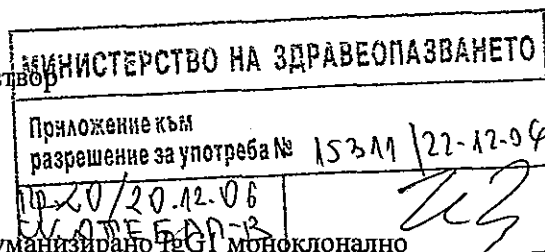


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нерсептин 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 флакон съдържа 150 mg трастузумаб (*trastuzumab*), хуманизирано IgG1 моноклонално анти тяло, получено от клетъчна линия от бозайници (яйчник от китайски хамстер, СНО) чрез продължителна перфузия. Пригответият разтвор Нерсептин съдържа 21 mg/ml трастузумаб.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Нерсептин е бял до бледожълт лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Метастазирал рак на млечната жлеза

Нерсептин е показан за лечение на пациентки с метастазирал рак на млечната жлеза с прекомерна експресия на HER2:

а) като монотерапия за лечение на тези пациентки, които са били лекувани с не по-малко от две химиотерапевтични схеми по повод метастазиралото заболяване. Предхождащата химиотерапия трябва да е включвала поне антрациклин и таксан, освен ако пациентките не са били подходящи за подобно лечение. Пациентките, положителни за хормонални рецептори, трябва да са провели неуспешно и хормонално лечение, освен ако пациентките са били неподходящи за подобно лечение.

б) в комбинация с паклитаксел за лечение на тези пациентки, които не са били лекувани с химиотерапия за метастазирало заболяване и при които не е подходящо прилагането на антрациклин.

в) в комбинация с доцетаксел за лечение на тези пациентки, които не са били лекувани с химиотерапия за метастазирало заболяване.

Ранен стадий на рак на млечната жлеза

Нерсептин е показан за лечение на пациентки с HER2 положителен рак на млечната жлеза в ранен стадий след хирургия, химиотерапия (неoadювантна или адювантна) и лъчетерапия (ако е приложимо) (вж. 5.1).

Нерсептин трябва да се прилага само при пациентки с тумор с прекомерна експресия на HER2 или с гена амплификация на HER2, определена чрез точен и валидиран метод (вж. 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение



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

Седмична схема при метастазирал рак на млечната жлеза:

При монотерапия и комбинирано лечение с паклитаксел или доцетаксел се препоръчват следните натоварваща и последващи дози.

Натоварваща доза

Препоръчаната начална натоварваща доза Herceptin е 4 mg/kg телесно тегло.

Последващи дози

Препоръчаната седмична доза Herceptin е 2 mg/kg телесно тегло, като се започне една седмица след натоварващата доза.

Начин на приложение

Herceptin се прилага под формата на 90-минутна интравенозна инфузия. Пациентките трябва да бъдат под наблюдение не по-малко от шест часа след началото на първата инфузия и два часа след началото на последващите инфузии за проява на симптоми като фебрилитет и студени тръпки или други свързани с инфузията симптоми (вж. 4.4 и 4.8). Тези симптоми може да се овладеят с прекъсване на инфузията. Инфузията може да бъде подновена, когато симптомите отзвучат. Ако началната натоварваща доза се е понесла добре, последващите дози могат да се прилагат като 30-минутна инфузия. Трябва да се разполага с оборудване за спешна помощ.

Прилагане в комбинация с паклитаксел или доцетаксел

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

Продължителност на лечението

Herceptin трябва да се прилага до прогресиране на заболяването.

Триседмична схема при ранен стадий на рак на млечната жлеза:

В клиничното изпитване HERA приложението на Herceptin е започнато след приключване на стандартна химиотерапия (най-често терапевтични схеми, съдържащи антрациклини или антрациклини плюс таксан).

Начална натоварваща доза от 8 mg/kg телесно тегло е последвана след 3 седмици от 6 mg/kg телесно тегло и след това от 6 mg/kg, чието приложение се повтаря през интервал от 3 седмици под формата на инфузии за приблизително 90 минути.

Пациентки с ранен стадий на рак на млечната жлеза трябва да се лекуват 1 година или до нова поява на заболяването.

Ако пациентката е пропуснала Herceptin в рамките на една седмица или по-малко, обичайната доза Herceptin (6 mg/kg) след това трябва да се приложи възможно най-скоро (да не се изчаква следващата инфузия по установената схема). Последващите поддържащи дози Herceptin от 6 mg/kg след това трябва да се прилагат през 3 седмици, според предишната схема.

Ако пациентката е пропуснала Herceptin в рамките на повече от една седмица, трябва да се приложи повторна натоварваща доза Herceptin (8 mg/kg за приблизително 90 минути). След това последващите поддържащи дози Herceptin от 6 mg/kg трябва да се прилагат през 3 седмици, считано от този момент.

Седмична схема при ранен стадий на рак на млечната жлеза:



При адювантно лечение, Нерсертин също е бил изследван и като седмично прилагана терапевтична схема (начална натоварваща доза от 4 mg/kg, последвана от 2 mg/kg всяка седмица в продължение на една година) едновременно с паклитаксел (прилаган ежеседмично (80 mg/m²) или през 3 седмици (175 mg/m²) общо в продължение на 12 седмици) след 4 цикъла на лечение с АС (доксорубин 60 mg/m² i.v. инжекция, приложен едновременно с циклофосфамид 600 mg/m² в продължение на 20-30 минути).

Метастазирал рак на млечната жлеза и ранен стадий на рак на млечната жлеза:

Да не се прилага като краткотрайна или болусна интравенозна инжекция.

За указания за употреба и работа с продукта, вж. 6.6.

Намаляване на дозата

По време на клиничните изпитвания с Нерсертин не е извършвано намаляване на дозата. Пациентките могат да продължат лечението с Нерсертин през периодите на обратима, индуцирана от химиотерапията миелосупресия, но през това време те трябва да се наблюдават внимателно за усложнения от вида на неутропения. За информация относно намаляването на дозата или отлагане на приложението, вж. Кратката характеристика на паклитаксел или доцетаксел.

Специални групи пациентки

Клиничните данни показват, че отделянето на Нерсертин от организма не се променя според възрастта или нивото на серумния креатинин (вж. 5.2). По време на клиничните изпитвания пациентките в напреднала възраст не са лекувани с намалени дози Нерсертин. Не са провеждани насочени фармакокинетични изпитвания с пациентки в напреднала възраст, както и с такива с бъбречно или чернодробно увреждане. При популационен фармакокинетичен анализ е установено обаче, че възрастта и бъбречното увреждане не повлияват отделянето на трастузумаб.

