

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

KANJINTI 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
KANJINTI 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

KANJINTI 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje trastuzumabum 150 mg, humanizované IgG1 monoklonální protilátky, která je produkována buněčnou suspenzí kulturou savčích buněk (z ovarií čínského křečička) a purifikována pomocí afinitní a iontové výměnné chromatografie, včetně specifického procesu inaktivace a odstranění virů.

KANJINTI 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje trastuzumabum 420 mg, humanizované IgG1 monoklonální protilátky, která je produkována buněčnou suspenzí kulturou savčích buněk (z ovarií čínského křečička) a purifikována pomocí afinitní a iontové výměnné chromatografie, včetně specifického procesu inaktivace a odstranění virů.

Rekonstituovaný roztok přípravku KANJINTI obsahuje trastuzumabum 21 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až světle žlutý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prsu

Metastazující karcinom prsu

Přípravek KANJINTI je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu:

- v monoterapii k léčbě pacientů, kteří byli pro své metastazující nádorové onemocnění již léčeni nejméně 2 chemoterapeutickými režimy. Předchozí chemoterapie přitom musí zahrnovat antracyklin a taxan, s výjimkou pacientů, pro které jsou tyto látky nevhodné. K léčbě pacientů s pozitivním testem na hormonální receptory, u kterých nebyla předchozí hormonální léčba úspěšná, s výjimkou pacientů, pro které je hormonální léčba nevhodná.

- v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastazujícího nádorového onemocnění a pro něž léčba antracyklinem není vhodná.
- v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastazujícího nádorového onemocnění.
- v kombinaci s inhibítorem aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastazujícím karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem.

Časný karcinom prsu

Přípravek KANJINTI je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu:

- po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní) (viz bod 5.1).
- po adjuvantní chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem.
- v kombinaci s adjuvantní chemoterapií obsahující docetaxel a karboplatinu.
- v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií s následným podáním přípravku KANJINTI v adjuvantní léčbě při lokálně pokročilém onemocnění (včetně inflamatorního) nebo nádoru > 2 cm v průměru (viz body 4.4 a 5.1).

Přípravek KANJINTI má být podáván pouze pacientům s metastazujícím nebo časným karcinomem prsu, jejichž nádory mají buď zvýšenou expresi HER2 nebo jejichž nádory vykazují amplifikaci genu HER2 pokud byla stanovena přesnou a ověřenou metodou (viz body 4.4 a 5.1).

Metastazující adenokarcinom žaludku

Přípravek KANJINTI v kombinaci s kapecitabinem nebo fluoruracilem a cisplatinou je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastroesofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění.

Přípravek KANJINTI má být podáván pouze pacientům s metastazujícím adenokarcinomem žaludku, jejichž nádory mají zvýšenou expresi HER2 definovanou jako IHC 2+ a potvrzenou pozitivním výsledkem SISH nebo FISH nebo IHC 3+ výsledkem. Je třeba použít přesné a ověřené analyzační metody (viz body 4.4 a bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Před zahájením léčby je nezbytné provést testování HER2 (viz body 4.4 a 5.1). Léčba přípravkem KANJINTI má být zahájena pouze lékařem, který má dostatečné zkušenosti s podáváním cytotoxické chemoterapie (viz bod 4.4), přípravek má podávat pouze zdravotnický pracovník.

Přípravek KANJINTI pro intravenózní podání není určený k subkutánnímu podání a má být podán pouze intravenózní infuzí.

Aby nedošlo k záměně, je důležité zkontrolovat štítek injekční lahvičky a ujistit se, že připravovaný a podávaný léčivý přípravek je přípravek KANJINTI (trastuzumab) a nikoliv trastuzumab emtansin.

Dávkování

Metastazující karcinom prsu

Třítýdenní režim

Doporučená úvodní nasycovací dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání počáteční nasycovací dávky.

Týdenní režim

Doporučená úvodní nasycovací dávka přípravku KANJINTI je 4 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka přípravku KANJINTI je 2 mg/kg tělesné hmotnosti 1x za týden, zahajuje se jeden týden po podání počáteční nasycovací dávky.

Podávání v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem

V pivotních studiích (H0648g, M77001) byl paklitaxel nebo docetaxel podáván jeden den po první dávce trastuzumabu (informace o dávkování - viz Souhrn údajů o přípravku (SmPC) pro paklitaxel nebo docetaxel) a okamžitě po každé udržovací dávce trastuzumabu, pokud byla předchozí dávka trastuzumabu dobře tolerována.

Podávání v kombinaci s inhibítorem aromatázy

V pivotní studii (BO16216) byly trastuzumab a anastrozol podávány od prvního dne. Nebyla stanovena žádná omezení týkající se relativní doby podání trastuzumabu a anastrozolu (dávkování viz SmPC pro anastrozol nebo další inhibitory aromatázy).

Časný karcinom prsu

Třítýdenní a týdenní režim

V třítýdenním režimu je doporučena úvodní nasycovací dávka přípravku KANJINTI 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka přípravku KANJINTI je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání počáteční nasycovací dávky.

V týdenním režimu (úvodní nasycovací dávka 4 mg/kg následovaná dávkou 2 mg/kg každý týden) souběžně s paklitaxelem po chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem.

