

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

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

1. NÁZOV LIEKU

KANJINTI 150 mg prášok na infúzny koncentrát
KANJINTI 420 mg prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

KANJINTI 150 mg prášok na infúzny koncentrát

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

KANJINTI 420 mg prášok na infúzny koncentrát

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

Rekonštituovaný roztok lieku KANJINTI obsahuje 21 mg/ml trastuzumabu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát.

Biely až svetložltý lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

Metastatický karcinóm prsníka

KANJINTI sa indikuje na liečbu dospelých pacientov s HER2 pozitívnym metastatickým karcinómom prsníka (MKP):

- ako monoterapia na liečbu tých pacientov, ktorí dostali aspoň dva režimy chemoterapie na metastatické nádorové ochorenie. Predchádzajúce režimy chemoterapie museli obsahovať aspoň antracyklín a taxán s výnimkou pacientov, pre ktorých nie sú vhodné tieto lieky. Pacientom s pozitívnou hormonálnych receptorov, u ktorých predchádzajúca hormonálna liečba nebola úspešná, s výnimkou pacientov, pre ktorých nie je vhodná hormonálna liečba.

- v kombinácii s paklitaxelom na liečbu tých pacientov, ktorí nedostávali chemoterapiu na metastatické nádorové ochorenie a pre ktorých nie je vhodná liečba antracyklínom.
- v kombinácii s docetaxelom na liečbu tých pacientov, ktorí nedostávali chemoterapiu na metastatické ochorenie.
- v kombinácii s inhibítorom aromatázy na liečbu pacientok po menopauze s MKP s pozitivitou hormonálnych receptorov, ktoré neboli predtým liečené trastuzumabom.

Včasný karcinóm prsníka

KANJINTI sa indikuje na liečbu dospelých pacientov s včasným karcinómom prsníka (VKP) s pozitivitou HER2:

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

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

Metastatický karcinóm žalúdka

KANJINTI v kombinácii s kapecitabínom alebo 5-fluóruracilom a cisplatinou sa indikuje na liečbu dospelým pacientom s HER2-pozitívnym metastatickým adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofageálneho spojenia, ktorí nedostávali protinádorovú liečbu na metastatické ochorenie.

KANJINTI sa má použiť iba u pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka (MKŽ), ktorých tumory majú nadmernú expresiu receptora HER2, ktorá je definovaná prostredníctvom IHC 2+ a potvrdzujúcim SISH alebo FISH výsledkom alebo IHC 3+ výsledkom. Majú sa používať presné a validované skúšky (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

Aby sa predišlo chybám v medikácii, je dôležité skontrolovať označenie na injekčných liekovkách, s cieľom zabezpečiť, že liek, ktorý sa pripravuje a podáva, je KANJINTI (trastuzumab) a nie trastuzumab emtansín.

Dávkovanie

Metastatický karcinóm prsníka

Schéma s dávkou podávanou každé 3 týždne

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

Týždenná schéma

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

Podávanie v kombinácii s paklitaxelom alebo docetaxelom

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

Podávanie v kombinácii s inhibítorom aromatázy

V pivotnej štúdií (BO16216) sa trastuzumab a anastrozol podávali od dňa 1. Neboli žiadne obmedzenia vzájomného načasovania podania trastuzumabu a anastrozolu (dávku pozri v SPC anastrozolu alebo iných inhibítorov aromatázy).

Včasný karcinóm prsníka

Schéma s dávkou podávanou každé 3 týždne a každý týždeň

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

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

Pozri časť 5.1 dávkovanie kombinovanej chemoterapie.

Metastatický karcinóm žalúdka

Schéma s dávkou podávanou každé 3 týždne

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

Karcinóm prsníka a karcinóm žalúdka

Dĺžka liečby

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

Zníženie dávky

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

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

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

Vynechanie dávky

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

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

Osobitné skupiny

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

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie trastuzumabu v pediatrickej populácii.

Spôsob podávania

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

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

V záujme zlepšenia sledovanosti biologických liekov sa má zreteľne zaznamenávať obchodný názov a číslo šarže podaného lieku.

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

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

Srdcová dysfunkcia

Všeobecné faktory

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

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

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

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

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

Ak počas liečby liekom KANJINTI dôjde k symptomatickému srdcovému zlyhávaniu, má sa liečiť štandardnými liekmi na SZ. Väčšina pacientov, u ktorých sa vyvinulo chronické SZ alebo asymptomatická srdcová dysfunkcia v pivotných štúdiách, dosiahla zlepšenie štandardnou liečbou SZ pozostávajúcou z inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE) alebo z blokátora angiotenzínového receptora (ARB) a betablokátora. Väčšina pacientov s kardiálnymi príznakmi a preukázateľným klinickým prínosom liečby trastuzumabom naďalej pokračovala v liečbe bez toho, že by sa u nich objavili ďalšie klinicky významné srdcové príhody.