Приложение в детска възраст

Не се препоръчва употребата на Нерсертин при деца под 18 години поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността.

4.3 Противопоказания

Пациентки с анамnestични данни за свръхчувствителност към трастузумаб, миши протеини или някое от помощните вещества.

Пациентки с тежка диспнея в покой, поради усложнения при напреднало злокачествено заболяване или пациентки, изискващи допълнително лечение с кислород.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Приложението на Нерсертин е свързано с кардиотоксичност. Всички кандидатки за лечение трябва да се подложат на внимателно проследяване на сърдечната дейност (вж. точка "Кардиотоксичност" по-долу). Рискът от кардиотоксичност е най-голям, когато Нерсертин се прилага в комбинация с антрациклини. Поради това Нерсертин и антрациклините засега не трябва да се използват в комбинация освен в добре контролирани клинични изпитвания с условия за мониториране на сърдечната функция. Пациентки, които преди това са получавали антрациклини, също са изложени на риск от кардиотоксичност при лечение с Нерсертин, въпреки че рискът е по-малък отколкото при едновременно приложение на Нерсертин с антрациклини.

Тъй като полуживотът на Нерсертин е приблизително 28,5 дни (95 % интервал на



доверителност, 25,5-32,8 дни), Нерсертин може да персистира в циркулацията до 24 седмици след прекратяване на лечението с продукта. При пациентки, провеждащи лечение с антрациклини след прекратяване на лечението с Нерсертин, може евентуално да се увеличи рискът от кардиотоксичност. При възможност лекарите трябва да избягват терапия на базата на антрациклини до 24 седмици след преустановяване на лечението с Нерсертин. Ако се прилагат антрациклини, сърдечната дейност на пациентката трябва да бъде под внимателно наблюдение (вж. точка "Кардиотоксичност" по-долу). При пациентки, лекувани с Нерсертин, са наблюдавани сериозни нежелани реакции, включително инфузионни реакции, свръхчувствителност, алергично-подобни реакции и белодробни събития. Пациентки с диспнея в покой, дължаща се на усложнения от напреднало злокачествено заболяване и съпътстващи заболявания, може да са изложени на повишен риск от фатални инфузионни реакции. Тези тежки реакции обикновено са били свързани с първата инфузия на Нерсертин, като най-често са се развивали по време или непосредствено след инфузията. При някои пациентки състоянието прогресивно се е влошавало и е довело до допълнителни белодробни усложнения. Съобщава се също за начално подобрене, последвано от клинично влошаване, и късни реакции с бързо клинично влошаване. Съобщава се за фатален изход, настъпил от няколко часа до една седмица след инфузията. В много редки случаи при пациентките е наблюдавано начало на инфузионните симптоми или белодробни симптоми повече от шест часа след началото на инфузията с Нерсертин. Пациентките трябва да бъдат предупредени за възможността от подобно късно начало и трябва да бъдат инструктирани да се консултират с лекуващия си лекар при поява на подобна симптоматика.

Инфузионни реакции, алергично-подобни реакции и свръхчувствителност

Сериозни нежелани реакции към инфузията с Нерсертин, които се съобщават нечесто, включват диспнея, хипотония, хрипове, хипертония, бронхоспазм, суправентрикуларна тахикардия, намалено насищане с кислород, анафилаксия, респираторен дистрес, уртикария и ангиоедем (вж. 4.8). Повечето от тези събития се появяват по време или до 2,5 часа след началото на първата инфузия. При поява на инфузионни реакции, инфузията с Нерсертин следва да се преустанови и пациентката да се постави под наблюдение до отзвучаването на наблюдаваните симптоми (вж. 4.2). При повечето от пациентките симптомите са отзвучавали и след това лечението е продължило с последващи инфузии Нерсертин. Сериозните реакции са лекувани успешно с поддържащо лечение като кислород, бета-агонисти и кортикостероиди. В редки случаи клиничният ход на тези реакции е завършвал с фатален изход. Пациентки с диспнея в покой поради усложнения на напреднало злокачествено заболяване и съпътстващи заболявания може да са изложени на повишен риск от фатални инфузионни реакции. Поради това тези пациентки не трябва да се лекуват с Нерсертин (вж. 4.3).

Белодробни събития

При употреба на Нерсертин в постмаркетингови условия рядко са съобщавани тежки белодробни събития (вж. 4.8). Понякога тези редки събития са били летални. Освен това са съобщени редки случаи на белодробни инфилтрати, синдром на остър респираторен дистрес, пневмония, пневмонити, плеврален излив, респираторен дистрес, остър белодробен оток и дихателна недостатъчност. Тези събития може да възникнат като част от свързана с инфузията реакция или реакция с късно начало. Пациентки с диспнея в покой поради усложнения на напреднало злокачествено заболяване и съпътстващи заболявания може да бъдат с повишен риск от белодробни събития. Поради това тези пациентки не трябва да се лекуват с Нерсертин (вж. 4.3). *Необходимо е да се следи за пневмонит особено при пациенти, които се лекуват едновременно с таксани.*

Кардиотоксичност

Сърдечна недостатъчност (New York Heart Association [NYHA] клас II-IV) е наблюдавана при пациентки, лекувани с Нерсертин самостоятелно или в комбинация с паклитаксел или доцетаксел, особено след химиотерапия, включваща антрациклини (доксорубицин или епирубицин). Тя може да бъде умерена до тежка и е била свързана с летален изход (вж. 4.8).

Всички кандидатки за лечение с Нерсертин, но особено тези с предхождащо лечение с антрациклини и циклофосфамид (АС), трябва да бъдат подложени на основен сърдечен преглед, включващ анамнеза и физикален статус, ЕКГ, ехокардиограма или MUGA сканиране.



или *ядрено-магнитен резонанс*. Трябва да се направи внимателна преценка риск-полза, преди да се вземе решение за лечение с Herceptin.

