristi od primene leka Herceptin tokom trudnoće. U retkim slučajevima, smanjenje količine (amnionske) tečnosti u kojoj se nalazi plod (fetus) u razvoju unutar materice prijavljeno je kod trudnica koje su dobijale lek Herceptin. Ovo stanje može biti štetno za Vašu bebu dok je ona u materici i praćeno je poremećajem u razvoju pluća koji može dovesti do smrti ploda (fetusa).

Dojenje

Ne smete da dojite dete dok ste na terapiji lekom Herceptin i još sedam meseci nakon primene poslednje doze leka Herceptin, jer se Herceptin može preneti na dete putem mleka.

Posavetujte se sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što počnete da uzimate bilo koji lek.

Uticaj leka Herceptin na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama

Nije poznato da li Herceptin utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim ako tokom lečenja imate simptome kao što je drhtavica i povišena temperatura, ne bi trebalo da upravljate vozilima i rukujete mašinama dok se ti simptomi ne povuku.

Važne informacije o nekim sastojcima leka Herceptin

Jedna bočica rastvarača sadrži 11 mg/mL benzilalkohola, zbog čega je zabranjeno davanje prevremeno rođenim bebama ili novorođenčadi. Može izazvati toksične reakcije ili anafilaktičke reakcije kod dece do 3 godine starosti.

3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK HERCEPTIN

Pre započinjanja terapije lekar će odrediti zastupljenost HER2 u Vašem tumoru. Lekom Herceptin će biti lečeni samo pacijenti sa visokom zastupljenošću HER2. Herceptin treba da primenjuje samo lekar ili medicinska sestra. Lekar će Vam propisati dozu i način primene koja je za *Vas* odgovarajuća. Potrebna doza leka Herceptin zavisi od Vaše telesne mase.

Postoje dva različita oblika (formulacije) leka Herceptin:

- jedan se daje putem infuzije u venu (intravenskom infuzijom),
- drugi se daje putem injekcije pod kožu (supkutanom injekcijom).

Važno je proveriti podatke na pakovanju leka kako bi se osiguralo da pacijent primi odgovarajući oblik leka koji mu je propisan. Herceptin u intravenskoj formulaciji nije namenjen za supkutanu primenu i sme se primeniti isključivo intravenskom infuzijom.

Vaš lekar može da razmotri mogućnost prelaska sa lečenja intravenskom formulacijom leka Herceptin na lečenje supkutanom formulacijom leka Herceptin (i obrnuto) ukoliko bude smatrao da je to prikladno za *Vas*.

Lek Herceptin u intravenskoj formulaciji se primenjuje u vidu intravenske infuzije (kap po kap), koju Vam daje zdravstveni radnik. Prva doza infuzije se primenjuje u trajanju od 90 minuta uz neposredni nadzor zdravstvenog radnika, zbog pravovremenog reagovanja, u slučaju da se jave neželjena dejstva. Ako se početna doza dobro podnosi, naredne doze se mogu davati u trajanju od 30 minuta (videti odeljak 2 „*Kada dobijate lek Herceptin, posebno vodite računa*”).

Broj infuzija koje ćete primiti zavisi od načina na koji reagujete na lečenje, o čemu ćete razgovarati sa svojim lekarom.

Radi sprečavanja medicinske greške, važno je proveriti nalepnice na bočicama kako biste bili sigurni da je lek koji se priprema i primenjuje Herceptin (trastuzumab), a ne trastuzumab emtanzin.

Herceptin se primenjuje jednom u tri nedelje za rani rak dojke, metastatski rak dojke i metastatski rak želuca. Može se primenjivati i jednom nedeljno za metastatski rak dojke.

Ako naglo prestanete da uzimate lek Herceptin

Nemojte prestati sa primenom ovog leka ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim lekarom. Svaku dozu treba primeniti u odgovarajuće vreme svake nedelje ili na svake tri nedelje (u zavisnosti od Vašeg režima doziranja). Na taj način se omogućava najbolje delovanje leka.

Može biti potrebno i do 7 meseci da se Herceptin ukloni iz Vašeg tela. Stoga će Vaš lekar možda odlučiti da
Broj rešenja: 515-01-03509-15-001 od 09.05.2016. za lek Herceptin[®], prašak i rastvarač za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (440mg) + 1 x (20mL) rastvarača

nastavi sa kontrolisanjem Vaše srčane funkcije čak i nakon završetka lečenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi sa primenom ovog leka, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Kao i svi drugi lekovi, i lek Herceptin može da izazove neželjena dejstva, mada se ona ne moraju ispoljiti kod svih. Neka od ovih neželjenih dejstava mogu biti ozbiljna i zahtevati hospitalizaciju.

Tokom primene infuzije leka Herceptin, mogu se javiti drhtavica, povišena temperatura i drugi simptomi slični gripu. Oni se javljaju vrlo često (mogu da se jave kod više od 1 na 10 osoba). Ostala neželjena dejstva povezana sa infuzijom su: osećaj mučnine, povraćanje, bol, povećana napetost mišića i drhtanje, glavobolja, vrtoglavica, otežano disanje, zviždanje u grudima), povišen ili snižen arterijski pritisak, poremećaji srčanog ritma (osećaj lupanja srca (palpitacije), ubrzan i nepravilan rad srca), oticanje lica i usana, ospa i umor. Neki od ovih simptoma mogu biti ozbiljni i neki pacijenti su preminuli (videti odeljak 2 “Kada dobijate lek Herceptin, posebno vodite računa”).

Ova neželjena dejstva se uglavnom javljaju tokom prve intravenske infuzije (“kapanjem” u venu) i tokom prvih nekoliko sati nakon početka infuzije. Obično su privremenog karaktera. Tokom trajanja infuzije i najmanje šest sati nakon početka prve infuzije ili dva sata nakon početka drugih infuzija bićete pod nadzorom zdravstvanog radnika. Ukoliko se kod Vas razvije reakcija, zdravstveni radnik može usporiti ili prekinuti infuziju i možda će primeniti terapiju za suzbijanje neželjenih dejstava. Infuzija može da se nastavi nakon smanjenja simptoma.

Povremeno, simptomi nastaju nakon više od šest sati posle početka prve infuzije. Ukoliko Vam se ovo dogodi, odmah kontaktirajte Vašeg lekara. Ponekad, simptomi se mogu poboljšati, a kasnije se ponovo pogoršati.

Druga neželjena dejstva mogu se javiti bilo kada tokom lečenja lekom Herceptin, a ne samo u vezi sa primenom infuzije. Ponekad tokom lečenja, a povremeno i nakon završetka lečenja mogu se javiti srčani problemi koji mogu biti ozbiljni. Oni uključuju slabljenje srčanog mišića koje može dovesti do srčane slabosti (insuficijencije), zapaljenja srčane maramice (npr. otečena, crvena, vrela i bolna) i poremećaja srčanog ritma. To može dovesti do simptoma kao što su:

- otežano disanja (uključujući i otežano disanje tokom noći),
- kašalj,
- zadržavanje tečnosti (pojava otoka) u nogama i rukama,
- lupanje srca - palpitacije (ubrzan ili nepravilan srčani rad).

Lekar će tokom lečenja redovno pratiti srčanu funkciju, međutim ukoliko primetite neki od gore navedenih simptoma, potrebno je da o tome bez odlaganja obavestite svog lekara..

Ukoliko primetite neki od gore navedenih simptoma nakon prestanka lečenja lekom Herceptin, treba da posetite svog lekara i da ga obavestite da ste bili lečeni lekom Herceptin.

Veoma česta neželjena dejstva leka Herceptin (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- infekcije
- proliv
- zatvor
- gorušica (dispepsija)
- slabost
- osip na koži

Broj rešenja: 515-01-03509-15-001 od 09.05.2016. za lek Herceptin[®], prašak i rastvarač za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (440mg) + 1 x (20mL) rastvarača



-
- bol u grudima
 - bol u trbuhu
 - bol u zglobovima
 - nizak broj crvenih krvnih ćelija i belih krvnih ćelija (koje pomažu u borbi protiv infekcije), ponekad praćen groznicom
 - bol u mišićima
 - konjuktivitis (zapaljenje vežnjače)
 - suženje očiju
 - krvarenje iz nosa
 - curenje iz nosa
 - gubitak kose
 - tremor (nevoljno drhtanje)
 - navale vrućine
 - vrtoglavica
 - poremećaji noktiju
 - gubitak telesne mase
 - gubitak apetita
 - nesanica (insomnija)
 - izmenjen osećaj ukusa
 - smanjenje broja trombocita
 - utrnulost ili žmarci u prstima ruku i nogu
 - crvenilo, oticanje i upale u ustima ili grlu
 - bol, oticanje, crvenilo ili peckanje šaka ili stopala
 - gubitak daha
 - glavobolja
 - kašalj
 - povraćanje
 - mučnina

Česta neželjena dejstva leka Herceptin (mogu da se jave kod 1 do 10 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- alergijske reakcije
- infekcija grla
- infekcije mokraćne bešike i infekcije kože
- osip po koži
- upala dojke
- upala gušterače (pankreas) ili jetre
- poremećaji bubrega
- prekomerni mišićni tonus ili tenzija (hipertonija)
- bol u rukama i/ili nogama
- osip praćen svrabom
- pospanost (somnolencija)
- pojava modrica
- hemoroidi
- svrab
- suva usta i koža
- suve oči
- znojenje
- osećaj slabosti i nemoći