Metastatický karcinóm prsníka

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

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

Včasný karcinóm prsníka

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

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

Adjuvantná liečba

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

U pacientov s VKP bol pozorovaný zvýšený výskyt symptomatických a asymptomatických srdcových udalostí, keď sa trastuzumab podával po chemoterapii, ktorá obsahovala antracyklíny, v porovnaní s podaním v režime docetaxel a karboplatina bez antracyklínov a bol výraznejší, keď sa trastuzumab podával súbežne s taxánmi, než keď sa podával sekvenčne. Bez ohľadu na použitý režim sa väčšina symptomatických srdcových udalostí vyskytla počas prvých 18 mesiacov. V jednej z 3 pivotných klinických štúdií, v ktorej bol medián sledovania 5,5 roka (BCIRG 006), bol pozorovaný kontinuálny nárast kumulatívnej miery výskytu symptomatických srdcových alebo LVEF udalostí u pacientov, ktorým bol trastuzumab podávaný súbežne s taxánmi po liečbe antracyklínmi, až 2,37 % v porovnaní s približne 1 % v dvoch porovnávacích skupinách (antracyklíny plus cyklofosamid nasledované taxánmi a taxány, karboplatina a trastuzumab).

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

Neoadjuvantná-adjuvantná liečba

U pacientov s VKP vhodných na neoadjuvantnú-adjuvantnú liečbu sa KANJINTI môže používať súčasne s antracyklínmi len u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie a len s nízko dávkovými antracyklínovými režimami, napr. maximálne kumulatívne dávky doxorubicínu 180 mg/m² alebo epirubicínu 360 mg/m².

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

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

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

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

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

Klinické skúsenosti u pacientov starších ako 65 rokov sú obmedzené.

Reakcie súvisiace s infúziou (infusion-related reactions, IRR) a precitlivosť

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

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

Pľúcne príhody

V rámci postmarketingového sledovania sa zaznamenali prípady ťažkých pľúcnych príhod v súvislosti s používaním trastuzumabu (pozri časť 4.8). Príležitostne boli tieto príhody fatálne. Okrem toho sa zaznamenali prípady intersticiálnej choroby pľúc, vrátane pľúcnych infiltrátov, akútneho syndrómu respiračnej tiesne, pneumónie, pneumonitídy, pleurálnych výpotkov, respiračnej tiesne, akútneho

edému pľúc a respiračnej insuficiencie. Rizikové faktory spájané s intersticiálnou chorobou pľúc zahŕňajú predchádzajúcu alebo konkomitantnú liečbu s inými antineoplastickými terapiami ako taxány, gemcitabín, vinorelbín a radiačná liečba. Tieto príhody môžu byť súčasťou reakcie na infúziu alebo sa môžu objaviť neskôr. U pacientov s dýchavičnosťou v pokoji v dôsledku komplikácií pokročilého nádorového ochorenia a pridružených ochorení existuje zvýšené riziko pľúcnych príhod. Preto sa nemajú títo pacienti liečiť liekom KANJINTI (pozri časť 4.3). Obozretnosť je potrebná pri pneumonitíde, a to zvlášť u pacientov, ktorí sa liečia súbežne s taxánmi.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Vplyv trastuzumabu na farmakokinetiku iných antineoplastických látok

Farmakokinetické údaje zo štúdií BO15935 a M77004 u žien s HER2-pozitívnym MKP naznačili, že expozícia paklitaxelu a doxorubicínu (a ich hlavným metabolitom 6- α hydroxyl-paklitaxelu, POH, a doxorubicinolu, DOL) nebola zmenená za prítomnosti trastuzumabu (pri nasycovacej dávke 8 mg/kg intravenózne s udržiavacou dávkou 6 mg/kg intravenózne každé 3 týždne alebo pri nasycovacej dávke 4 mg/kg intravenózne s udržiavacou dávkou 2 mg/kg intravenózne raz týždenne). Trastuzumab však môže zvýšiť celkovú expozíciu jedného metabolitu doxorubicínu (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinónu, D7D). Biologická aktivita D7D a klinický vplyv zvýšenia tohto metabolitu neboli známe.

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

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

Vplyv antineoplastických látok na farmakokinetiku trastuzumabu

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

Porovnanie FK výsledkov z dvoch štúdií fázy II (BO15935 a M77004) a jednej štúdie fázy III (H0648g), v ktorých boli pacienti liečení súčasne s trastuzumabom a paklitaxelom, a z dvoch štúdií fázy II, v ktorých bol trastuzumab podávaný v monoterapii (WO16229 a MO16982), u žien s HER2-pozitívnym MKP naznačuje, že individuálne a priemerné minimálne sérové koncentrácie trastuzumabu sa odlišujú v rámci štúdií a medzi jednotlivými štúdiami, nezistil sa však žiadny jednoznačný vplyv súbežného podávania paklitaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu. Porovnanie FK údajov o trastuzumabe zo štúdie M77004, v ktorej boli ženy s HER2-pozitívnym MKP liečené súbežne trastuzumabom, paklitaxelom a doxorubicínom, s FK údajmi trastuzumabu v štúdiách, kde bol trastuzumab podávaný ako monoterapia (H0649g) alebo v kombinácii s antracyklínom a

cyklofosfamidom alebo paklitaxelom (štúdia H0648g), naznačili, že doxorubicín a paklitaxel nemali na farmakokinetiku trastuzumabu žiadny vplyv.