При ранен стадий на рак на млечната жлеза следните пациентки са били изключени от клиничното изпитване HERA; няма данни за съотношението риск/полза и поради това при такива пациентки лечението не може да се препоръча:

- Анамнеза за доказана ХСН
- Високо рискови неконтролирани аритмии
- Ангина пекторис, изискваща лечение
- Клинически значимо клапно заболяване
- ЕКГ данни за трансмурален инфаркт
- Лошо контролирана хипертензия

При пациентки, при които има сърдечносъдови проблеми след началния скрининг, трябва да се обмисли провеждането на прецизен кардиологичен преглед. Сърдечната функция трябва да се наблюдава и по-нататък в процеса на лечение (напр. през три месеца). Наблюдението може да помогне за идентифициране на пациентки, които развиват сърдечна дисфункция. При пациентки с ранен стадий на рак на млечната жлеза кардиологичният преглед, извършен в началото, трябва да се повтаря през 3 месеца по време на лечението и на 6ти, 12ти и 24ти месец след преустановяването му. При пациентки, които развиват асимптомна сърдечна дисфункция, може да бъде полезно по-често наблюдение (напр. през 6-8 седмици). Ако функцията на лявата камера продължава да се влошава, но пациентките остават асимптомни, лекарят трябва да обмисли прекратяване на лечението, ако не е наблюдавана клинична полза от лечението с Herceptin. Внимателно трябва да се подхожда при лечение на пациентки със симптоматична сърдечна недостатъчност, анамнеза за хипертензия или доказана исхемична болест с на сърцето и при ранен стадий на рак на млечната жлеза при пациентките левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) от 55 % или по-малко.

Ако LVEF се понижи с 10 пункта на изтласкване в сравнение с изходното ниво и до под 50 %, приложението на Herceptin трябва да се преустанови и да се извърши повторна оценка на LVEF след приблизително 3 седмици. Ако нивата на LVEF не се подобрят, или още повече се влошат, трябва категорично да се обмисли преустановяване на лечението с Herceptin, освен ако не се прецени, че ползата от лечението надвишава риска за конкретната пациентка. Всички такива пациентки трябва да се насочват за преглед при кардиолог и да се проследяват.

Ако при лечение с Herceptin се развие симптоматична сърдечна недостатъчност, следва да се приложи стандартното за подобно състояние лечение. При пациентки, които развият клинично значима сърдечна недостатъчност, категорично се препоръчва прекратяване на лечението с Herceptin, освен ако се прецени, че ползата от провежданото лечение оправдава риска за отделната пациентка.

Безопасността от продължаването или възобновяването на лечението с Herceptin при пациентки, които имат прояви на кардиотоксичност, не е била проучена проспективно. Същевременно, повечето от пациентките, които са развили сърдечна недостатъчност по време на пилотните проучвания, са се подобрили при провеждане на стандартно медикаментозно лечение. То включва диуретици, сърдечни гликозиди, бета-блокери и/или инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. Повечето от пациентките със сърдечни симптоми и данни за клиничен ефект от лечение с Herceptin са продължили с ежеседмично приложение на Herceptin без допълнителни клинично проявени сърдечни събития.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Не може да бъде изключен рискът за взаимодействие с прилагани едновременно с Herceptin лекарства.

4.6 Бременност и кърмене



Бременност

Проведени са проучвания върху репродуктивността при маймуни *cynomolgus*, с дози до 25 пъти по-високи от седмичната поддържаща доза за хора от 2 mg/kg Нерсертин и няма данни за увреждане на фертилитета или фетуса. Наблюдавано е преминаване през плацентата на трастузумаб в началния (20-50 ден от гестацията) и късния (120-150 ден от гестацията) период от феталното развитие. Не е известно дали Нерсертин може да предизвика увреждане на плода при прилагане на бременни жени или дали би могъл да увреди репродуктивната способност. Тъй като експерименталните проучвания върху репродукцията при животни не винаги имат прогностична стойност за определяне на отговора при хора, Нерсертин трябва да се избягва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката надхвърля потенциалния риск за плода.

По време на постмаркетинговото наблюдение има съобщения за олигохидрамнион при бременни жени, получавали Нерсертин.

Кърмене

По време на проучване, проведено с кърмещи маймуни *cynomolgus* с дози до 25 пъти по-високи от седмичната поддържаща доза за хора от 2 mg/kg Нерсертин, е установено, че трастузумаб се секретира в кърмата. Наличието на трастузумаб в серума на новородени маймуни не е съпроводено с нежелани ефекти върху растежа или развитието до навършване на 1-месечна възраст. Не е известно дали трастузумаб се секретира в кърмата при жени. Тъй като човешки IgG1 се секретира в кърмата при хора и потенциалът за увреждане на новороденото не е известен, жените не трябва да кърмят по време на лечение с Нерсертин и 6 месеца след прилагане на последната доза Нерсертин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентки, които имат симптоми, свързани с инфузията, трябва да се съветват да се въздържат от шофиране или работа с машини до отзвучаване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Метастазирал рак на млечната жлеза

Данните за нежеланите събития отразяват приложението на Нерсертин по време на клинични изпитвания и постмаркетинговият опит с препоръчаната схема на лечение, самостоятелно или в комбинация с паклитаксел.

Пациентките са били лекувани с Нерсертин като монотерапия или в комбинация с паклитаксел в две пилотни клинични изпитвания. Най-честите нежелани реакции са симптомите, свързани с инфузията, като фебрилитет и студени тръпки, обикновено след първата инфузия на Нерсертин.

Нежелани реакции, за които се приема, че имат връзка с Нерсертин, наблюдавани при $\geq 10\%$ от пациентките в двете пилотни клинични изпитвания, са били следните:

<u>Организъм като цяло:</u>	коремна болка, астения, болка в гърдите, студени тръпки, фебрилитет, главоболие, болка
<u>Храносмилателни:</u>	диария, гадене, повръщане
<u>Мускулно-скелетни:</u>	артралгия, миалгия
<u>Кожа и придатъци:</u>	обрив

Нежелани реакции, за които се приема, че имат връзка с Нерсертин, наблюдавани при $< 10\%$ от пациентките в двете пилотни клинични изпитвания, са били следните:



<u>Организъм като цяло:</u>	грипоподобно заболяване, болка в гърба, инфекция, болка във врата, неразположение, реакция на свръхчувствителност, мастит, загуба на тегло
<u>Сърдечносъдови:</u>	вазодилатация, суправентрикуларна тахиаритмия, хипотензия, сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, сърцебиене
<u>Храносмилателни:</u>	анорексия, запек, диспепсия, болезнен черен дроб, сухота в устата, ректални увреждания (хемороиди)
<u>Кръвни и лимфни:</u>	левкопения, екхимоза
<u>Метаболитни:</u>	периферен оток, оток
<u>Мускулно-скелетни:</u>	костна болка, крампи на долни крайници, артрит
<u>Неврологични:</u>	световъртеж, парестезия, сънливост, хипертония, периферна невропатия, тремор
<u>Психични нарушения:</u>	тревожност, депресия, безсъние
<u>Респираторни:</u>	астма, усилване на кашлицата, диспнея, епистаксис, белодробни увреждания, фарингит, ринит, синусит
<u>Урогенитални:</u>	инфекция на пикочните пътища
<u>Кожа и придатъци:</u>	сърбеж, изпотяване, увреждания на ноктите, суха кожа, алопеция, акне, макулопапулозен обрив
<u>Специална сетивност:</u>	променен вкус