Broj rešenja: 515-01-03509-15-001 od 09.05.2016. za lek Herceptin[®], prašak i rastvarač za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (440mg) + 1 x (20mL) rastvarača

-
- anksioznost (uznemirenost)
 - depresija
 - poremećaj mišljenja
 - astma
 - infekcija pluća
 - poremećaji pluća
 - bol u leđima
 - bol u vratu
 - bol u kostima
 - akne (bubuljice)
 - grčevi u nogama

Povremena neželjena dejstva leka Herceptin (mogu da se jave kod 1 do 10 na 1.000 pacijenata koji uzimaju lek):

- gluvoća
- zrnast osip
- infekcija krvi

Retka neželjena dejstva leka Herceptin (mogu da se jave kod 1 do 10 na 10.000 pacijenata koji uzimaju lek):

- slabost
- žutica
- zapaljenje/fibroza pluća

Ostala neželjena dejstva koja se javljaju tokom upotrebe leka Herceptin čija učestalost ne može biti procenjena na osnovu dostupnih podataka (*nepoznata učestalost*):

- abnormalno ili poremećeno zgrušavanje krvi
- anafilaktičke reakcije (reakcije preosetljivosti)
- visok nivo kalijuma
- oticanje mozga
- otok ili krvarenje u zadnjem delu oka
- šok
- oticanje srčane maramice
- usporen rad srca
- abnormalni srčani ritam
- respiratorni distres
- respiratorna slabost
- akutno nakupljanje tečnosti u plućima
- akutno suženje disajnih puteva
- abnormalno nizak nivo kiseonika u krvi
- teškoće sa disanjem u ležećem položaju
- oštećenje jetre/slabost
- otok lica, usana i grla
- slabost bubrega
- abnormalno nizak nivo plodove vode koja okružuje plod u materici
- nemogućnost razvoja pluća u materici
- abnormalan razvoj bubrega u materici

Neka od ovih neželjenih dejstava koje osetite mogu biti posledica karcinoma dojke. Ako primate lek Herceptin u

kombinaciji sa hemioterapijom, neka od ovih dejstava mogu biti izazvana i hemioterapijom.

Ako primetite bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. KAKO ČUVATI LEK HERCEPTIN

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 4 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Nakon rekonstituisanja rastvaračem koji se nalazi u pakovanju leka (bakteriostatskom vodom za injekcije) pripremljeni rastvor je fizički i hemijski stabilan 28 dana, kada se čuva u frižideru na temperaturi 2 °C – 8 °C. Rekonstituisan rastvor sadrži konzervans i iz tog razloga je pogodan za višekratnu primenu. Neiskorišćenu količinu rekonstituisanog rastvora treba ukloniti nakon 28 dana.

Ukoliko se koristi sterilna voda za injekcije za rekonstituciju, rastvor je stabilan tokom 24 sata, nakon čega mora biti uklonjen.

Sa mikrobiološkog stanovišta, proizvod treba upotrebiti odmah.

Rok upotrebe nakon razblaženja prethodno rekonstituisanog leka:

Rastvor leka Herceptin za intravensku infuziju je fizički i hemijski stabilan u kesama od polivinilhlorida, polietilena ili polipropilena sa sadržajem 0,9% natrijum- hlorida 24 sata na temperaturi ispod 30 °C.

Sa mikrobiološkog stanovišta, proizvod treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja nakon razblaženja i uslovi pre primene su odgovornost korisnika i ne treba da budu duži od 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C, osim ukoliko se razblaživanje vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Nemojte koristiti lek Herceptin posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju. Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog u mesecu.

Lekove ne treba bacati u kanalizaciju, niti kućni otpad. Pitajte svog farmaceuta kako da uklonite lekove koji Vam više nisu potrebni. Ove mere pomažu očuvanju životne sredine.

Broj rešenja: 515-01-03509-15-001 od 09.05.2016. za lek Herceptin[®], prašak i rastvarač za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (440mg) + 1 x (20mL) rastvarača

Čuvanje

Držati lek Herceptin van domašaja i vidokruga dece!

Uslovi čuvanja neotvorenog leka:

Lek čuvati u frižideru (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaženja, videti odeljak *Rok upotrebe*.

6. DODATNE INFORMACIJE

Šta sadrži lek Herceptin

- Aktivna supstanca je trastuzumab.
Jedna bočica sa praškom sadrži 440 mg trastuzumaba.
Nakon rekonstituisanja, 1 mL rastvora sadrži približno 21 mg trastuzumaba.
- Ostali sastojci su: L-histidin hidrohlorid, monohidrat; L-histidin; α, α -trehaloza, dihidrat; polisorbit 20.
- Jedna bočica rastvarača za koncentrat za rastvor za infuziju sadrži 20 mL rastvora benzilalkohola u vodi za injekcije (11mg/mL).

Kako izgleda lek Herceptin i sadržaj pakovanja

Izgled liofilizata: beo do slabo žut liofilizat u obliku kolača.

Izgled rastvarača: bistar, bezbojan do slabo obojen rastvor.

Posle rekonstituisanja priloženim rastvaračem dobija se slabožut, bistar do slabo opalescentan rastvor.

Gotov proizvod se pakuje u **unutrašnje pakovanje** koje je:

za prašak: bočica od bezbojnog stakla tip I zapremine 50 mL sa čepom od butil gume, aluminijumskim zatvaračem i plastičnim flip-off poklopcem. Jedna bočica praška sadrži 440 mg trastuzumaba.

za rastvarač: bočica od bezbojnog stakla tip I zapremine 20 mL sa čepom od butil gume, aluminijumskim zatvaračem i plastičnim flip-off poklopcem. Jedna bočica rastvarača sadrži vodu za injekcije i 11 mg/mL benzilalkohola.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa praškom i jedna bočica sa rastvaračem (bakteriostatskom vodom za rastvaranje) i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i Proizvođač

Nosilac dozvole:

ROCHE D.O.O. BEOGRAD

Milutina Milankovića 11a

Beograd

Proizvođač:

F.HOFFMANN-LA ROCHE LTD,

Grenzacherstrasse 124, Bazel, Švajcarska

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Mart, 2016. god.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-03509-15-001 od 09. 05. 2016.

Sledeće informacije su namenjene isključivo zdravstvenim radnicima**1. Terapijske indikacije***Karcinom dojke**Metastatski karcinom dojke*

Herceptin je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke (MKD):

- (a) Kao monoterapija za lečenje pacijenata koji su primili najmanje dva hemioterapijska režima zbog metastatske bolesti. Prethodna hemioterapija je morala uključiti najmanje antraciklin i taksan, osim ako pacijent nije pogodan kandidat za te terapije. Kod pacijenata koji su hormon receptor pozitivni, indikovano je u slučaju progresije na sprovedenu hormonsku terapiju, osim ako nisu pogodni kandidati za hormonsku terapiju.
- (b) U kombinaciji sa paklitakselom za lečenje onih pacijenata koji nisu primili hemioterapiju zbog metastatske bolesti i za koje antraciklin nije odgovarajući lek.
- (c) U kombinaciji sa docetakselom za lečenje onih pacijenata koji nisu primali hemioterapiju zbog svoje metastatske bolesti.
- (d) U kombinaciji sa inhibitorom aromataze za lečenje postmenopauzalnih žena sa hormon receptor pozitivnim MKD, koje ranije nisu bile lečene lekom trastuzumab.

Rani karcinom dojke

Herceptin je indikovano za terapiju odraslih pacijentkinja sa HER2 pozitivnim ranim karcinomom dojke (RKD):

- Nakon hirurške intervencije, hemioterapije (neoadjuvantne ili adjuvantne) i radioterapije (ukoliko je primenjena) (videti odeljak 5.1 *Sažetka karakteristike leka*).
- Nakon adjuvantne hemioterapije sa doksorubicinom i ciklofosamidom, u kombinaciji sa paklitakselom ili docetakselom.
- U kombinaciji sa adjuvantnom hemioterapijom koja uključuje docetaksel i karboplatin.
- U kombinaciji sa neoadjuvantnom hemioterapijom, nakon čega sledi primena adjuvantne terapije lekom Herceptin, za lokalno uznapredovalu (uključujući i inflamatornu) bolest ili tumore prečnika većih od 2 cm (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i 5.1 *Sažetka karakteristike leka*).

Broj rešenja: 515-01-03509-15-001 od 09.05.2016. za lek Herceptin[®], prašak i rastvarač za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (440mg) + 1 x (20mL) rastvarača

Herceptin treba koristiti samo kod pacijenata sa metastatskim ili ranim karcinomom dojke čiji tumori imaju ili prekomernu ekspresiju HER2 ili amplifikaciju HER2 gena što je utvrđeno tačnim i proverenim testom (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *5.1 Sažetka karakteristike leka*).

Metastatski karcinom želuca

Herceptin u kombinaciji sa kapecitabinom ili 5-fluorouracilom i cisplatinom indikovano je za terapiju odraslih pacijenata sa HER2 pozitivnim metastatskim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja koji prethodno nisu dobijali anti-kancersku terapiju za svoju metastatsku bolest.

Herceptin treba koristiti samo kod pacijenata sa metastatskim karcinomom želuca (MGC) čiji tumori pokazuju prekomernu ekspresiju HER2 određenu imunohistohemijski kao 2+ (IHC2+) i potvrđenu SISH ili FISH + rezultatom, ili IHC 3+ rezultatom. Treba koristiti precizne i validne metode ispitivanja (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *5.1 Sažetka karakteristike leka*).