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

Nezdá sa, že súbežné podávanie anastrozolu ovplyvňuje farmakokinetiku trastuzumabu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

Gravidita

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

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

Dojčenie

V štúdiu uskutočnenej na dojčiacich opiciach rodu *Cynomolgus*, ktoré dostávali 25-násobok týždennej udržiavacej dávky trastuzumabu na intravenózne použitie u ľudí 2 mg/kg, sa ukázalo, že trastuzumab sa vylučuje do materského mlieka. Prítomnosť trastuzumabu v sére opičích mláďat nemala negatívny vplyv na ich rast alebo vývoj v období medzi narodením a prvým mesiacom života. Nie je známe, či sa trastuzumab vylučuje do materského mlieka u ľudí. Keďže ľudský imunoglobulín IgG1 sa vylučuje do materského mlieka u ľudí a možnosť negatívneho ovplyvnenia plodu nie je známa, ženy nesmú dojčiť počas liečby liekom KANJINTI a ešte 7 mesiacov po poslednej dávke.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Trastuzumab môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8), pacientom, u ktorých sa objavili príznaky súvisiace s infúziou (pozri časť 4.4) sa neodporúča viesť vozidlá a obsluhovať stroje až do ústupu príznakov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

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

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

Všetky názvy sú uvedené podľa najvyššieho percenta výskytu v pivotných klinických skúšaní.

Tabuľka 1 Nežiaduce účinky hlásené v súvislosti s trastuzumabom na intravenózne použitie v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou v pivotných klinických štúdiách (N = 8 386) a v sledovaní po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia	Veľmi časté
	Nazofaryngitída	Veľmi časté
	Neutropenická sepsa	Časté
	Cystitída	Časté
	Herpes zoster	Časté
	Chrípka	Časté
	Sinusitída	Časté
	Infekcia kože	Časté
	Rinitída	Časté
	Infekcia horných dýchacích ciest	Časté
	Infekcia močových ciest	Časté
	Eryzipel	Časté
	Celulitída	Časté
	Faryngitída	Časté
Sepsa	Menej časté	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Progresia malígneho nádoru	Neznáme
	Progresia nádorového ochorenia	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Febrilná neutropénia	Veľmi časté
	Anémia	Veľmi časté
	Neutropénia	Veľmi časté
	Znížený počet bielych krviniek/leukopénia	Veľmi časté
	Trombocytopenia	Veľmi časté
	Hypoprotrombinémia	Neznáme
	Imunitná trombocytopenia	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť	Časté
	*Anafylaktická reakcia	Neznáme

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
	+Anafylaktický šok	Neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	Zníženie /úbytok telesnej hmotnosti	Veľmi časté
	Anorexia	Veľmi časté
	Hyperkaliémia	Neznáme
Psychické poruchy	Insomnia	Veľmi časté
	Úzkosť	Časté
	Depresia	Časté
	Neobvyklé myslenie	Časté
Poruchy nervového systému	¹ Tremor	Veľmi časté
	Závrat	Veľmi časté
	Bolesť hlavy	Veľmi časté
	Parestézia	Veľmi časté
	Dysgeuzia	Veľmi časté
	Periférna neuropatia	Časté
	Hypertónia	Časté
	Somnolencia	Časté
	Ataxia	Časté
	Paréza	Zriedkavé
	Edém mozgu	Neznáme
Poruchy oka	Konjunktivitída	Veľmi časté
	Zvýšené slzenie	Veľmi časté
	Suchosť oka	Časté
	Edém papily	Neznáme
	Krvácanie do sietnice	Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	Hluchota	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	¹ Znížený krvný tlak	Veľmi časté
	¹ Zvýšený krvný tlak	Veľmi časté
	¹ Nepravidelný tep	Veľmi časté
	¹ Palpitácie	Veľmi časté
	¹ Srdcový flutter	Veľmi časté
	Znížená ejekčná frakcia*	Veľmi časté
	+Kongestívne zlyhanie srdca	Časté
	⁺¹ Supraventrikulárna tachyarytmia	Časté
	Kardiomyopatia	Časté
	Perikardiálny výpotok	Menej časté
	Kardiogénny šok	Neznáme
	Perikarditída	Neznáme
	Bradykardia	Neznáme
	Prítomnosť galopového rytmu	Neznáme
Poruchy ciev	Návaly horúčavy	Veľmi časté
	⁺¹ Hypotenzia	Časté
	Vazodilatácia	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	⁺¹ Sipot	Veľmi časté
	+Dýchavičnosť	Veľmi časté
	Kašeľ	Veľmi časté
	Epistaxa	Veľmi časté
	Rinorea	Veľmi časté
	+Pneumónia	Časté
	Astma	Časté
	Ochorenie pľúc	Časté
+Pľúcny výpotok	Časté	

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
	Pneumonitída	Zriedkavé
	+Pľúcna fibróza	Neznáme
	+Respiračná tieseň	Neznáme
	+Zlyhávanie dýchania	Neznáme
	+Infiltrácia pľúc	Neznáme
	+Akútny edém pľúc	Neznáme
	+Akútny syndróm respiračnej tiesne	Neznáme
	+Bronchospazmus	Neznáme
	+Hypoxia	Neznáme
	+Znížená saturácia kyslíkom	Neznáme
	Laryngeálny edém	Neznáme
	Ortopnoe	Neznáme
	Pľúcny edém	Neznáme
	Intersticiálna choroba pľúc	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté
	Vracanie	Veľmi časté
	Nauzea	Veľmi časté
	¹ Opuch pier	Veľmi časté
	Bolesť brucha	Veľmi časté
	Dyspepsia	Veľmi časté
	Zápcha	Veľmi časté
	Stomatitída	Veľmi časté
	Hemoroidy	Časté
	Sucho v ústach	Časté
Poruchy pečene a žľazových ciest	Hepatocelulárne poškodenie	Časté
	Hepatitída	Časté
	Citlivosť pečene	Časté
	Žltáčka	Zriedkavé
	Zlyhávanie pečene	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Erytém	Veľmi časté
	Vyrážka	Veľmi časté
	¹ Opuch tváre	Veľmi časté
	Alopécia	Veľmi časté
	Ochorenie nechtov	Veľmi časté
	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	Veľmi časté
	Akné	Časté
	Suchá koža	Časté
	Ekchymóza	Časté
	Hyperhidróza	Časté
	Makulopapulárna vyrážka	Časté
	Pruritus	Časté
	Lámavosť nechtov	Časté
	Dermatitída	Časté
	Urtikária	Menej časté
	Angioedém	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Veľmi časté
	¹ Svalová napätosť	Veľmi časté
	Myalgia	Veľmi časté
	Artritída	Časté
	Bolesť chrbta	Časté
	Bolesť kostí	Časté