В едно допълнително рандомизирано клинично изпитване (M77001) пациентките с метастазирал рак на млечната жлеза са получавали доцетаксел със или без Herceptin. Следващата таблица показва нежеланите събития, които са съобщени при $\geq 10\%$ от пациентките по време на изследването:

Таблица 1. Чести нехематологични нежелани събития, които са съобщени при $\geq 10\%$ от пациентките по време на изследването

Телесна система	Нежелано събитие	Herceptin плюс	доцетаксел
		доцетаксел N = 92 (%)	N = 94 (%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	45	41
	периферен оток	40	35
	умора	24	21
	възпаление на лигавиците	23	22
	треска	29	15
	болка	12	9
	летаргия	7	11
	болка в гърдите	11	5
	грипоподобно заболяване	12	2
	ригор	11	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция	67	
	нарушения на ноктите	17	
	обрив	24	
	еритема	23	



Телесна система	Нежелано събитие	Нерсертin плюс доцетаксел N = 92 (%)	доцетаксел N = 94 (%)
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	43	41
	диария	43	36
	повръщане	29	22
	запек	27	23
	стоматит	20	14
	коремна болка	12	12
	диспепсия	14	5
Нарушения на нервната система	Парестезия	32	21
	главоболие	21	18
	дизгеузия	14	12
	хипоестезия	11	5
Нарушения на кръвта и лимфната система	фебрилна неутропения ¹ / неутропеничен сепсис	23	17
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия	27	26
	артралгия	27	20
	болка в крайниците	16	16
	болка в гърба	10	14
	болка в костите	14	6
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	13	16
	диспнея	14	15
	фаринго-ларингеална болка	16	9
	епистаксис	18	5
	ринорея	12	1
Инфекции и паразитози	Назофарингит	15	6
Нарушения на окото	засилено слъзоотделяне	21	10
	конюнктивит	12	7
Съдови нарушения	Лимфен оток	11	6
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия	22	13
Изследвания	увеличение на теглото	15	6
Психични нарушения	Безсъние	11	4
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	токсичност при ноктите	11	7

¹Тези цифри включват пациентки с предпочитани термини “фебрилна неутропения”, “неутропеничен сепсис” или “неутропения”, които са били свързани с фебрилитет (и употреба на антибиотици). Вж. също и точка 4.8.

Наблюдавана е повишена честота на сериозните нежелани събития (40 % срещу 31 %) и нежеланите събития степен 4 (34 % срещу 23 %) в групата с комбинирана терапия в сравнение с групата с монотерапия с доцетаксел.

Ранен стадий на рак на млечната жлеза

HERA е рандомизирано, отворено проучване при пациентки с HER-2 положителен ранен стадий на рак на млечната жлеза (вж. точка 5.1 фармакодинамични свойства). Таблица 2 показва нежелани събития, които са съобщени при 1-годишно проследяване при >1% от



пациентките по време на лечението.

Таблица 2 Нежелани събития, съобщени при 1-годишно проследяване при $\geq 1\%$ от пациентките по време на лечението.

Телесна система	Нежелано събитие	Само Наблюдение N= 1708 No. (%)	Herceptin 1 година N= 1678 No. (%)
	Общ брой пациентки с поне едно нежелано събитие Общ брой нежелани събития	792 (46) 2251	1179 (70) 5248
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	артралгия*	98 (6)	137 (8)
	болка в гърба*	59 (3)	91 (5)
	болка в крайниците	45 (3)	60 (4)
	миалгия*	17 (<1)	63 (4)
	болка в костите	26 (2)	49 (3)
	болка в рамото	29 (2)	30 (2)
	болка в гръдната стена	24 (1)	26 (2)
	мускулни спазми*	3 (<1)	45 (3)
	мускулно-скелетна болка	11 (<1)	17 (1)
Инфекции и инфекстации	назофарингит*	43 (3)	135 (8)
	грип*	9 (<1)	69 (4)
	инфекция на горните дихателни пътища*	20 (1)	46 (3)
	инфекция на пикочните пътища	13 (<1)	39 (2)
	ринит	6 (<1)	36 (2)
	синусит	5 (<1)	26 (2)
	цистит	11 (<1)	19 (1)
	фарингит	9 (<1)	20 (1)
	бронхит	9 (<1)	18 (1)
	херпес зостер	9 (<1)	17 (1)
		умора*	44 (3)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	периферен оток	38 (2)	79 (5)
	треска*	6 (<1)	100 (6)
	астения*	30 (2)	75 (4)
	тръпки*	-	85 (5)
	болка в гърдите*	22 (1)	45 (3)
	грипно заболяване	3 (<1)	40 (2)
	оток	7 (<1)	18 (1)
	гърдни смущения	2 (<1)	20 (1)
Стомашно-чревни нарушения	диария*	16 (<1)	123 (7)
	гадене*	19 (1)	108 (6)
	повръщане*	10 (<1)	58 (3)
	коремна болка	16 (<1)	40 (2)
	запек	17 (<1)	33 (2)
	болка в горните отдели на корема	15 (<1)	29 (2)
	диспепсия	9 (<1)	30 (2)
	гастрит	11 (<1)	20 (1)
	стоматит	1 (<1)	26 (2)
	Нарушения на нервната система	главоболие*	49 (3)
замаяност*		29 (2)	60 (4)
парестезия		11 (<1)	29 (2)
вертиго		1 (1)	25 (1)
Съдови нарушения	горещи вълни	84 (5)	98 (6)