2. Doziranje i način primene

Testiranje na HER2 je obavezno pre započinjanja terapije lekom Herceptin (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *5.1 Sažetka karakteristike leka*). Terapiju lekom Herceptin trebalo bi da započinje samo lekar koji je iskusan u primeni citotoksične hemioterapije (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*) i lek treba da primenjuje samo zdravstveni stručnjak.

Važno je proveriti podatke na pakovanju leka kako bi se osiguralo da pacijent primi odgovarajuću formulaciju leka (intravensku ili supkutanu u fiksnoj dozi) koja mu je propisana. Herceptin u intravenskoj formulaciji nije namenjen za supkutanu primenu i može se primeniti isključivo putem intravenske infuzije.

Prelazak sa lečenja intravenskom formulacijom leka Herceptin na lečenje supkutanom formulacijom leka Herceptin i obrnuto, u tronedeljnom režimu doziranja, ispitivan je u studiji MO22982 (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Radi sprečavanja medicinske greške, važno je proveriti nalepnice na bočicama kako biste bili sigurni da je lek koji se priprema i primenjuje Herceptin (trastuzumab), a ne Kadcyła (trastuzumab emtanzin).

Doziranje

Metastatski karcinom dojke

Tronedeljni režim doziranja

Preporučena je inicijalna udarna doza od 8 mg/kg telesne mase, posle čega sledi doza od 6 mg/kg telesne mase tri nedelje kasnije, a potom se doza od 6 mg/kg ponavlja u tronedeljnim intervalima kao infuzija u trajanju od oko 90 minuta. Ako se inicijalna udarna doza dobro podnosi, naredne doze mogu se primeniti kao 30-minutne infuzije.

Nedeljni režim doziranja

Preporučena inicijalna udarna doza leka Herceptin je 4 mg/kg telesne mase. Preporučena nedeljna doza leka Herceptin je 2 mg/kg telesne mase, a počinje se nedelju dana posle prve udarne doze.

Primena u kombinaciji sa paklitakselom ili docetakselom

U pivotalnim ispitivanjima, paklitaksel i docetaksel su primenjivani dan nakon prve doze leka Herceptin (za doze videti *Sažetak karakteristika leka* za paklitaksel i docetaksel) i odmah po narednoj dozi leka Herceptin,

Broj rešenja: 515-01-03509-15-001 od 09.05.2016. za lek Herceptin[®], prašak i rastvarač za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (440mg) + 1 x (20mL) rastvarača

ako je pacijent prethodnu dozu leka Herceptin podneo dobro.

Primena u kombinaciji sa inhibitorom aromataze

U pivotalnoj studiji (BO16216), Herceptin i anastrozol su primenjivani od prvog dana. Nije bilo ograničenja koja se odnose na redosled primene leka Herceptin i anastrozola (za dozu pročitati *Sažetak karakteristika leka* za anastrozol i druge inhibitore aromataze).

Rani karcinom dojke

Tronedeljni i nedeljni režim doziranja

U tronedeljnom režimu preporučena inicijalna udarna doza leka Herceptin je 8 mg/kg telesne mase, a nakon tri nedelje od udarne doze preporučuje se doza održavanja od 6 mg/kg telesne mase koja se primenuje u tronedeljnim intervalima.

U nedeljnom režimu (inicijalna udarna doza 4 mg/kg, nakon koje sledi doza od 2 mg/kg svake nedelje) istovremeno sa paklitakselom, nakon hemioterapije sa doksorubicinom i ciklofosamidom.

Videti odeljak 5.1 *Sažetka karakteristike leka* za doziranje u kombinaciji sa hemioterapijom.

Metastatski karcinom želuca

Tronedeljni režim doziranja

Herceptin se primenuje u inicijalnoj udarnoj dozi od 8 mg/kg telesne mase, nakon čega sledi doza od 6 mg/kg telesne mase tri nedelje kasnije, a zatim se doza od 6 mg/kg ponavlja u tronedeljnim intervalima; lek se primenuje kao infuzija u trajanju od oko 90 minuta. Ako se inicijalna udarna doza dobro podnosi, naredne doze mogu se primeniti kao 30-minutne infuzije

Videti odeljak 5.1 *Sažetka karakteristike leka* za doziranje kombinovane hemioterapije.

Karcinom dojke i karcinom želuca:

Ne sme se primenjivati kao brza intravenska ili bolus injekcija.

Trajanje lečenja

Pacijente sa metastatskim karcinomom dojke ili metastatskim karcinomom želuca trebalo bi lečiti lekom Herceptin do progresije bolesti. Pacijente sa ranim karcinomom dojke trebalo bi lečiti jednu godinu ili do povratka bolesti, šta god da se prvo dogodi; ne preporučuje se produžavanje lečenja ranog karcinoma dojke duže od jedne godine (videti odeljak 5.1 *Sažetka karakteristike leka*).

Smanjenje doze

U kliničkim ispitivanjima doza leka Herceptin nije smanjivana. Pacijenti mogu da nastave sa korišćenjem leka Herceptin tokom perioda reverzibilne, hemioterapijom izazvane mijelosupresije, ali ih treba pažljivo pratiti zbog komplikacija neutropenije tokom istog perioda. Pogledajte *Sažetak karakteristika leka* za paklitaksel i docetaksel ili inhibitore aromataze za informacije o smanjenju doze ili odlaganju.

Ukoliko e젝ciona frakcija leve komore (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) padne za ≥ 10 poena ispod početne vrednosti i na manje od 50%, potrebno je prekinuti lečenje i ponoviti procenu LVEF za otprilike tri nedelje. Ako se LVEF ne poboljša ili se još više smanji, ili ako se razvije simptomatska kongestivna srčana insuficijencija (eng. *congestive heart failure*, CHF), potrebno je ozbiljno razmotriti mogućnost prekida terapije lekom Herceptin, osim u slučaju kada koristi od lečenja pojedinačnog pacijenta prevazilaze rizike. Sve takve Broj rešenja: 515-01-03509-15-001 od 09.05.2016. za lek Herceptin[®], prašak i rastvarač za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (440mg) + 1 x (20mL) rastvarača

pacijente bi trebalo uputiti na kardiološki pregled i pratiti.

Propuštene doze

Ukoliko je pacijent propustio dozu leka Herceptin za nedelju dana ili manje, uobičajenu dozu održavanja (2 mg/kg za nedeljno doziranje; 6 mg/kg za tronedeljno doziranje) treba primeniti što pre (ne čekati do sledećeg planiranog ciklusa). Narednu dozu održavanja bi trebalo primeniti nakon 7 dana kada se primenjuje nedeljni režim doziranja ili nakon 21 dan kada se primenjuje tronedeljni režim doziranja.

Ukoliko je pacijent propustio dozu leka Herceptin za više od nedelju dana ponovo se primenjuje udarna doza u trajanju od oko 90 minuta (4 mg/kg za nedeljno doziranje; 8 mg/kg za tronedeljno doziranje) što je pre moguće. Naredne doze održavanja leka Herceptin (2 mg/kg za nedeljno doziranje; 6 mg/kg za tronedeljno doziranje) bi trebalo primeniti nakon 7 dana kada se primenjuje nedeljni režim doziranja ili nakon 21 dan kada se primenjuje tronedeljni režim doziranja.

Posebne populacije

Nisu sprovedene specijalne farmakokinetičke studije na pacijentima starijeg životnog doba ili onima sa oslabljenom funkcijom jetre ili bubrega. U populacionoj farmakokinetičkoj analizi, pokazalo se da godine starosti i oslabljena funkcija bubrega ne utiču na raspoloživost trastuzumaba.

Upotreba kod dece

Ne postoji relevantna primena leka Herceptin u pedijatrijskoj populaciji.

Način primene

Inicijalna doza leka Herceptin se daje kao intravenska infuzija u trajanju od 90 minuta. Ne sme se koristiti kao brza intravenska ili bolus injekcija. Infuziju lekom Herceptin bi trebalo da primenjuje zdravstveni stručnjak obučan za tretman anafilakse i sva oprema za hitno reagovanje mora biti na raspolaganju. Pacijente treba posmatrati još najmanje šest sati po započinjanju prve infuzije i dva sata po započinjanju narednih infuzija kako bi se uočili simptomi kao što su drhtavica i jeza, ili drugi simptomi povezani sa infuzijom (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Neželjena dejstva*). Prekid infuzije ili smanjenje brzine mogu da pomognu da se ovi simptomi kontrolišu. Infuzija se može nastaviti kada se simptomi povuku.

Ako se udarna doza dobro podnosi, naredne doze se mogu primenjivati kao infuzija u trajanju od 30 minuta.

Za uputstva o rekonstituciji intravenske formulacije leka Herceptin pre primene videti odeljak *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka* (i druga uputstva za rukovanje lekom).

3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na trastuzumab, murinske proteine ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav leka (videti odeljak 6.1),
- Pacijenti sa teškom dispnejom pri mirovanju zbog komplikacije uznapredovalog maligniteta ili kojima je potrebna dodatna terapija kiseonikom.

4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U cilju poboljšanja praćenja bioloških lekova, u medicinskom kartonu pacijenta trebalo bi da bude jasno navedeno zaštićeno ime i broj serije primenjenog leka. Testiranje na HER2 mora se obaviti u specijalizovanoj laboratoriji koja može da obezbedi adekvatnu validaciju postupka testiranja (videti odeljak 5.1 *Sažetka karakteristike leka*).