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
	Svalové kŕče	Časté
	Bolesť šije	Časté
	Bolesť v končatinách	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Ochorenie obličiek	Časté
	Membranózna glomerulonefritída	Neznáme
	Glomerulonefropatia	Neznáme
	Zlyhávanie obličiek	Neznáme
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období	Oligohydramnión	Neznáme
	Hypoplázia obličky	Neznáme
	Hypoplázia pľúc	Neznáme
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zápal prsníka/mastitída	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Veľmi časté
	Bolesť na hrudníku	Veľmi časté
	Triaška	Veľmi časté
	Únava	Veľmi časté
	Príznaky podobné chrípke	Veľmi časté
	Reakcia súvisiaca s infúziou	Veľmi časté
	Bolesť	Veľmi časté
	Pyrexia	Veľmi časté
	Zápal slizníc	Veľmi časté
	Periférny edém	Veľmi časté
	Malátnosť	Časté
	Edém	Časté
	Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Modriny

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

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

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Srdcová dysfunkcia

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

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

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

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

V pivotných metastatických skúšaníach s trastuzumabom na intravenózne použitie sa výskyt srdcovej dysfunkcie pohybuje medzi 9 % a 12 % v kombinácii s paklitaxelom v porovnaní s 1 % – 4 % s paklitaxelom samotným. Pre monoterapiu bol výskyt 6 % – 9 %. Najvyšší výskyt srdcovej dysfunkcie bol pozorovaný u pacientov liečených trastuzumabom súbežne s antracyklínom/cyklofosfamidom (27 %) a predstavoval signifikatne vyšší výskyt ako pri liečbe antracyklínom/cyklofosfamidom samostatným (7 % – 10 %). V následnej štúdií, s prospektívnym sledovaním srdcovej funkcie, bola incidencia symptomatického chronického SZ 2,2 % u pacientov liečených trastuzumabom a docetaxelom v porovnaní s 0 % u pacientov, ktorým sa podával len docetaxel samotný. U väčšiny pacientov (79 %), u ktorých sa vyvinula srdcová dysfunkcia v týchto skúšaníach, došlo k zlepšeniu po podaní bežnej liečby na chronické SZ.

Infúzne reakcie, reakcie podobné alergickým reakciám a precitlivenosť

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

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

Hematotoxicita

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

Plúcne príhody

Závažné plúcne nežiaduce reakcie sa vyskytujú v súvislosti s používaním trastuzumabu a boli spojené s úmrtím. Okrem iného zahŕňajú: plúcne infiltráty, akútny syndróm respiračnej tiesne, pneumóniu, pneumonitídu, pleurálne výpotky, respiračnú tieseň, akútny edém pľúc a respiračnú insuficienciu (pozri časť 4.4).

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

Imunogenicita

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

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01XC03

KANJINTI je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

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

Mechanizmus účinku

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

trastuzumabom sprostredkovaná ADCC je zameraná viac na nádorové bunky s nadmernou expresiou receptora HER2 ako na nádorové bunky bez nadmernej expície receptora HER2.

Stanovenie nadmernej expície receptora HER2 alebo amplifikácie HER2 génu

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

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

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

Tabuľka 2 Odporúčaný systém vyhodnocovania imunohistochemického farbenia pri karcinóme prsníka

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

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

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

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

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

Stanovenie nadmernej expície receptora HER2 alebo amplifikácie HER2 génu pri karcinóme žalúdka
Na stanovenie nadmernej expície receptora HER2 alebo amplifikácie HER2 génu sa má použiť len presná a validovaná metóda. Ako prvá testovacia metóda sa odporúča IHC a v prípadoch, kde sa vyžaduje aj stav amplifikácie HER2 génu, sa musí použiť buď metóda striebrom značenej *in situ*

hybridizácie (SISH) alebo FISH. SISH technológia sa však odporúča preto, lebo umožňuje paralelne hodnotiť histológiu a morfológiu nádoru. Kvôli zaručeniu validity testovacích postupov a získaniu presných a opakovateľných výsledkov musí HER2 testovanie prebiehať v laboratóriu so zaškoleným personálom. Podrobné návody na vykonanie testov a interpretáciu výsledkov sa majú prevziať z písomnej informácie pre používateľa, kde sú opísané použité metódy na testovanie HER2.