Телесна система	Нежелано събитие	Само	Нерсептин 1
		Наблюдение	година
		N = 1708	N = 1678
		No. (%)	No. (%)
	Общ брой пациентки с поне едно нежелано събитие	792 (46)	1179 (70)
	Общ брой нежелани събития	2251	5248
	хипертензия*	35 (2)	64 (4)
	лимфен оток	40 (2)	42 (3)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив*	10 (<1)	70 (4)
	сърбеж	10 (<1)	40 (2)
	нарушения на ноктите*	-	43 (3)
	онихорексис	1 (<1)	36 (2)
	еритема	7 (<1)	24 (1)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	кашлица*	34 (2)	81 (5)
	диспнея	26 (2)	56 (3)
	фаринго-ларингеална болка	8 (<1)	32 (2)
	диспнея при усилие	15 (<1)	21 (1)
	ринорея	5 (<1)	24 (1)
	епистаксис	1 (<1)	24 (1)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	болка в гърдите	19 (1)	24 (1)
Психични нарушения	Безсъние	31 (2)	58 (3)
	депресия	34 (2)	51 (3)
	тревожност	19 (1)	39 (2)
Сърдечни нарушения	Сърцебиене	12 (<1)	48 (3)
	застойна сърдечна недостатъчност	5 (<1)	30 (2)
	тахикардия	5 (<1)	20 (1)
Изследвания	намалена фракция на изтласкване*	11 (<1)	58 (3)
	увеличение на телото	17 (<1)	29 (2)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Дизурия	2 (<1)	17 (1)

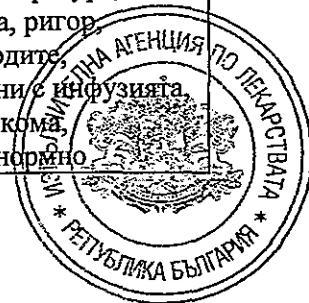
* Нежелани събития, които се съобщават с по-висока честота (≥ 2 % разлика) в групата с Нерсептин в сравнение с групата за наблюдение, и поради това може да се отдадат на действието на Нерсептин.

Следната информация се отнася за всички показания:

Сериозни нежелани реакции

Поне една от следните сериозни нежелани реакции е наблюдавана при поне една от пациентките, лекувани с Нерсептин, самостоятелно или в комбинация с химиотерапия по време на клиничните изпитвания или са съобщени при постмаркетинговия опит:

Телесна система	Нежелано събитие
<u>Организъм като цяло</u>	реакция на свръхчувствителност, анафилаксия и анафилактивен шок, ангиоедем, атаксия, сепсис, тръпки и повишена температура, астения, повишена температура, ригор, главоболие, пареза, болка в гърдите, уморяемост, симптоми, свързани с инфузията, периферен оток, костна болка, кома, менингит, церебрален оток, абнормно



	<i>мислене, прогресиране на неоплазията</i>
<u>Сърдечносъдови</u>	кардиомиопатия, застойна сърдечна недостатъчност, засилена застойна сърдечна недостатъчност, намалена фракция на изтласкване, хипотензия, перикарден излив, брадикардия, цереброваскуларно нарушение, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, перикардит
<u>Храносмилателни</u>	хепатоцелуларно увреждане, болезнен черен дроб, диария, гадене и повръщане, панкреатит, чернодробна недостатъчност, жълтеница
<u>Кръвни и лимфни</u>	левкемия, фебрилна неутропения, неутропения, тромбоцитопения, анемия, хипопротромбинемия
<u>Инфекции</u>	целулит, еризипел
<u>Метаболитни</u>	хиперкалиемия
<u>Мускулно-скелетни</u>	миалгия
<u>Неврологични</u>	паранеопластична церебеларна дегенерация
<u>Бъбречни</u>	мембранозен гломерулонефрит, гломерулонефропатия, бъбречна недостатъчност
<u>Респираторни</u>	bronхоспазъм, респираторен дистрес, остър белодробен оток, дихателна недостатъчност, диспнея, хипоксия, ларингеален оток, остър респираторен дистрес, синдром на остър респираторен дистрес, дишане на Cheyne-Stokes, белодробни инфилтрати, пневмония, пневмонит, белодробна фиброза
<u>Кожна и придатъци</u>	обрив, дерматит, уртикария, синдром на Stevens-Johnson
<u>Специална сетивност</u>	оток на папилата, абнормно съззене, кръвоизлив в ретината, глухота

Симптоми, свързани с инфузията

При първата инфузия на Негсертин често при пациентките се наблюдават втрисане и/или повишаване на температурата. Други признаци и/или симптоми могат да бъдат гадене, хипертензия, повръщане, болка, ригор, главоболие, кашлица, замаяност, обрив и астения. Тези симптоми обикновено са леки до умерени по тежест и се появяват нечесто при последващите инфузии на Негсертин. Тези симптоми могат да бъдат лекувани с аналгетици/антипиретици като меперидин или парацетамол, както и с антихистаминови продукти като дифенхидрамин (вж. 4.2.). Някои нежелани реакции към инфузията с Негсертин, включващи диспнея, хипотензия, хрипове, бронхоспазъм, суправентрикуларна тахиаритмия, намалено насищане с кислород и респираторен дистрес, могат да бъдат сериозни и потенциално фатални (вж. 4.4.).

Алергично-подобни реакции и реакции на свръхчувствителност

Рядко по време на първата инфузия на Негсертин се съобщава за алергични реакции, анафилаксия и анафилактивен шок, уртикария и ангиоедем. Над една трета от тези пациентки не са показали такива реакции при повторно приложение на продукта и са продължили лечението с Негсертин. Някои от тези реакции могат да бъдат сериозни и потенциално фатални (вж. 4.4.).

Сериозни белодробни събития

Рядко се съобщава за единични случаи на белодробни инфилтрати, пневмония, белодробна фиброза, плеврален излив, респираторен дистрес, остър белодробен оток, синдром на остър респираторен дистрес (ARDS) и дихателна недостатъчност. Рядко се съобщава и за летален изход при тези събития (вж. 4.4.).



Сърдечна токсичност

При пациентки, лекувани с Herceptin, се съобщава за намалена фракция на изтласкване и признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност като диспнея, ортопнея, засилена кашлица, белодробен оток и S₃ галоп (вж. 4.4.).