U ovom trenutku nema podataka iz kliničkih ispitivanja o ponovnom lečenju pacijenata koji su ranije lečeni lekom Herceptin u adjuvantnom pristupu.

Srčana disfunkcija

Opšta razmatranja

Kod pacijenata lečenih lekom Herceptin postoji povećan rizik od razvoja kongestivne srčane insuficijencije (Klasa II-IV prema *New York Heart Association* [NYHA]) ili asimptomatske srčane disfunkcije. Ovi događaji su primećeni kod pacijenata koji su primali lek Herceptin kao monoterapiju ili u kombinaciji sa paklitakselom ili docetakselom, posebno nakon hemioterapije koja sadrži antracikline (doksorubicin ili epirubicin). Navedeni događaji mogu biti umereni do teški i u nekim slučajevima povezani sa smrtnim ishodom (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Osim toga, neophodan je oprez pri lečenju pacijenata sa povećanim srčanim rizikom (npr. hipertenzija, zabeležena bolest koronarnih arterija, kongestivna srčana insuficijencija, ejekciona frakcija leve komore < 55%, starija životna dob).

Svi kandidati za terapiju lekom Herceptin, ali posebno oni koji su prethodno lečeni antraciklinom i ciklofosamidom (AC režim), pre početka moraju obaviti osnovni kardiološki pregled, uključujući uzimanje anamneze i fizikalni pregled, elektrokardiogram (EKG), ehokardiogram i/ili radionuklidnu ventrikulografiju (MUGA skener) ili magnetnu rezonancu. Praćenje može pomoći u otkrivanju pacijenata kod kojih se razvija srčana disfunkcija. Kardiološke preglede, poput onih koji se obavljaju u sklopu početne procene, trebalo bi ponavljati svaka 3 meseca tokom lečenja i na svakih 6 meseci nakon završetka lečenja do 24 meseca od poslednje primene leka Herceptin. Pre odluke da se uvede Herceptin treba pažljivo izvršiti procenu koristi i rizika.

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize svih dostupnih podataka (videti odeljak 5.2 *Sažetka karakteristike leka*), Herceptin se može zadržati u cirkulaciji i do 7 meseci po prekidu terapije. Pacijenti koji primaju antracikline po prekidu terapije lekom Herceptin imaju veću verovatnoću da budu izloženi povećanom riziku od pojave srčane disfunkcije. Ako je to moguće, lekari treba da izbegavaju terapiju antraciklinom do 7 meseci po prestanku terapije lekom Herceptin. Ako se koriste antraciklini u terapiji, potrebno je pažljivo pratiti srčanu funkciju.

Kod svih pacijenata kod kojih se nakon početne procene stanja prepozna postojanje kardiovaskularnih problema treba izvršiti formalnu kardiološku procenu. Srčanu funkciju treba dalje pratiti tokom terapije (npr. svaka tri meseca). Praćenje može da pomogne da se identifikuju pacijenti kod kojih počne da se razvija srčana disfunkcija. Pacijenti kod kojih se razvije asimptomatska srčana disfunkcija mogu imati koristi od češćih kontrola (npr. svakih 6-8 nedelja). Ako pacijenti imaju kontinuirani pad funkcije leve komore, ali ostaju asimptomatski, lekar treba da razmisli o prekidu terapije ako nema vidljive kliničke koristi od terapije lekom Herceptin.

Bezbednost kontinuirane ili ponovne primene leka Herceptin kod pacijenata kod kojih se razvila srčana disfunkcija nije prospektivno ispitana. Ako LVEF padne ≥ 10 jedinica ispod rezultata zabeleženog pre uvođenja

Broj rešenja: 515-01-03509-15-001 od 09.05.2016. za lek Herceptin[®], prašak i rastvarač za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (440mg) + 1 x (20mL) rastvarača

terapije i ispod 50%, primenu leka Herceptin treba obustaviti, a posle otprilike tri nedelje ponovo izvršiti procenu LVEF. Ako se vrednost LVEF ne popravi, ili dodatno opadne, ili se razvije simptomatska kongestivna srčana insuficijencija, treba svakako razmisliti o obustavljanju primene leka Herceptin, osim ako se ne smatra da je korist za pojedinačnog pacijenta veća od procenjenog rizika. Sve takve pacijente bi trebalo uputiti na procenu kod kardiologa i potom pratiti njihovo stanje.

Ako tokom terapije lekom Herceptin dođe do razvoja simptomatske srčane insuficijencije, treba je lečiti standardnim lekovima. Većini pacijenata koji su razvili kongestivnu srčanu insuficijenciju ili simptomatsku srčanu disfunkciju u pivotalnim ispitivanjima, stanje se poboljšalo nakon primene standardne terapije kongestivne srčane insuficijencije koja podrazumeva inhibitore angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE inhibitor) ili blokatore angiotenzinskih receptora (ARB) i beta-blokatora. Većina pacijenata sa kardiološkim simptomima i kod kojih je dokazana klinička korist leka Herceptin, nastavilo je terapiju bez dodatnih kliničkih kardioloških događaja.

Metastatski karcinom dojke

Lek Herceptin i antracikline ne treba primenjivati istovremeno u kombinaciji kod MKD.

Pacijenti sa MKD, koji su prethodno primali antracikline, takođe su u riziku od pojave srčane disfunkcije tokom terapije lekom Herceptin, iako je rizik niži nego kod istovremene primene leka Herceptin i antarciklina.

Rani karcinom dojke

Kada se radi o pacijentima sa RKD, kardiološku procenu koja se radi na početku, treba ponavljati na svaka tri meseca tokom terapije i na svakih 6 meseci nakon prekida terapije do 24 meseca od poslednje primene leka Herceptin. Kod pacijenata koji primaju hemioterapiju koja sadrži antracikline, preporučuje se dalje praćenje, koje treba sprovoditi jednom godišnje do 5 godina nakon poslednje primene leka, ili duže, ako se primeti kontrinuirano smanjenje LVEF.

Pacijenti koji su u anamnezi imali infarkt miokarda (IM), anginu pektoris koja zahteva lečenje, raniju ili postojeću kongestivnu srčanu insuficijenciju (klasa II-IV, NYHA), LVEF < 55%, neku drugu kardiomiopatiju, srčanu aritmiju koja zahteva lečenje, klinički značajnu bolest srčanih zalistaka, loše kontrolisanu hipertenziju (hipertenzija kontrolisana standardnim lečenjem nije predstavljala prepreku) i hemodinamski značajan perikardijalni izliv bili su isključeni iz pivotalnih ispitivanja u kojima je ispitivana adjuvantna i neoadjuvantna primena leka Herceptin kod ranog karcinoma dojke, pa se kod takvih pacijenata ne može preporučiti lečenje ovim lekom.

Adjuvantna terapija

Herceptin i antracikline ne treba primenjivati istovremeno u kombinaciji u adjuvantnom lečenju.

Kod pacijenata sa RKD, koji su primali lek Herceptin nakon hemioterapije koja je sadržala antracikline, primećena je povećana incidencija simptomatskih i asimptomatskih kardioloških događaja, u poređenju sa primenom režima koji ne sadrži antracikline, a sastoji se od docetaksela i karboplatina. Ovi događaji su bili više izraženi kada se Herceptin primenjivao istovremeno sa taksanima, u odnosu na njegovu primenu nakon terapije taksanima. Nezavisno od hemioterapijskih protokola, najveći broj simptomatskih kardioloških događaja se javljao u prvih 18 meseci. U jednoj od 3 sprovedene pivotalne kliničke studije, sa dostupnom medijanom vremena praćenja od 5,5 godina (BCIRG006), pacijenti kojima je primena leka Herceptin započeta u kombinaciji sa taksanima, nakon terapije antraciklinom imali su kontinuirani porast kumulativne stope javljanja simptomatskih kardioloških ili događaja povezanih sa LVEF-om, i to do 2,37%, dok su pacijenti iz dve uporedne grupe (antraciklin plus ciklofosfamid i nakon toga primena taksana, lekovi primenjivani u jednoj Broj rešenja: 515-01-03509-15-001 od 09.05.2016. za lek Herceptin[®], prašak i rastvarač za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (440mg) + 1 x (20mL) rastvarača

grupi i taksan, karboplatin i Herceptin, lekovi primenjivani u drugoj grupi) imali ove događaje u oko 1% slučajeva.

Faktori rizika za pojavu srčanog događaja utvrđeni u četiri velika ispitivanja adjuvantnog lečenja uključivali su stariju životnu dob (> 50 godina), nisku LVEF (< 55%) na početku lečenja, pre ili nakon započinjanja lečenja paklitakselom, pad LVEF za 10-15 poena i prethodnu ili istovremenu primenu antihipertenziva. Kod pacijenata koji su primali Herceptin nakon završetka adjuvantne hemioterapije, rizik od srčane disfunkcije povezivan je sa većom kumulativnom dozom antraciklina primenjenom pre početka lečenja lekom Herceptin i indeksom telesne mase (eng. *body mass index*, BMI) većim od 25 kg/m².

Neoadjuvantna-adjuvantna terapija

Kod pacijenata sa RKD koji mogu da primaju neoadjuvantno–adjuvantnu terapiju, Herceptin u kombinaciji sa antraciklinima se može primeniti samo kod pacijenata koji nisu prethodno primili hemioterapiju, i to samo sa niskim dozama antraciklina (npr. maksimalna kumulativna doza: doksorubicin 180 mg/m² ili epirubicin 360 mg/m²).