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

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

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

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

Tabuľka 3 Odporúčaný systém vyhodnocovania imunohistochemického farbenia pri karcinóme žalúdka

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Metastatický karcinóm prsníka

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

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

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

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

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

Týždenné dávkovanie pri metastatickom karcinóme prsníka

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

Tabuľka 4 Výsledky účinnosti zo štúdií v monoterapii a kombinovanej terapii

Parameter	Monoterapia	Kombinovaná liečba			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab a paklitaxel ² N = 68	Paklitaxel ² N = 77	Trastuzumab a docetaxel ³ N = 92	Docetaxel ³ N = 94
Vyhodnotenie odpovede (95 % CI)	18 % (13 – 25)	49 % (36 – 61)	17 % (9 – 27)	61 % (50 – 71)	34 % (25 – 45)
Stredná dĺžka odpovede (mesiace) (95 % CI)	9,1 (5,6 – 10,3)	8,3 (7,3 – 8,8)	4,6 (3,7 – 7,4)	11,7 (9,3 – 15,0)	5,7 (4,6 – 7,6)
Stredný čas TTP (mesiace) (95 % CI)	3,2 (2,6 – 3,5)	7,1 (6,2 – 12,0)	3,0 (2,0 – 4,4)	11,7 (9,2 – 13,5)	6,1 (5,4 – 7,2)

Parameter	Monoterapia	Kombinovaná liečba			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab a paklitaxel ² N = 68	Paklitaxel ² N = 77	Trastuzumab a docetaxel ³ N = 92	Docetaxel ³ N = 94
Stredná doba prežívania (mesiace) (95 % CI)	16,4 (12,3 – ne)	24,8 (18,6 – 33,7)	17,9 (11,2 – 23,8)	31,2 (27,3 – 40,8)	22,74 (19,1 – 30,8)

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

¹ Štúdia H0649g: IHC3+ podsúbor pacientov

² Štúdia H0648g: IHC3+ podsúbor pacientov

³ Štúdia M77001: Plne analyzovaný súbor (zameraný na liečbu), výsledky po 24 mesiacoch

Kombinovaná liečba s trastuzumabom a anastrozolom

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

Trojtyždenné dávkovanie pri MKP

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

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

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

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

¹ Štúdia WO16229: úvodná dávka 8 mg/kg telesnej hmotnosti, pokračuje v 3-týždňových intervaloch dávkou 6 mg/kg telesnej hmotnosti

² Štúdia MO16982: úvodná dávka 6 mg/kg telesnej hmotnosti týždenne x 3; pokračuje v 3-týždňových intervaloch dávkou 6 mg/kg telesnej hmotnosti

³ Štúdia BO15935

⁴ Štúdia MO16419

Miesta progresie ochorenia

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

Včasný karcinóm prsníka (adjuvantná liečba)

VKP sa definuje ako nemetastatický primárny invazívny karcinóm prsníka.

Trastuzumab použitý v adjuvantnej terapii sa skúmal v 4 rozsiahlych multicentrických randomizovaných štúdiách.

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

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

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

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

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

Tabuľka 6 Výsledky účinnosti zo štúdie BO16348

	Medián sledovania 12 mesiacov*	Medián sledovania 8 rokov**
--	-----------------------------------	--------------------------------

Parameter	Pozorovanie N = 1 693	Trastuzumab 1 rok N = 1 693	Pozorovanie N = 1 697***	Trastuzumab 1 rok N = 1 702***
Prežívanie bez prejavov ochorenia - Počet pacientov s príhodou - Počet pacientov bez príhody Hodnota p oproti pozorovaniu Pomer rizík oproti pozorovaniu	219 (12,9 %) 1 474 (87,1 %)	127 (7,5 %) 1 566 (92,5 %)	570 (33,6 %) 1 127 (66,4 %)	471 (27,7 %) 1 231 (72,3 %)
Prežívanie bez recidívy - Počet pacientov s príhodou - Počet pacientov bez príhody Hodnota p oproti pozorovaniu Pomer rizík oproti pozorovaniu	208 (12,3 %) 1 485 (87,7 %)	113 (6,7 %) 1 580 (93,3 %)	506 (29,8 %) 1 191 (70,2 %)	399 (23,4 %) 1 303 (76,6 %)
Prežívanie bez vzdialených metastáz - Počet pacientov s príhodou - Počet pacientov bez príhody Hodnota p oproti pozorovaniu Pomer rizík oproti pozorovaniu	184 (10,9 %) 1 508 (89,1 %)	99 (5,8 %) 1 594 (94,6 %)	488 (28,8 %) 1 209 (71,2 %)	399 (23,4 %) 1 303 (76,6 %)
Celkové prežívanie (úmrtie) - Počet pacientov s príhodou - Počet pacientov bez príhody Hodnota p oproti pozorovaniu Pomer rizík oproti pozorovaniu	40 (2,4 %) 1 653 (97,6 %)	31 (1,8 %) 1 662 (98,2 %)	350 (20,6 %) 1 347 (79,4 %)	278 (16,3 %) 1 424 (83,7 %)

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

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

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

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

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

V tejto záverečnej analýze predĺženie liečby trastuzumabom na dva roky nepreukázalo ďalší prínos oproti jednoročnej liečbe [HR pre prežívanie bez prejavov ochorenia v ITT (intent to treat) populácii 2 roky oproti 1 roku = 0,99 (95 % CI: 0,87; 1,13), p-hodnota = 0,90 a HR pre celkové prežívanie = 0,98 (0,83; 1,15), p-hodnota = 0,78]. Výskyt asymptomatickej srdcovej dysfunkcie sa zvýšil v skupine s 2-ročnou liečbou (8,1 % oproti 4,6 % v skupine s 1-ročnou liečbou). Viac pacientov v skupine s 2-ročnou liečbou malo aspoň jednu nežiaducu reakciu stupňa 3 alebo 4 (20,4 %) v porovnaní so skupinou s 1-ročnou liečbou (16,3 %).