Честотата на сърдечните нежелани събития от ретроспективния анализ на данните от проучванията с комбинираните схеми на лечение (Herceptin плюс паклитаксел в сравнение със самостоятелно прилаган паклитаксел и проучванията при монотерапия с Herceptin) е представена на следната таблица:

Честота на сърдечните нежелани събития; n, % [95 % интервал на доверителност]

	Herceptin плюс паклитаксел N=91	Паклитаксел N=95	Herceptin N=213
Симптоматична сърдечна недостатъчност	8; 8,8% [3,9 – 16,6]	4; 4,2% [1,2 – 10,4]	18; 8,5% [5,1 – 13,0]
Сърдечна диагноза, различна от сърдечна недостатъчност	4, 4,4% [1,2 – 10,9]	7, 7,4% [3,0 – 14,6]	7, 3,3% [1,3 – 6,7]

Честотата на симптоматична застойна сърдечна недостатъчност в проучването на Herceptin плюс доцетаксел в сравнение с монотерапия с доцетаксел (M77001) е показана на следващата таблица:

	Herceptin плюс доцетаксел N=92	Доцетаксел N = 94
Симптоматична сърдечна недостатъчност	2 (2,2%)	0%

В това проучване всички пациентки са имали изходна сърдечна фракция на изтласкване по-голяма от 50 %. В групата с Herceptin плюс доцетаксел 64 % са били лекувани преди това с антрациклини в сравнение с 55 % в групата с монотерапия с доцетаксел.

При проучването HERA е наблюдавана сърдечна недостатъчност NYHA клас III-IV при 0.6 % от пациентките в групата от 1-годишното наблюдение. Асимптоматични или събития с леки симптоми клас I – II по NYHA са наблюдавани при 3.0% от пациентките в групата с Herceptin в сравнение с 0.5% от пациентките в групата за наблюдение. Процентът на пациентките с поне едно значително понижение на LVEF (намаление на фракцията на изтласкване с ≥ 10 пункта и до < 50%) по време на изпитването е бил 7,4% през първата година в групата с Herceptin срещу 2,3% в групата за наблюдение.

Хематологична токсичност

Нечесто след самостоятелното приложение на Herceptin в метастатичен стадий е наблюдавана хематологична токсичност, левкопения степен 3 по СЗО, тромбоцитопения и анемия при <1 % от пациентките. Не е наблюдавана токсичност степен 4 по СЗО.

Наблюдавана е повишена хематологична токсичност степен 3 или 4 по СЗО при пациентки, лекувани с комбинация от Herceptin и паклитаксел, в сравнение с пациентките, лекувани само с паклитаксел (34 % срещу 21 %). Хематологичната токсичност е била повишена и при пациентки, получавали Herceptin и доцетаксел, в сравнение с монотерапия с доцетаксел (32% неутропения степен 3/4 срещу 22 % при прилагане на критериите NCI-CTC). Трябва да се отбележи, че вероятно тези стойности са занижени, тъй като е известно, че доцетаксел прилаган самостоятелно в доза 100 mg/m², води до неутропения при 97 % от пациентките от степен 4, като се имат предвид най-ниските стойности на кръвта. Честотата на



неутропения/неутропеничен сепсис е повишена и при пациентки, лекувани с Нерсертин плюс доцетаксел (23 % срещу 17 % при пациентките, лекувани с монотерапия с доцетаксел).

Прилагайки критериите NCI-CTC, при проучването HERA при 0,4 % от пациентките, лекувани с Нерсертин, е наблюдавано увеличение с 3 или 4 степени от изходната степен, в сравнение с 0,6 % при групата за наблюдение.

Чернодробна и бъбречна токсичност

Чернодробна токсичност степен 3 или 4 по СЗО е наблюдавана при 12 % от пациентките след самостоятелното прилагане на Нерсертин в метастатичен стадий. Тази токсичност е била свързана с прогресирането на болестта в черния дроб при 60 % от тези пациентки. Чернодробна токсичност степен 3 или 4 по СЗО по-рядко е наблюдавана при пациентки, лекувани с Нерсертин и паклитаксел, в сравнение с тези, които са лекувани само с паклитаксел (7 % в сравнение с 15 %). При пациентките, лекувани с Нерсертин, не е наблюдавана бъбречна токсичност степен 3 или 4 по СЗО.

Диария

При 27 % от пациентките, лекувани само с Нерсертин в метастатичен стадий, е наблюдавана диария. Повишена честота на диария, предимно лека до умерена по тежест, е наблюдавана и при пациентки, провеждащи лечение с Нерсертин в комбинация с паклитаксел или доцетаксел, в сравнение с пациентките, лекувани само с паклитаксел или доцетаксел.

При проучването HERA при 7 % от пациентките, лекувани с Нерсертин, е наблюдавана диария.

Инфекции

Повишена честота на инфекции, предимно леки инфекции на горните дихателни пътища с незначително клинично значение или инфекции, свързани с употреба на катетри, са наблюдавани най-вече при пациентки, лекувани с Нерсертин плюс паклитаксел или доцетаксел, в сравнение с пациентките, лекувани само с паклитаксел или доцетаксел.

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране при хора по време на клиничните изпитвания. По време на клиничните изпитвания не са прилагани самостоятелно еднократни дози Нерсертин по-високи от 10 mg/kg. Дози до това ниво са се понасяли добре.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични лекарства, АТС код: L01XC03

Трастузумаб е рекомбинантно хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло срещу рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2). Прекомерната експресия на HER2 се наблюдава при 20 %-30 % от случаите на първичен рак на млечната жлеза. Проучванията показват, че пациентки с прекомерна експресия на HER2 са със скъсен период на преживяемост без симптоми на болестта в сравнение с пациентките без прекомерна експресия на HER2. Екстрацелуларната област на рецептора (ECD, p105) може да се отдели в кръвообращението и да се измери в серумни проби.

Установено е, както при анализи *in vitro*, така и при животни, че трастузумаб потиска пролиферацията на човешки туморни клетки, които прекомерно експресират HER2. Освен това трастузумаб е мощен медиатор на антитяло-зависимата клетъчно медирана цитотоксичност (ADCC). Установено е, че *in vitro* трастузумаб-медираната ADCC преференциално осъществява върху HER2 свръхекспресиращи ракови клетки в сравнение с ракови клетки, които не експресират HER2 прекомерно.



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

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

Препоръчва се следната система за оценка при изследване с ИНС на типа оцветяване:

Оценка на интензитета на оцветяване	Тип оцветяване	Оценка на прекомерната експресия на HER2
0	Не се наблюдава оцветяване или мембранно оцветяване при <10% от туморните клетки.	Отрицателна
1+	Слабо/едва забележимо оцветяване на мембраните се наблюдава при >10% от туморните клетки. Частично е оцветена само мембраната на клетките.	Отрицателна
2+	Наблюдава се слабо до умерено пълно оцветяване на мембраната при >10% от туморните клетки.	Слаба до умерена свръхекспресия
3+	Наблюдава се умерено до силно пълно оцветяване на мембраната при >10% от туморните клетки.	Умерена до силна свръхекспресия

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

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

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

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

Клинични данни

Herceptin е прилаган по време на клинични изпитвания като монотерапия при пациентки с метастазирал рак на млечната жлеза с тумори с прекомерна експресия на HER2 и при които една или повече химиотерапевтични схеми на лечение не са успели да повлияят метастатичното заболяване (само Herceptin).