Ako su pacijenti lečeni kombinacijom niskih doza antraciklina i leka Herceptin u sklopu neoadjuvantne terapije, nakon operacija ne treba da primaju dodatnu citotoksičnu hemioterapiju. U drugim situacijama odluka o potrebi za dodatnom citotoksičnom hemioterapijom donosi se na osnovu individualnih faktora.

Iskustvo sa istovremenom primenom leka Herceptin u kombinaciji sa niskim dozama antraciklina je trenutno ograničeno na dva ispitivanja (MO16432 i BO22227).

U pivotalnoj studiji MO16432, Herceptin je primenjen istovremeno sa neoadjuvantnom hemioterapijom koja se sastojala od tri ciklusa doksorubicina (kumulativna doza od 180 mg/m²).

Incidencija simptomatske srčane disfunkcije u grupi pacijenata koja je primala Herceptin iznosila je 1,7%.

Pivotalna studija BO22227 je dizajnirana sa ciljem da pokaže neinferiornost supkutane formulacije leka Herceptin u odnosu na intravensku formulaciju, na osnovu dve primarne mere ishoda – farmakokinetike i efikasnosti (C_{min} pre primene doze u 8. ciklusu odnosno stopa potpunog patološkog odgovora (eng. *pathological complete response*, pCR) nakon hirurške intervencije) (videti odeljak 5.1 Sažetaka karakteristika leka Herceptin-supkutana formulacija). U pivotalnoj studiji BO22227, lek Herceptin je primenjivan istovremeno sa neoadjuvantnom hemioterapijom koja se sastojala od 4 ciklusa epirubicina (kumulativna doza 300 mg/m²); Nakon medijane vremena praćenja od 40 meseci, učestalost kongestivne srčane insuficijencije bila je 0,0% u grupi pacijenata koja je primala intravensku formulaciju leka Herceptin. Kliničko iskustvo je ograničeno kod pacijenata starijih od 65 godina.

Reakcije na infuziju, i preosetljivost

Prijavljene su ozbiljne reakcije na infuziju leka Herceptin uključujući dispneju, hipotenziju, zviždanje u plućima, hipertenziju, bronhospazam, supraventrikularnu tahiaritmiju, smanjenu zasićenost kiseonikom, anafilaksu, respiratorni distress, urtikariju i angioedem (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Rizik od pojave reakcija na primenu leka može se smanjiti premedikacijom. Većina ovih događaja nastaje u prva 2,5 sata po početku prve infuzije. Ako se reakcija na infuziju razvije, infuziju leka Herceptin treba prekinuti ili smanjiti brzinu infuzije i pacijenta pratiti dok se svi manifestovani simptomi ne povuku (videti odeljak *Doziranje i način primene*). Ovi simptomi se mogu lečiti analgeticima/antipireticima, poput meperidina ili paracetamola, ili antihistaminicima, poput difenhidramina. Kod većine pacijenata simptomi se povlače i njima se potom ponovo daje infuzija leka Herceptin. Teže reakcije uspešno su lečene suportivnom terapijom, uključujući kiseonik, beta-Broj rešenja: 515-01-03509-15-001 od 09.05.2016. za lek Herceptin[®], prašak i rastvarač za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (440mg) + 1 x (20mL) rastvarača

agoniste i kortikosteroide. U retkim slučajevima, klinički tok tih reakcija doveo je do smrtnog ishoda. Pacijenti koji imaju dispneju pri mirovanju zbog komplikacija uznapredovalog maligniteta i komorbiditeta mogu biti izloženi povećanom riziku od fatalne reakcije na infuziju. Prema tome, ove pacijente ne treba lečiti lekom Herceptin (videti odeljak *Kontraindikacije*).

Zabeleženi su i slučajevi inicijalnog poboljšanja praćeni kliničkim pogoršanjem i odloženim reakcijama sa brzim kliničkim pogoršanjem. Fatalni ishodi su se dešavali u roku od nekoliko sati do nedelju dana nakon primene infuzije. U veoma retkim slučajevima, pacijenti su imali simptome karakteristične za početak infuzije ili plućne simptome više od šest sati po započinjanju infuzije lekom Herceptin. Pacijente treba upozoriti na mogućnost kasne pojave simptoma i treba ih uputiti da se odmah jave svom lekaru ako se ti simptomi pojave.

Plućni događaji

U postmarketinškim uslovima prijavljivani su slučajevi teških plućnih događaja koji su dovedeni u vezu sa upotrebom leka Herceptin (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Ovi događaji su ponekad imali smrtni ishod. Uz to, zabeleženi su i retki slučajevi intersticijalne bolesti pluća uključujući i plućne infiltrate, akutni respiratorni distres sindrom, pneumoniju, pneumonitis, pleuralnu efuziju, respiratorni distres, akutni edema pluća i respiratornu insuficijenciju. Faktori rizika koji su udruženi sa intersticijalnom bolesti pluća uključuju prethodnu ili istovremenu terapiju sa drugim antineoplastičnim lekovima kao što su taksani, gemcitabin, vinorelbin ili terapija zračenjem. Ovi događaji mogu da nastanu kao reakcija na infuziju ili da imaju odložen početak. Pacijenti koji imaju dispneju pri mirovanju zbog komplikacija uznapredovale maligne bolesti i komorbiditeta mogu biti izloženi povećanom riziku od plućnih događaja. Prema tome, ove pacijente ne treba lečiti lekom Herceptin (videti odeljak *Kontraindikacije*). Treba obratiti pažnju na slučajeve pneumonitisa, posebno kod pacijenata koji istovremeno primaju taksane.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Benzilalkohol

Rastvarač (bakteriostatska voda za injekcije) za ovaj lek sadrži konzervans, benzilalkohol. Zabranjeno je davanje prevremeno rođenim bebama ili novorođenčadi. Može izazvati toksične reakcije ili anafilaktičke reakcije kod dece do 3 godine starosti. Kada se lek Herceptin primenjuje kod pacijenata kod kojih je poznata preosetljivost na benzilalkohol za rekonstituciju bi trebalo koristiti sterilnu vodu za injekcije; samo jedna doza leka Herceptin se može upotrebiti po bočici, nakon čega ostatak leka mora biti uklonjen.

5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Zvanična ispitivanja interakcija leka Herceptin sa drugim lekovima nisu sprovedena. Klinički značajne interakcije između leka Herceptin i istovremeno primenjivanih lekova koji su se koristili u kliničkim ispitivanjima nisu primećene.

Uticaj trastuzumaba na farmakokinetiku drugih antineoplastika

Farmakokinetički podaci iz studija BO15935 i M77004 kod žena sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke ukazali su na to da izloženost paklitakselu i doksorubicinu (i njihovim glavnim metabolitima, 6- α hidroksipaklitaksel (POH) i doksorubicinol (DOL)) nije bila izmenjena u prisustvu trastuzumaba (intravenska udarna doza od 8 mg/kg odnosno 4 mg/kg nakon koje sledi intravenska doza od 6 mg/kg na svake tri nedelje odnosno 2 mg/kg jedanput nedeljno).

Međutim, trastuzumab može povećati ukupnu izloženost jednog od metabolita doksorubicina (7-deoksi-13-dihidro-doksorubicin, D7D). Biološka aktivnost D7D i klinički značaj povećanja nivoa ovog metabolita nisu Broj rešenja: 515-01-03509-15-001 od 09.05.2016. za lek Herceptin[®], prašak i rastvarač za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (440mg) + 1 x (20mL) rastvarača

bili jasni.

Podaci iz studije, bez kontrolne grupe (JP16003), sprovedene kod pacijentkinja japanske populacije sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke koje su primale lek Herceptin (intravenska udarna doza 4 mg/kg i intravenska doza 2 mg/kg jednom nedeljno) i docetaksel (60 mg/m², intravenski), ukazali na to da uporedna primena leka Herceptin nije imala efekat na farmakokinetiku pojedinačne doze docetaksela. Studija JP19959 je bila podstudija BO18255 (ToGA) ispitivanja, sprovedenog kod pacijentkinja japanske populacije i pacijentkinja sa naprednim karcinomom želuca radi proučavanja farmakokinetike kapecitabina i cisplatina kada se primenjuju sa ili bez leka Herceptin. Rezultati ove podstudije ukazuju na to da istovremena primena cisplatina ili istovremena primena cisplatina i leka Herceptin nema uticaja na izloženost biološki aktivnim metabolitima kapecitabina (npr. 5-FU). Međutim, koncentracije samog kapecitabina u kombinaciji sa lekom Herceptin bile su veće, a prosečno poluvreme eliminacije duže. Podaci takođe ukazuju na to da farmakokinetika cisplatina nije pod uticajem istovremene primene kapecitabina ili kapecitabina i leka Herceptin.

Farmakokinetički podaci iz kliničkog ispitivanja H4613g/GO01305 kod pacijenata sa metastatskim ili lokalno uznapredovalim neoperabilnim HER2 pozitivnim karcinomom ukazali su na to da trastuzumab nije imao uticaja na farmakokinetiku karboplatina.