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

Doxorubicín a cyklofosfamid boli podávané súbežne takto:

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

Paklitaxel v kombinácii s trastuzumabom bol podávaný takto:

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

Výsledky účinnosti zo spojenej analýzy klinických štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831 v čase definitívnej analýzy DFS* sú zhrnuté v tabuľke 7. Medián ďalšieho sledovania bol 1,8 roka u pacientov v skupine AC→P a 2,0 roka u pacientov v skupine AC→PH.

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

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

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

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

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

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

V čase aktualizácie údajov o bezpečnosti po mediáne 3,5 – 3,8 roka ďalšieho sledovania analýza DFS opätovne potvrdila jeho prínos preukázaný v definitívnej analýze. Napriek „cross-over“ na trastuzumab v kontrolnej skupine viedlo pridanie trastuzumabu k chemoterapii paklitaxelom k 52 % zníženiu rizika návratu ochorenia. Pridanie trastuzumabu k chemoterapii paklitaxelom tiež viedlo k 37 % zníženiu rizika úmrtia.

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

Finálne výsledky OS zo spoločnej analýzy štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831 sú zhrnuté v tabuľke 8:

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

Parameter	AC→P (N = 2 032)	AC→PH (N = 2 031)	p-hodnota oproti AC→P	Pomer rizík oproti AC→P (95 % CI)
Úmrtie (OS udalosť): Počet pacientov s príhodou (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

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

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

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

Docetaxel sa podával takto:

- intravenózne docetaxel 100 mg/m² ako 1-hodinová intravenózna infúzia podávaná každé 3 týždne v 4 cykloch (v deň 2 prvého cyklu a v deň 1 každého nasledujúceho cyklu)
- alebo
- intravenózne docetaxel – 75 mg/m² ako 1-hodinová intravenózna infúzia podávaná každé 3 týždne v 6 cykloch (v deň 2 prvého cyklu, v deň 1 každého nasledujúceho cyklu);
- po čom nasledovala:
- karboplatina – v cieľovej hodnote AUC = 6 mg/ml/min, podávaná v intravenóznej infúzii počas 30 – 60 minút, opakovane každé 3 týždne, celkovo v šiestich cykloch.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V klinickej štúdií BCIRG 006 malo 213/1 075 pacientov v skupine DCarbH (TCH), 221/1 074 pacientov v skupine AC → DH (AC → TH) a 217/1 073 v skupine AC → D (AC → T) stav výkonnosti podľa Karnofského ≤ 90 (buď 80 alebo 90). V tejto podskupine pacientov nebol zaznamenaný žiaden prínos prežívania bez prejavov ochorenia (DFS) (pomer rizík = 1,16; 95 % CI [0,73; 1,83] v DCarbH (TCH) oproti AC → D (AC → T), pomer rizík 0,97; 95 % CI [0,60; 1,55], v AC → DH (AC → TH) oproti AC → D).

V ďalšej post-hoc exploračnej analýze bola uskutočnená združená analýza súboru údajov z klinických štúdií NSABP B-31/NCCTG N9831* a BCIRG 006 spájajúcich DFS príhody a symptomatické srdcové príhody, ktoré sú zhrnuté v tabuľke 11.

Tabuľka 11 Výsledky post-hoc exploračnej analýzy z klinických štúdií NSABP B-31/NCCTG N9831* a BCIRG 006 spájajúcich DFS príhody a symptomatické srdcové príhody

	AC→PH (oproti AC→P) (NSABP B-31 a NCCTG N9831)*	AC→DH (oproti AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (oproti AC→D) (BCIRG 006)
Primárna analýza účinnosti DFS Pomer rizík (95 % CI) p-hodnota	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Analýza účinnosti dlhodobého následného sledovania (follow-up)** DFS Pomer rizík (95 % CI) p-hodnota	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011

	AC→PH (oproti AC→P) (NSABP B-31 a NCCTG N9831)*	AC→DH (oproti AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (oproti AC→D) (BCIRG 006)
Post-hoc exploračná analýza s DFS a symptomatickými kardiálnymi príhodami Dlhodobé následné sledovanie follow-up** Pomer rizík (95 % CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doxorubicín; C: cyklofosamid; P: paklitaxel; D: docetaxel; Carb: karboplatina; H: trastuzumab CI = interval spoľahlivosti

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

** Medián trvania dlhodobého následného sledovania v spojenej analýze klinických štúdií bol u pacientov v skupine AC→PH 8,3 roka (rozsah 0,1 až 12,1) a 7,9 roka (rozsah 0,0 až 12,2) v skupine AC→P; medián trvania dlhodobého následného sledovania v štúdií BCIRG 006 bol 10,3 roka v skupine AC→D (rozsah 0,0 – 12,6) aj v skupine DCarbH (rozsah 0,0 – 13,1) a 10,4 roka (rozsah 0,0 – 12,7) v skupine AC→DH.

Včasný karcinóm prsníka (neoadjuvantná-adjuvantná liečba)

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

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

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

- doxorubicín 60 mg/m² a paklitaxel 150 mg/m² podávané každé 3 týždne počas 3 cyklov,
po ktorých nasledoval
- paklitaxel 175 mg/m² podávaný každé 3 týždne počas 4 cyklov,
po ktorých nasledovalo
- CMF (cyklofosamid/metotrexát/fluóruracil) v 1. a 8. deň každé 4 týždne počas 3 cyklov,
po ktorých po operácii nasledovalo
- podávanie ďalších cyklov adjuvantného trastuzumabu (na dokončenie 1 roka liečby).