Herceptin е използван и в комбинация с паклитаксел или доцетаксел за лечение на пациентки, които не са провеждали химиотерапевтично лечение на метастатичното заболяване. Пациентки, които са получили предхождаща, адювантна химиотерапия на базата на антрациклини, са лекувани с паклитаксел (175 mg/m^2 инфузия в продължение на 3 часа) със или без Herceptin. При пилотното проучване с доцетаксел (100 mg/m^2 инфузия в продължение на 1 час) със или без Herceptin 60 % от пациентките са били лекувани преди това с адювантна химиотерапия на базата на антрациклини. Пациентките са били лекувани с Herceptin до прогресирането на болестта.

Ефективността на Herceptin в комбинация с паклитаксел при пациентки, които не са провеждали предхождащо адювантно лечение с антрациклини, не е проучвана. Лечението с Herceptin плюс доцетаксел обаче е било ефективно, независимо дали пациентките са получавали предхождаща адювантна химиотерапия на базата на антрациклини.

Методът за изследване на прекомерната експресия на HER2, използван за определяне пригодността на пациентките за пилотните клинични изпитвания с монотерапия с Herceptin и Herceptin плюс паклитаксел, включва имунохистохимично оцветяване за HER2 на фиксиран материал от тумора на млечната жлеза с използване на миши моноклонални антитела CB11 и 4D5. Тези тъкани са били фиксирани във формалин или фиксатор на Bouin. По време на клинични изпитвания при този метод за изследване, извършван в централна лаборатория, е използвана скала от 0 до 3+. Включвани се пациентки, класифицирани като оцветяване 2+ или 3+, докато тези с оцветяване 0 или 1+ са били изключвани. Повече от 70 % от включените пациентки са имали прекомерна експресия 3+. Данните показват, че благоприятните ефекти са наблюдавани повече при пациентки с по-високи нива на прекомерна експресия на HER2 (3+).

Основният метод на изследване, използван за определяне на HER2 позитивността по време на пилотното клинично изпитване на доцетаксел със или без Herceptin, е бил имунохистохимичен. По-малка част от пациентките са били изследвани с флуоресцентна *in-situ* хибридизация (FISH). При това изпитване 87 % от включените пациентки са имали ИHC3+ заболяване, а 95 % от включените пациентки са имали ИHC3+ заболяване и/или са били FISH-положителни.

Ефективност

Метастазирал рак на млечната жлеза

На таблицата по-долу са обобщени резултатите, отразяващи ефективността при проучвания на монотерапия и комбинирано лечение.



Показател	Монотерапия	Комбинирана терапия			
	Herceptin ¹	Herceptin плюс паклитаксел ²	Паклитаксел ²	Herceptin плюс доцетаксел ³	Доцетаксел ³
	N=172	N=68	N=77	N=92	N = 94
Честота на отговор (95% интервал на доверителност)	18% (13 – 25)	49% (36 – 61)	17% (9 – 27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Средна продължителност на отговора (месеци) (95% интервал на доверителност)	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)
Средно ТТР (месеци) (95% интервал на доверителност)	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)
Средна преживяемост (месеци) (95% интервал на доверителност)	16,4 (12,3 – не)	24,8 (18,6 – 33,7)	17,9 (11,2 – 23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

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

1. Проучване N0649g: ИHC3+ субпопулация пациентки
2. Проучване N0648g: ИHC3+ субпопулация пациентки
3. Проучване M77001: Пълен набор изследвания (намерение за лечение)

Ранен стадий на рак на млечната жлеза

Ранният стадий на рак на млечната жлеза се определя като неметастазирал първичен инвазивен карцином на млечната жлеза. Ранният стадий на рак на млечната жлеза в клиничното изпитване HERA е ограничен до операбилен първичен, инвазивен аденокарцином на млечната жлеза, с положителни аксиларни лимфни възли или отрицателни аксиларни лимфни възли, ако туморът е с диаметър най-малко 1 cm.

При адювантно лечение, е проведено мултицентрово, рандомизирано клинично проучване (HERA) с Herceptin, чиято цел е да сравни триседмичен терпевтичен курс с Herceptin в продължение на една година, в сравнение с наблюдение при пациентки с HER2 положителен рак на млечната жлеза в ранен стадий след хирургия, химиотерапия и лъчетерапия (ако е приложимо). На пациентките, определени за лечение с Herceptin, е била дадена първоначално натоварваща доза от 8 mg/kg, последвана от 6 mg/kg през три седмици в продължение на една година.

Резултатите относно ефективността от проучването HERA са обобщени в следващата таблица:



Показател	Наблюдение N=1693	Herceptin 1 година N = 1693	P-стойности в сравнение с групата за наблюдение	Рисков коэффициент в сравнение с групата за наблюдение
Преживяемост без болест - бр. пациенти със събитие - бр. пациенти без събитие	219 (12,9 %) 1474 (87,1 %)	127 (7,5 %) 1566 (92,5 %)	< 0,0001	0,54
Преживяемост без рецидив - бр. пациенти със събитие - бр. пациенти без събитие	208 (12,3 %) 1485 (87,7 %)	113 (6,7 %) 1580 (93,3 %)	< 0,0001	0,51
Късна преживяемост без болест - бр. пациенти със събитие - бр. пациенти без събитие	184 (10,9 %) 1508 (89,1 %)	99 (5,8 %) 1594 (94,6 %)	< 0,0001	0,50

За първичния критерий, преживяемост без болест, рисковият коефициент показва абсолютна полза по отношение на степента на 2-годишна преживяемост без болест от 7,6 процента (85,8 % в сравнение с 78,2 %) в полза на групата с Herceptin.

Имуногенност

Деветстотин и три пациентки, лекувани с Herceptin, самостоятелно или в комбинация с химиотерапия, са били изследвани за продуциране на антитела. Човешки анти-трастузумаб антитела са били открити при една пациентка, която не е имала алергични прояви.