Uticaj antineoplastika na farmakokinetiku trastuzumaba

Poređenjem simuliranih serumskih koncentracija trastuzumaba nakon monoterapije lekom Herceptin (4 mg/kg, intravenski udarna doza / 2 mg/kg jedanput nedeljno, intravenski) i praćenih serumskih koncentracija kod pacijentkinja japanske populacije sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke (studija JP16003) nisu pronađeni dokazi o farmakokinetičkom efektu istovremene primene docetaksela na farmakokinetiku trastuzumaba.

Poređenje rezultata farmakokinetike iz dve Faze II studija (BO15935 i M77004) i jedne Faze III studije (H0648g) u kojoj su pacijenti bili na istovremenoj terapiji lekom Herceptin i paklitakselom i dve Faze II studija u kojima je Herceptin primenjivan kao monoterapija (W016229 i MO16982), kod žena sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke, pokazuje da pojedinačne i srednje najniže koncentracije trastuzumaba u serumu variraju unutar i između studija, ali nema jasnog uticaja istovremene primene paklitaksela na farmakokinetiku trastuzumaba. Poređenje podataka o farmakokinetici trastuzumaba iz kliničkog ispitivanja M77004, u kojem su žene sa HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke bile lečene istovremeno lekom Herceptin, paklitakselom i doksorubicinom, sa podacima o farmakokinetici trastuzumaba iz kliničkih ispitivanja u kojima se Herceptin primenjivao kao monoterapija (H0649g) ili u kombinaciji sa antraciklinom plus ciklofosamidom ili paklitakselom (ispitivanje H0648g), ukazalo je na to da doksorubicin i paklitaksel nemaju uticaja na farmakokinetiku trastuzumaba.

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

Izgleda da istovremena primena anastrozola ne utiče na farmakokinetiku trastuzumaba.

6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Žene u reproduktivnom dobu

Ženama u reproduktivnom dobu trebalo bi savetovati da koriste efikasnu zaštitu od trudnoće u toku lečenja lekom Herceptin i još najmanje 7 meseci nakon završetka lečenja (videti odeljak 5.2 *Sažetka karakteristike leka*).

Trudnoća

Reproduktivna ispitivanja su sprovedena na majmunima *Cynomolgus* u dozama koje su bile do 25 puta veće od nedeljne doze održavanja od 2 mg/kg intravenske formulacije leka Herceptin i nisu otkrile dokaze oslabljenog fertiliteta, niti oštećenja ploda. Posmatran je prolaz trastuzumaba kroz posteljicu tokom ranog (20–50 dana gestacije) i kasnog (120–150 dana gestacije) razvoja ploda. Nije poznato da li lek Herceptin može fatalno da ugrozi plod kada se daje trudnicama, ili da li može da utiče na reproduktivnu sposobnost. Budući da rezultati ispitivanja na životinjama ne mogu uvek da se pouzdano prenesu na ljude, primenu leka Herceptin treba izbegavati tokom trudnoće, osim ukoliko potencijalna korist za majku prevazilazi potencijalni rizik za plod.

U posmarketinškom periodu registrovani su slučajevi poremećaja rasta i/ili funkcije bubrega ploda povezanih sa smanjenom količinom plodove vode (oligohidroamnion), od kojih su neki bili povezani sa smrtnom hipoplazijom pluća kod ploda. Žene koje zatrudne, treba obavestiti o mogućem oštećenju ploda. Ako se trudnica leči lekom Herceptin ili ako pacijentkinja zatrudni tokom lečenja lekom Herceptin ili u roku od 7 meseci nakon poslednje doze leka Herceptin, poželjan je nadzor multidisciplinarnog tima.

Dojenje

Ispitivanje sprovedeno na majmunima *Cynomolgus* u periodu laktacije kojima su davane doze leka Herceptin 25 puta veće od nedeljne doze održavanja kod ljudi od 2 mg/kg intravenske formulacije pokazale su da se trastuzumab izlučuje u mleko. Prisustvo trastuzumaba u serumu novorođenog majmuna nije bilo povezano ni sa kakvim štetnim učinkom na rast i razvoj od rođenja do jednog meseca starosti. Nije poznato da li se trastuzumab izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Budući da se humani IgG1 izlučuje u majčino mleko kod ljudi, a potencijalna šteta za odojče nije poznata, žene ne bi trebalo da doje tokom terapije lekom Herceptin i još 7 meseci po primanju poslednje doze leka Herceptin.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o plodnosti

7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Herceptin nema uticaja ili ima zanemarljiv uticaj na psihofizičku sposobnost upravljanja vozilom i rukovanje mašinama. Međutim, pacijentima koji imaju reakcije na infuziju (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*) trebalo bi savetovati da ne voze i ne upravljaju mašinama dok se simptomi ne povuku.

8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Među najozbiljnijim i/ili najčešćim neželjenim reakcijama prijavljenim kod upotrebe leka Herceptin (intravenskih i supkutanih formulacija) do danas ubrajaju se srčana disfunkcija, reakcije na infuziju, hematotoksičnost (posebno neutropenija), infekcije i neželjene reakcije u vezi sa plućima.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U ovom odeljku, korišćene su sledeće kategorije učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $<1/10$), povremeno ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$), retko ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$), veoma retko ($<1/10.000$), nepoznata

učestalost (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podatak). U okviru svake grupe, neželjene reakcije su predstavljene prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Podaci predstavljeni u Tabeli 1 su neželjene reakcije povezane sa primenom intravenske formulacije leka Herceptin kao monoterapije ili u kombinaciji sa hemioterapijom u pivotalnim kliničkim studijama i u postmarketinškom praćenju leka.

Sve uključene neželjene reakcije su zasnovane na najvišem procentu koji je zabeležen u pivotalnim kliničkim ispitivanjima.

Tabela 1. Neželjena dejstva prijavljena prilikom primene intravenske formulacije leka Herceptin u monoterapiji ili u kombinaciji sa hemioterapijom u pivotalnim kliničkim ispitivanjima (N=8386) i nakon stavljanja leka u promet

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
Infekcije i infestacije	Infekcija	Veoma često
	Nazofaringitis	Veoma često
	Neutropenijska sepsa	Često
	Cistitis	Često
	Herpes zoster	Često
	Influenca	Često
	Sinuzitis	Često
	Infekcija kože	Često
	Rinitis	Često
	Infekcije gornjeg respiratornog trakta	Često
	Infekcije urinarnog trakta	Često
	Erizipel	Često
	Celulitis	Često
	Faringitis	Često
Sepsa	Povremeno	
Maligne i benigne neoplazme (uključujući ciste i polipe)	Progresija maligne neoplazme	Nepoznato
	Progresija neoplazme	Nepoznato
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	Febrilna neutropenija	Veoma često
	Anemija	Veoma često
	Neutropenija	Veoma često
	Smanjen broj belih krvnih ćelija/leukopenija	Veoma često
	Trombocitopenija	Veoma često
	Hipoprotrombinemija	Nepoznato
	Imunska trombocitopenija	Nepoznato
Imunološki poremećaji	Preosetljivost	Često
	⁺ Anafilaktička reakcija	Nepoznato
	⁺ Anafilaktički šok	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i ishrane	Smanjenje/gubitak telesne mase	Veoma često
	Anoreksija	Veoma često
	Hiperkalijemija	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Veoma često



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

	Anksioznost	Često
	Depresija	Često
	Poremećaji mišljenja	Često
Poremećaji nervnog sistema	Tremor	Veoma često
	Vrtoglavica	Veoma često
	Glavobolja	Veoma često
	Parestezija	Veoma često
	Disgeuzija	Veoma često
	Periferna neuropatija	Često
	Hipertonija	Često
	Somnolencija	Često
	Ataksija	Često
	Pareza	Retko
	Edem mozga	Nepoznato
Poremećaji na nivou oka	Konjuktivitis	Veoma često
	Povećano izlučivanje suza	Veoma često
	Suve oči	Često
	Edem papile očnog živca	Nepoznato
	Retinalno krvarenje	Nepoznato
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu	Gluvoća	Povremeno
Kardiološki poremećaji	¹ Smanjenje krvnog pritiska	Veoma često
	¹ Povećanje krvnog pritiska	Veoma često
	¹ Neppravilni otkucaji srca	Veoma često
	¹ Palpitacije	Veoma često
	¹ Srčani flater	Veoma često
	Smanjena ejakciona frakcija	Veoma često
	⁺ Srčana insuficijencija (kongestivna)	Često
	⁺ Supraventrikularna tahiaritmija	Često
	Kardiomiopatija	Često
	Perikardni izliv	Povremeno
	Kardiogeni šok	Nepoznato
	Perikarditis	Nepoznato
	Bradikardija	Nepoznato
	Galopni ritam	Nepoznato
Vaskularni poremećaji	Navale vrućine	Veoma često
	⁺ Hipotenzija	Često
	Vazodilatacija	Često
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	⁺ Zviždanje	Veoma često
	⁺ Dispneja	Veoma često
	Kašalj	Veoma često
	Epistaksa	Veoma često
	Rinoreja	Veoma često
	⁺ Pneumonija	Često
	Astma	Često
Poremećaji pluća	Često	

Broj rešenja: 515-01-03509-15-001 od 09.05.2016. za lek Herceptin[®], prašak i rastvarač za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (440mg) + 1 x (20mL) rastvarača