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

Tabuľka 12 Výsledky účinnosti zo štúdie MO16432

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

* definovaná ako žiadny invazívny karcinóm v prsníku a axilárnych uzlinách

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

Metastatický karcinóm žalúdka

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

Chemoterapia sa podávala takto:

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

Každý druh chemoterapie sa podával spolu:

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

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

Tabuľka 13 Výsledky účinnosti z klinickej štúdie BO18225

Parameter	FP N = 290	FP + H N = 294	Pomer rizík (95 % CI)	p-hodnota
Celkové prežívanie, medián v mesiacoch	11,1	13,8	0,74 (0,60 – 0,91)	0,0046
Prežívanie bez progresie ochorenia, medián v mesiacoch	5,5	6,7	0,71 (0,59 – 0,85)	0,0002
Čas do progresie ochorenia, medián v mesiacoch	5,6	7,1	0,70 (0,58 – 0,85)	0,0003
Celkový počet odpovedí, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22; 2,38)	0,0017
Trvanie odpovede, medián v mesiacoch	4,8	6,9	0,54 (0,40 – 0,73)	< 0,0001

FP + H: fluórpyrimidín/cisplatina + trastuzumab

FP: fluórpyrimidín/cisplatina

^a Pomer pravdepodobnosti

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

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

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

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s trastuzumabom vo všetkých vekových podskupinách pediatrickej populácie pre karcinóm prsníka a žalúdka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika trastuzumabu sa hodnotila analýzou populačného farmakokinetického modelu za použitia skupiny údajov od 1 582 subjektov vrátane pacientov s HER2 pozitívnym MKP, VKP, MKŽ a iných typov karcinómov a zdravých dobrovoľníkov v 18 klinických skúšaniach fázy I, II a III s trastuzumabom intravenózne. Dvojkompartmentový model s paralelnou lineárnou a nelineárnou elimináciou z centrálneho kompartmentu popísal profil trastuzumabu koncentrácia-čas. Pre nelineárnu elimináciu sa celkový klírens zvýšil pri znížených koncentráciách. Z toho dôvodu nemôže byť vyvedená hodnota konštanty biologického polčasu trastuzumabu. $T_{1/2}$ sa znižuje so znižujúcimi sa koncentraciami v rámci dávkovacieho intervalu (pozri tabuľku 16). Pacienti s MKP a VKP mali podobné farmakokinetické parametre (napr. klírens (CL), objem centrálneho kompartmentu (V_c)) a predpokladané populačné expozície v rovnovážnom stave (C_{min} , C_{max} a AUC). Lineárny klírens pre MKP bol 0,136 l/deň; 0,112 l/deň pre VKP a 0,176 l/deň pre MKŽ. Nelineárne hodnoty parametrov eliminácie pre MKP, VKP a MKŽ pacientov boli 8,81 mg/deň pre maximálnu mieru eliminácie (V_{max})

a 8,92 µg/ml pre konštantu Michaelis-Menten (K_m). Objem centrálnych kompartmentov bol 2,62 l pre pacientov s MKP a VKP a 3,63 l pre pacientov s MKŽ. Vo finálnych populačných FK modeloch boli okrem primárneho typu karcinómu ako štatisticky významné kovariáty ovplyvňujúce expozíciu trastuzumabu navyše identifikované telesná hmotnosť, sérová aspartát-aminotransferáza a albumín. Magnitúda účinku týchto kovariátov na expozíciu trastuzumabu však v každom prípade poukazuje na to, že je nepravdepodobné, aby tieto kovariáty mali klinicky významný účinok na koncentrácie trastuzumabu.

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

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

Režim	Primárny typ karcinómu	N	C_{min} (µg/ml)	C_{max} (µg/ml)	AUC _{0-21 dní} (µg.deň/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MKP	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 – 280)	1 376 (728 – 1 998)
	VKP	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 – 227)	1 390 (1039 – 1 895)
	MKŽ	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1 109 (588 – 1 938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MKP	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 – 114)	1 073 (597 – 1 584)
	VKP	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 – 104)	1 074 (783 – 1 502)

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

Režim	Primárny typ karcinómu	N	$C_{min,ss}$ * ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{max,ss}$ ** ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{ss, 0-21 \text{ dní}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{deň/ml}$)	Čas do rovnovážneho stavu*** (týždeň)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MKP	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 – 266)	1 736 (618 – 2 756)	12
	VKP	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 – 247)	1 927 (1 332 – 2 771)	15
	MKŽ	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 – 251)	1 338 (557 – 2 875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MKP	805	63,1 (11,7 – 107)	107 (54,2 – 164)	1 710 (581 – 2 715)	12
	VKP	390	72,6 (46 – 109)	115 (82,6 – 160)	1 893 (1 309 – 2 734)	14

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

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

*** čas do 90 % rovnovážneho stavu

Tabuľka 16 Predpokladané populačné FK hodnoty pri rovnovážnom stave trastuzumabu intravenózne, dávkovací režim u pacientov s MKP, VKP a MKŽ

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

Vyplavenie účinku (washout) trastuzumabu

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

HER2-ECD uvoľnený do obehu

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

Východiskové hladiny HER2-ECD pozorované u pacientov s MKŽ boli porovnateľné s hladinami u pacientov s MKP a VKP, nebol pozorovaný žiaden evidentný účinok na klírens trastuzumabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách trvajúcich až 6 mesiacov, v teratologických štúdiách reprodukčnej toxicity, štúdiách fertility u žien a v štúdiách zameraných na neskorú gestačnú toxicitu a prestup liečiva cez placentu neboli získané žiadne dôkazy o jednorazovej, resp. opakovanej toxicite liečiva. Trastuzumab nie je genotoxický. Štúdia s trehalózou, hlavnou pomocnou látkou lieku, nevykazovala žiadne známky toxicity.