Места на прогресиране

След лечение на метастазирал рак на млечната жлеза с Herceptin и паклитаксел, при пациентките от пилотните проучвания са наблюдавани следните места на прогресиране на заболяването:

Място*	Паклитаксел (N=92) %		p-стойност
	Herceptin + паклитаксел (N=87) %		
Произволно място	70,1	95,7	
Корем	0	0	-
Кости	17,2	16,3	0,986
Гръден кош	5,7	13,0	0,250
Черен дроб	21,8	45,7	0,004
Бял дроб	16,1	18,5	0,915
Отдалечен ЛВ	3,4	6,5	0,643
Медиастинум	4,6	2,2	0,667
ЦНС	12,6	6,5	0,377
Друго	4,6	9,8	0,410

*Пациентките могат да бъдат с прогресиране на болестта в повече от едно място

Честотата на прогресиране в черния дроб е била значително намалена при пациентки, лекувани с комбинация Herceptin плюс паклитаксел. При повече пациентки, лекувани с Herceptin и паклитаксел, болестта е прогресирала в ЦНС в сравнение с лекуваните само с паклитаксел.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на трастузумаб е проучена при пациентки с метастазирал рак на млечната жлеза и ранен стадий на рак на млечната жлеза. Интравенозните инфузии с кратка продължителност на 10, 50, 100, 250 и 500 mg трастузумаб един път седмично при пациентките са показали дозо-зависима фармакокинетика. Не са били провеждани проучвания на



лекарствените взаимодействия с Herceptin.

Полуживот

Полуживотът е приблизително 28,5 дни (95 % интервал на доверителност, 25,5 – 32,8 дни).
Периодът на отмиване е до 24 седмици (95 % интервал на доверителност, 18 – 24 седмици).

Равновесни концентрации

Равновесна фармакокинетика би трябвало да се достигне за приблизително 20 седмици (95 % интервал на доверителност, 18 – 24 седмици). При оценка на популационната фармакокинетика при клинични изпитвания фаза I, II и III при пациентки с метастазирал рак на млечната жлеза изчислената средна AUC е била 578 mg/L дневно, а изчислените средни максимални и минимални концентрации са били съответно 110 mg/L и 66 mg/l. При пациентки с ранен стадий на рак на млечната жлеза, лекувани с Herceptin с натоварваща доза от 8 mg/kg, последвана от 6 mg/kg през три седмици, минимални равновесни концентрации от 63 ng/ml са достигнати на цикъл 13 (седмица 37). Концентрациите са били сравними с тези, съобщени преди това при пациентки с метастазирал рак на млечната жлеза.

Клирънс

С повишаване на дозата клирънсът намалява. По време на клиничните изпитвания, където е приложена натоварваща доза от 4 mg/kg трастузумаб и последваща седмична доза от 2 mg/kg, средният клирънс е бил 0,225 l дневно.

Оценени са ефектите на характеристиките на пациентките (като възраст или серумен креатинин) върху отделянето на трастузумаб. Данните показват, че отделянето на трастузумаб не е променено при нито една от тези групи пациентки (вж. 4.2.), обаче клиничните изпитвания не са били специфично насочени към проучване на влиянието на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката.

Обем на разпределение

При всички клинични изпитвания обемът на разпределение е близък до серумния обем от 2,95 l.

Циркулиращ отделен антиген

При някои пациентки с рак на млечната жлеза с прекомерна експресия на HER2 се установяват доловими концентрации от циркулиращия екстрацелуларна област на HER2 рецептора (отделен антиген). Определянето на отделения антиген в изходни серумни проби показва, че 64 % (286/447) от пациентките са имали доловими нива на отделен антиген, който достига до 1880 ng/ml (средно = 11 ng/ml). Пациентки с по-високи изходни стойности на отделения антиген по-често са имали по-ниски серумни минимални концентрации на трастузумаб. При седмично дозиране обаче повечето от пациентките с повишени нива на отделен антиген достигат таргетни серумни концентрации на трастузумаб към седмица 6, без да се наблюдава значима връзка между изходната стойност на отделения антиген и клиничния отговор.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин хидрохлорид
L-хистидин
 α, α -трехалоза дихидрат
полисорбат 20

6.2 Несъвместимости

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

Нерсертин не трябва да се смесва или разрежда с други продукти, освен указаните в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

4 години

След разтваряне в стерилна вода за инжекции, полученият разтвор е физически и химически стабилен в продължение на 48 часа при 2°C - 8°C. Останалият приготвен разтвор трябва да се изхвърли.

Разтворите на Нерсертин за инфузии са физически и химически стабилни в сакове от поливинилхлорид или полиетилен, съдържащи 0,9 % натриев хлорид в продължение на 24 часа при температура не по-висока от 30°C.

От микробиологична гледна точка, приготвеният разтвор и Нерсертин инфузионен разтвор трябва да се използват незабавно. Продуктът не е пригоден за съхраняване след приготвяне и разреждане, освен ако това не е направено при контролирани и валидирани асептични условия. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

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

Да не се замразява приготвеният разтвор.

6.5 Данни за опаковката

Флакон Нерсертин:

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

Всяка опаковка съдържа един флакон.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него

Подготовка за приложение

Трябва да се използва подходяща асептична техника. Всеки флакон Нерсертин се разтваря в 7,2 ml вода за инжекции (не е приложена). Използването на други разтворители следва да се избягва.

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

По време на приготвянето, трябва да се бори внимателно с Нерсертин. Прекомерното образуване на пяна по време на разтваряне или разклащането на разтворения Нерсертин може да



предизвика проблеми, свързани с количеството Нерсертин, което може да бъде изтеглено от флакона.

Инструкции за разтваряне:

- 1) Като използвате стерилна спринцовка, бавно инжектирайте 7,2 ml стерилна вода за инжекции във флакона, съдържащ лиофилизиран Нерсертин, насочвайки струята в лиофилизата.
- 2) Леко завъртете флакона, за да подпомогнете разтварянето. **НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ!**

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

Определете количеството необходим разтвор:

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

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

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

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

Подходящото количество разтвор трябва да се изтегли от флакона и да се прибави към инфузионния сак, съдържащ 250 ml 0,9 % разтвор на натриев хлорид. Да не се използва с глюкоза-съдържащи разтвори (вж. 6.2). Сакът трябва леко да се обърне, за да се размеси разтворът, като се избягва образуването на пяна. Преди прилагане парентералните разтвори трябва да се прегледат визуално за наличие на твърди частици и промяна на цвета. След като се приготви, инфузията трябва да се приложи незабавно. Ако е разрежена асептично, може да бъде съхранявана 24 часа (да не се съхранява над 30°C).

Не са наблюдавани несъвместимости между Нерсертин и саковете от поливинилхлорид или полиетилен.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул. "Бяло поле" № 16, София 1618, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-2921/16.01.2001 г.

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

12.12.2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2006 г.