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

	+Pleuralni izliv	Često
	Pneumonitis	Retko
	+Plućna fibroza	Nepoznato
	+Respiratorni distres	Nepoznato
	+Respiratorna insuficijencija	Nepoznato
	+Plućni infiltrati	Nepoznato
	+Akutni plućni edem	Nepoznato
	+Akutni respiratorni distres sindrom	Nepoznato
	+Bronhospazam	Nepoznato
	+Hipoksija	Nepoznato
	+Smanjena zasićenost kiseonikom	Nepoznato
	Laringealni edem	Nepoznato
	Ortopneja	Nepoznato
	Plućni edem	Nepoznato
	Intersticijalna bolest pluća	Nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Veoma često
	Povraćanje	Veoma često
	Mučnina	Veoma često
	^l Oticanje usana	Veoma često
	Bol u stomaku	Veoma često
	Dispepsija	Veoma često
	Konstipacija	Veoma često
	Stomatitis	Veoma često
	Pankreatitis	Često
	Hemoroidi	Često
	Suva usta	Često
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatocelularno oštećenje	Često
	Hepatitis	Često
	Osetljivost jetre na dodir	Često
	Žutica	Retko
	Insuficijencija jetre	Nepoznato
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	Eritem	Veoma često
	Osip	Veoma često
	^l Otok lica	Veoma često
	Alopecija	Veoma često
	Poremećaji noktiju	Veoma često
	Sindrom palmoplantarne eritrodizestezijske	Veoma često
	Akne	Često
	Suva koža	Često
	Ekhimoza	Često
	Hiperhidroza	Često
	Makulopapularni osip	Često
	Pruritus	Često
	Onihoklaza	Često
	Dermatitis	Često
	Urtikarija	Povremeno

Broj rešenja: 515-01-03509-15-001 od 09.05.2016. za lek Herceptin[®], prašak i rastvarač za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (440mg) + 1 x (20mL) rastvarača

	Angioedem	Nepoznato
Poremećaji mišićno-skeletniog, vezivnog i koštanog tkiva	Artralgija	Veoma često
	¹ Napetost mišića	Veoma često
	Mijalgija	Veoma često
	Artritis	Često
	Bol u leđima	Često
	Bol u kostima	Često
	Mišićni grčevi	Često
	Bol u vratu	Često
	Bol u ekstremitetima	Često
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema	Poremećaj funkcije bubrega	Često
	Membranski glomerulonefritis	Nepoznato
	Glomerulonefropatija	Nepoznato
	Bubrežna insuficijencija	Nepoznato
Trudnoća, puerperijum, i perinatalna stanja	Oligohidroamnion	Nepoznato
	Bubrežna hipoplazija	Nepoznato
	Plućna hipoplazija	Nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojke	Zapaljenje dojke/mastitis	Često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija	Veoma često
	Bol u grudima	Veoma često
	Jeza	Veoma često
	Umor	Veoma često
	Simptomi slični gripu	Veoma često
	Reakcije povezane sa infuzijom	Veoma često
	Bol	Veoma često
	Pireksija	Veoma često
	Upala sluznice	Veoma često
	Periferni edem	Veoma često
Malaksalost	Često	
Edem	Često	
Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije	Kontuzija	Često

⁺ Označava prijavljene neželjene reakcije koje su bile povezane sa smrtnim ishodom.

¹ Označava prijavljene neželjene reakcije uglavnom povezane sa infuzijom. Specifični procenti nisu dostupni.

* Primećeno u grupi koja je primala Herceptin nakon antraciklina, gde je primena leka započeta u kombinaciji sa taksanima.

Opis određenih neželjenih reakcija

Srčana disfunkcija

Kongestivna srčana insuficijencija, (klasa II-IV, NYHA) je česta neželjena reakcija povezana sa primenom leka Herceptin i povezana je sa smrtnim ishodom (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Kod pacijenata lečenih lekom Herceptin primećeni su znaci i simptomi srčane disfunkcije, poput dispneje, ortopneje, pojačanog kašlja, plućnog edema, trećeg srčanog zvuka (*S gallop*) ili smanjene ejakcione frakcije komore (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Broj rešenja: 515-01-03509-15-001 od 09.05.2016. za lek Herceptin[®], prašak i rastvarač za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (440mg) + 1 x (20mL) rastvarača

U tri pivotalna klinička ispitivanja sa adjuvantnom primenom leka Herceptin u kombinaciji sa hemioterapijom, incidencija disfunkcije srca stepena 3/4 (specifično simptomatska kongestivna srčana insuficijencija) je bila slična kod pacijenata koji su primali samo hemioterapiju (tj. nisu primali Herceptin) kao i kod pacijenata koji su primali Herceptin nakon taksana (0,3–0,4%). Učestalost je bila najviša kod pacijenata koji su Herceptin primali zajedno sa taksanima (2,0%). U sklopu neoadjuvantne terapije, iskustvo sa istovremenom primenom leka Herceptin i režima koji sadrže niske doze antraciklina je ograničeno (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Kada se Herceptin primenjivao nakon završetka adjuvantne hemioterapije, srčana insuficijencija, NYHA klase III-IV, primećena je kod 0,6% pacijenata iz grupe lečene godinu dana, nakon medijane vremena praćenja od 12 meseci. U studiji BO16348, nakon medijane vremena praćenja od 8 godina, incidencija teške kongestivne srčane insuficijencije (klasa III i IV, NYHA) u grupi sa jednogodišnjom terapijom lekom Herceptin iznosila je 0,8%, dok je stopa blage simptomatske i asimptomatske disfunkcije leve komore iznosila 4,6%.

Reverzibilnost teške kongestivne srčane insuficijencije (definisana kao niz od najmanje dve uzastopne vrednosti LVEF \geq 50% nakon događaja) bila je primećena kod 71,4% pacijenata lečenih lekom Herceptin. Reverzibilnost blage simptomatske i asimptomatske disfunkcije leve komore dokazana je kod 79,5% pacijenata lečenih lekom Herceptin. Približno 17% događaja povezanih sa disfunkcijom srca nastupilo je nakon završetka lečenja lekom Herceptin.

U pivotalnim ispitivanjima intravenske formulacije leka Herceptin u lečenju metastatske bolesti, incidencija srčane disfunkcije je varirala između 9% i 12% kod primene u kombinaciji sa paklitakselom, u poređenju sa 1% - 4% kod primene samog paklitaksela. U primeni monoterapije, stopa je iznosila 6% - 9%. Najviša učestalost srčane disfunkcije zabeležena je kod pacijenata koji su primali lek Herceptin istovremeno sa antraciklinom/ciklofosfamidom (27%), što je značajno više nego kod primene samo antraciklina/ciklofosfamida (7% – 10%). U kasnijem ispitivanju u kom se prospektivno pratila srčana funkcija, incidencija simptomatske kongestivne srčane insuficijencije bila je 2,2% kod pacijenata koji su primali Herceptin i docetaksel, u poređenju sa 0% kod pacijenata koji su primali samo docetaksel. Kod većine pacijenata (79%) kod kojih se u ispitivanjima razvila srčana disfunkcija došlo je do poboljšanja nakon što su primili standardnu terapiju za kongestivnu srčanu insuficijenciju.

Infuzione reakcije, reakcije slične alergijama i preosetljivost

Procenjeno je da će približno 40% pacijenata koji se leče lekom Herceptin imati neki oblik infuzione reakcije. Međutim, većina reakcija povezanih sa infuzijom je blagog do umerenog intenziteta (prema NCI-CTC gradacijskom sistemu) i obično se javljaju na početku lečenja, npr. u toku infuzije jedna, dve i tri ili manje u narednim infuzijama. Reakcije uključuju drhtavicu, groznicu, dispneju, hipotenziju, zviždanje u grudima, bronhospazam, tahikardiju, smanjenu zasićenost kiseonikom, respiratorni distres, osip, mučninu, povraćanje i glavobolju (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Stopa pojave reakcija povezanih sa infuzijom, uključujući sve stepene ovih reakcija, razlikovala se od ispitivanja do ispitivanja u zavisnosti od indikacije, metodologije prikupljanja podataka i od toga da li se trastuzumab primenjivao u kombinaciji sa hemioterapijom ili kao monoterapija.

Ozbiljne anafilaktičke reakcije koje zahtevaju hitnu medicinsku intervenciju uglavnom se javljaju u toku prve ili druge infuzije leka Herceptin (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*) i povezane su sa smrtnim ishodom.

U izolovanim slučajevima primećene su anafilaktoidne reakcije.

Hematotoksičnost

Febrilna neutropenija i leukopenija se javljaju veoma često. Najčešće se javljaju neželjene reakcije koje uključuju anemiju, trombocitopeniju, i neutropeniju. Učestalost javljanja hipoprotrombinemije nije poznata. Rizik od pojave neutropenije može biti blago povišen kada se trastuzumab primenjuje sa docetakselom nakon terapije antraciklinima

Plućni događaji

Ozbiljne plućne neželjene reakcije povezane sa primenom leka Herceptin, povezane su sa smrtnim ishodom. Među njima se nalaze ali se ne ograničavaju na plućne infiltrate, sindrom akutnog respiratornog distresa, pneumoniju, pneumonitis, pleuralni izliv, respiratorni distres, akutni plućni edem i respiratornu insuficijenciju (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Detalji mera za smanjenje rizika koji su u skladu sa Evropskim planom upravljanja rizikom, dati su u odeljku *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*.