Nevykonal sa žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách na stanovenie karcinogénneho potenciálu trastuzumabu alebo na zistenie jeho vplyvu na plodnosť samcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

histidín
L-histidíniumchlorid monohydrát
díhydrát trehalózy
polysorbát 20

6.2 Inkompatibility

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

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po rekonštitúcii sterilnou vodou na injekcie je rekonštituovaný roztok fyzikálne a chemicky stabilný počas 48 hodín pri 2 °C – 8 °C. Nepoužitý rekonštituovaný roztok sa musí zlikvidovať.

Infúzne roztoky lieku KANJINTI v polyvinylchloridových, polyetylénových alebo polypropylénových vakoch, obsahujúcich 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného, sú fyzikálne a chemicky stabilné počas 24 hodín pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok a infúzny roztok lieku KANJINTI použiť okamžite. Po rekonštituovaní a zriedení je možné liek uchovávať iba za kontrolovaných a aseptických podmienok. Ak sa liek nepoužije okamžite, používateľ je zodpovedný za dĺžku a podmienky jeho uchovávania.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri v častiach 6.3 a 6.6.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

KANJINTI 150 mg prášok na infúzny koncentrát

Injekčná liekovka z číreho skla typu I s obsahom 20 ml s butylovou gumovou zátkou potiahnutou fluóro-živcovým filmom a s hliníkovým viečkom s protiprachovým krytom, obsahujúca 150 mg trastuzumabu.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

KANJINTI 420 mg prášok na infúzny koncentrát

Injekčná liekovka z číreho skla typu I s obsahom 50 ml s butylovou gumovou zátkou potiahnutou fluóro-živcovým filmom a s hliníkovým viečkom s protiprachovým krytom, obsahujúca 420 mg trastuzumabu.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Rekonštituovaný roztok nezmrazujte.

KANJINTI 150 mg prášok na infúzny koncentrát

Za príslušných aseptických podmienok sa každá injekčná liekovka so 150 mg lieku KANJINTI rekonštituuje pomocou 7,2 ml sterilnej vody na injekcie (ktorá nie je súčasťou balenia). Na rekonštituovanie lieku sa nesmú použiť iné rozpúšťadlá.

Po rekonštituovaní získame 7,4 ml roztoku, ktorý slúži na jednorazové podanie. V 1 ml rekonštituovaného roztoku sa nachádza približne 21 mg trastuzumabu, pH roztoku je približne 6,1. 4 % rezerva objemu umožňuje natiahnuť vyznačenú dávku 150 mg z každej injekčnej liekovky.

KANJINTI 420 mg prášok na infúzny koncentrát

Za príslušných aseptických podmienok sa každá injekčná liekovka so 420 mg lieku KANJINTI rekonštituuje pomocou 20 ml sterilnej vody na injekcie (ktorá nie je súčasťou balenia). Na rekonštituovanie lieku sa nesmú použiť iné rozpúšťadlá.

Po rekonštituovaní získame 21 ml roztoku, ktorý slúži na jednorazové podanie. V 1 ml rekonštituovaného roztoku sa nachádza približne 21 mg trastuzumabu, pH roztoku je približne 6,1. 5 % rezerva objemu umožňuje natiahnuť vyznačenú dávku 420 mg z každej injekčnej liekovky.

Injekčná liekovka s liekom KANJINTI		Objem sterilnej vody na injekcie		Výsledná koncentrácia
150 mg injekčná liekovka	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg injekčná liekovka	+	20 ml	=	21 mg/ml

Návod na rekonštituovanie

1) Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstreknite príslušný objem (ako je uvedené vyššie) sterilnej vody na injekcie do injekčnej liekovky obsahujúcej lyofilizovaný prášok KANJINTI. Prúd vody na injekcie nasmerujte na lyofilizovanú hrudku lieku.

2) Pri rekonštituovaní si môžete pomôcť jemným krúžením injekčnou liekovkou. NETRASTE.

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

Potrebný objem roztoku sa vypočíta:

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

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

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

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

Príslušné množstvo roztoku sa má natiahnuť z injekčnej liekovky a pridať do infúzneho vaku s obsahom 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Nepoužívajte roztoky s obsahom glukózy (pozri časť 6.2). Vak zľahka prevracajte, aby sa roztok premiešal a nedošlo pritom k speneniu. Po príprave sa má infúzia okamžite podať. Ak sa liek nariedi za aseptických podmienok, môže sa skladovať 24 hodín (pri teplote neprevyšujúcej 30 °C).

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

Medzi liekom KANJINTI a polyvinylchloridovými, polyetylénovými alebo polypropylénovými vakmi sa nepozorovali žiadne inkompatibility.

KANJINTI je určený len na jednorazové použitie, pretože liek neobsahuje žiadne konzervačné látky. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1281/001

EU/1/18/1281/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. mája 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

september 2018

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