Imunogenost

U sklopu neoadjuvantne-adjuvantne terapije RKD, kod 8,1% (24/296) pacijenata lečenih intravenskom formulacijom leka Herceptin razvila se su antitela na lek (nezavisno od prisustva antitela na početku lečenja). Neutrališuća anti-trastuzumab antitela su nađena u naknadnim uzorcima kod 2 od 24 pacijenta koji su lečeni intravenskom formulacijom leka Herceptin.

Klinički značaj ovih antitela nije poznat; pored toga, ova antitela, izgleda da nisu uticala na farmakokinetiku, efikasnost (determinisanu potpunim patološkim odgovorima, pCR) i bezbednost (determinisanu učestalošću reakcija u vezi sa primenom, ARR) intravenske formulacije leka Herceptin.

Ne postoje dostupni podaci o imunogenosti leka Herceptin u karcinomu želuca.

Prelazak sa lečenja intravenskom formulacijom leka Herceptin na supkutanu formulaciju leka Herceptin i obrnuto

U studiji MO22982 ispitivan je prelazak sa intravenske formulacije leka Herceptin na supkutanu formulaciju leka Herceptin i obrnuto, a primarni cilj studije bio je da se proceni da li pacijenti daju prednost intravenskom ili supkutanom putu primene trastuzumaba. U ovom ispitivanju, procenjivane su dve kohorte (jedna koja je koristila supkutanu formulaciju u bočicama i druga koja je koristila supkutanu formulaciju u sistemu za primenu). Radi se o *cross-over* ispitivanju u kojem je 448 pacijenata bilo randomizovano u jednu od dve grupe sa različitim redosledom u načinu primene, u tronedeljnom režimu doziranja (i.v. [ciklusi 1-4]]→ s.c. [ciklusi 5-8], ili s.c. [ciklusi 1-4]→ i.v. [ciklusi 5-8]). Pacijenti ili prethodno nisu bili lečeni intravenskom formulacijom leka Herceptin (20,3%) ili su već bili izloženi intravenskoj formulaciji leka Herceptin (79,7%). Kod redosleda i.v. → s.c. (objedinjene kohorte koje su primale s.c. formulaciju u bočici i u sistemu za primenu), stopa neželjenih dejstava (svih stepena) pre prelaska (ciklusi 1-4) i posle prelaska (ciklusi 5-8), iznosila je 53,8% odnosno 56,4%; kod redosleda s.c. → i.v. (objedinjene kohorte koje su primale s.c. formulaciju u bočici i u sistemu za primenu), stopa neželjenih dejstava (svih stepena) pre i posle prelaska iznosila je 65,4% odnosno 48,7%. Stope ozbiljnih neželjenih dejstava, neželjenih dejstava stepena 3 i prekida lečenja zbog neželjenih dejstava zabeležene pre prelaska (ciklusi 1-4) bile su niske (<5%) i slične onima zabeleženim nakon prelaska (ciklusi 5-8). Nije prijavljeno nijedno neželjeno dejstvo 4 ili 5 stepena.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

9. Predoziranje

Nije bilo iskustava sa predoziranjem u kliničkim ispitivanjima na ljudima. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima nisu korišćene pojedinačne doze leka Herceptin veće od 10 mg/kg. Doze do ove vrednosti pacijenti su dobro podnosili.

10. Lista pomoćnih supstanci

Bočica sa praškom:

- L-histidin hidrohlorid, monohidrat
- L-histidin
- α,α -trehaloza, dihidrat
- polisorbitat 20

Bočica sa rastvaračem:

- voda za injekcije
- benzilakohol

11. Inkompatibilnost

Ovaj medicinski proizvod se ne sme mešati ili razblaživati sa drugim medicinskim proizvodima, osim onima pomenutim u odeljku *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*.

12. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka : 4 godine

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Nakon rekonstituisanja rastvaračem koji se nalazi u pakovanju leka (bakteriostatskom vodom za injekcije), pripremljeni rastvor je fizički i hemijski stabilan 28 dana, kada se čuva u frižideru na temperaturi 2 °C do 8 °C. Rekonstituisani rastvor sadrži konzervanse i iz tog razloga je pogodan za višekratnu primenu. Neiskorišćenu količinu rekonstituisanog rastvora treba ukloniti nakon 28 dana,

Ukoliko se koristi sterilna voda za injekcije za rekonstituciju, rastvor je stabilan tokom 24 sata, nakon čega

Broj rešenja: 515-01-03509-15-001 od 09.05.2016. za lek Herceptin[®], prašak i rastvarač za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (440mg) + 1 x (20mL) rastvarača

mora biti uklonjen.

Sa mikrobiološkog stanovišta, proizvod treba upotrebiti odmah.

Rok upotrebe nakon razblaženja predhodno rekonstituisanog leka:

Rastvor leka Herceptin za intravensku infuziju je fizički i hemijski stabilan u kesama od polivinilhlorida, polietilena ili polipropilena sa sadržajem 0,9% natrijum-hlorida 24 sata na temperaturi ispod 30 °C.

Sa mikrobiološkog stanovišta, proizvod treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja nakon razblaženja i uslovi pre primene su odgovornost korisnika i ne treba da budu duži od 24 h na temperaturi od 2-8°C, osim ukoliko se razblaživanje vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

13. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Uslovi čuvanja neotvorenog leka:

Čuvati bočice u frižideru (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati .

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaženja, videti odeljak *Rok upotrebe*.

14. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Gotov proizvod se pakuje u **unutrašnje pakovanje** koje je:

za prašak: bočica od bezbojnog stakla tip I zapremine 50 mL sa čepom od butil gume, aluminijumskim zatvaračem i plastičnim flip-off poklopcem.

za rastvarač: bočica od bezbojnog stakla tip I zapremine 20 mL sa čepom od butil gume, aluminijumskim zatvaračem i plastičnim flip-off poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedn bočica sa praškom i jedna bočica sa rastvaračem (bakteriostatskom vodom za rastvaranje) i Uputstvo za lek.

15. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Priprema za primenu

Potrebno je primeniti odgovarajuću aseptičnu tehniku. Sadržaj jedne bočice leka Herceptin se rekonstituiše sa 20 mL bakteriostatske vode za injekcije (sarži 1,1% benzilalkohola) (priložena u pakovanju). Treba izbegavati upotrebu drugih rastvarača. Ovako se dobije rastvor za višekratnu upotrebu, sa sadržajem približno 21 mg/mL trastuzumaba, i pH vrednosti oko 6,0. Treba izbegavati upotrebu drugih rastvarača, izuzev sterilne vode za injekcije kod pacijenata kod kojih je poznata preosetljivost na benzilalkohol.

Tokom rekonstituisanja, lekom Herceptin treba pažljivo rukovati. Ako dođe do razvoja prekomerne pene tokom rekonstitucije, ili ako se mućka rekonstituisani Herceptin, može doći do problema sa količinom leka Herceptin koja se može izvući iz bočice.

Uputstvo za rekonstituisanje:

- 1) Koristeći sterilni špric, polako ubrizgati 20 mL bakteriostatske vode za injekcije u bočicu sa sadržajem liofilizovanog leka Herceptin, usmeravajući mlaz na liofilizovani kolač (grudvicu).
- 2) Pažljivo rotirati bočicu kako bi se sadržaj rekonstituisao. **NE SME SE MUĆKATI!**

Pre upotrebe vizuelno pregledajte rastvor. Nije neuobičajeno da se pojavi blaga pena po rekonstituisanju. Ostavite bočicu da odstoji bez pomeranja oko 5 minuta. Rekonstituisani lek Herceptin može se koristiti samo kada je rastvor bezbojan do bleđožut, providan i bez vidljivih čestica.

Uputstvo za razblaživanje

Nedeljni režim doziranja

Određivanje potrebne količine:

- na osnovu udarne doze od 4 mg trastuzumaba/kg telesne mase, ili naredne nedeljne doze od 2 mg trastuzumaba/kg telesne mase:

Volumen (mL) = $\frac{\text{Telesna masa (kg)} \times \text{doza (4 mg/kg za udarnu ili 2 mg/kg za terapiju održavanja)}}{21 \text{ (mg/mL, koncentracija rekonstituisanog rastvora)}}$

Tronedeljni režim doziranja

- Određivanje potrebne količine: na osnovu udarne doze od 8 mg trastuzumaba/kg telesne mase, ili naredne 3-nedeljne doze od 6 mg trastuzumaba/kg telesne mase:

Volumen (mL) = $\frac{\text{Telesna masa (kg)} \times \text{doza (8 mg/kg za udarnu ili 6 mg/kg za terapiju održavanja)}}{21 \text{ (mg/mL, koncentracija rekonstituisanog rastvora)}}$

Odgovarajuća količina rastvora treba da se izvuče iz bočice i doda u kesu za infuziju sa sadržajem 250 mL 0,9% rastvora natrijum-hlorida. Ne smeju se koristiti rastvori koji sadrže glukozu (videti odeljak *Inkompatibilnost*). Kesu treba pažljivo okrenuti, da se rastvor izmeša, ali da se izbegne stvaranje pene. Parenteralne rastvore treba podvrgnuti vizuelnoj inspekciji pre upotrebe da se prepoznaju eventualno prisustvo čestica ili obojenost.

Kada se infuzija jednom pripremi, treba je odmah primeniti. Za rok upotrebe i uslove čuvanja pripremljene infuzije pogledati odeljke *Rok upotrebe* i *Posebne mere upozorenja pri čuvanju*.

Nisu uočene inkompatibilnosti između leka Herceptin i polivinilhloridnih, polietilenskih ili polipropilenskih kesa.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.