Dávkování kombinovaných režimů chemoterapie viz bod 5.1.

Metastazující adenokarcinom žaludku

Třítýdenní režim

Doporučená úvodní nasycovací dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání počáteční nasycovací dávky.

Karcinom prsu a adenokarcinom žaludku

Trvání léčby

Pacienti s metastazujícím karcinomem prsu nebo s metastazujícím adenokarcinomem žaludku mají být léčeni přípravkem KANJINTI do progresse onemocnění. Pacienti s časným karcinomem prsu mají být léčeni přípravkem KANJINTI po dobu 1 roku nebo do rekurence onemocnění, pokud k rekurenci dojde dříve; u časného karcinomu prsu není doporučeno prodloužení léčby po dobu delší než 1 rok (viz bod 5.1).

Snížení dávky

V průběhu klinických studií nebylo prováděno žádné snižování dávky trastuzumabu. Léčba může pokračovat v průběhu období reverzibilní, chemoterapií navozené myelosuprese, avšak v takovém případě je nutné pacienty pečlivě sledovat, zda se u nich nerozvíjejí komplikace neutropenie.

Informace týkající se snižování dávek nebo dočasného přerušování podávání paklitaxelu, docetaxelu nebo inhibitoru aromatazy jsou uvedeny v SmPC příslušného přípravku.

Pokud procento ejekční frakce levé komory (LVEF) poklesne o ≥ 10 procentních bodů od vstupního vyšetření A pod hodnotu 50 %, léčba má být pozastavena a vyšetření LVEF opakováno v průběhu přibližně 3 týdnů. Pokud nedojde ke zlepšení LVEF nebo pokud hodnoty dále klesají nebo se objeví příznaky městnavého srdečního selhání, má být důrazně zvažováno ukončení léčby přípravkem KANJINTI, pokud u jednotlivého pacienta prospěch nepřevyšuje rizika. Všichni takoví pacienti mají být odesláni ke kardiologovi a dále sledováni.

Vynechání dávky

Jestliže pacient vynechal dávku přípravku KANJINTI a od vynechané dávky ještě uplyne jeden týden nebo méně než jeden týden, má být co nejdříve podána obvyklá udržovací dávka (2 mg/kg v týdenním režimu, 6 mg/kg v třítýdenním režimu). Nevyčkávejte do dalšího plánovaného cyklu. Následné udržovací dávky mají být podávány v odstupu 7 dní v týdenním režimu nebo 21 dní v třítýdenním režimu.

Pokud pacient vynechal dávku přípravku KANJINTI a od vynechané dávky uplyne více než jeden týden, má být podána co nejdříve znovu nasycovací dávka přípravku KANJINTI (4 mg/kg v týdenním režimu, 8 mg/kg v třítýdenním režimu) přibližně po dobu 90 minut. Následující udržovací dávky přípravku KANJINTI (2 mg/kg v týdenním režimu, 6 mg/kg v třítýdenním režimu) mají být podávány v odstupu 7 dní v týdenním režimu nebo 21 dní v třítýdenním režimu.

Zvláštní populace

Studie zaměřené speciálně na posouzení farmakokinetiky u starších pacientů nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyly prováděny. Farmakokinetické analýzy provedené u skupin pacientů podle věku a renálního postižení neprokázaly vliv těchto faktorů na distribuci a vylučování trastuzumabu.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití trastuzumabu u pediatrické populace.

Způsob podání

KANJINTI je určen pouze k intravenóznímu podání. Nasycovací dávka přípravku KANJINTI se má podávat formou intravenózní infuze trvající 90 minut. Podání jako intravenózní injekce nebo bolus je zakázáno. Intravenózní infuze přípravku KANJINTI má být podávána zdravotníky, kteří mají prostředky k řešení anafylaxe a má být dostupné záchranné vybavení. Pacienti musí být sledováni alespoň šest hodin po zahájení první infuze a dvě hodiny po zahájení následných infuzí s ohledem na možnost vzniku horečky, třesavky nebo dalších příznaků spojených s podáváním infuze (viz body 4.4 a bod 4.8). Přerušování nebo zpomalení infuze může napomoci při zvládnutí takových příznaků. Po ústupu příznaků může být infuze znovu zahájena.

Pokud je úvodní nasycovací dávka dobře tolerována, následující dávky mohou být podávány infuzí trvající 30 minut.

Návod k rekonstituci přípravku KANJINTI pro intravenózní podání před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na trastuzumab, myší proteiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká klidová dušnost v důsledku komplikací pokročilého maligního onemocnění nebo dušnost vyžadující léčbu kyslíkem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zpětná zjistitelnost

Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků mají být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány.

Stanovení HER2 musí být provedeno ve specializované laboratoři při zajištění dostatečné validace testovacích postupů (viz bod 5.1).

V současné době nejsou k dispozici žádná data z klinických studií o opětovné léčbě, pokud byl pacientům trastuzumab podáván již v rámci adjuvantní léčby.

Kardiální dysfunkce

Obecné faktory

Pacienti léčení přípravkem KANJINTI mají vyšší riziko vzniku městnavého srdečního selhání (CHF) (II. – IV. stupně dle klasifikace New York Heart Association [NYHA]) nebo asymptomatické kardiální dysfunkce. Tyto příhody byly pozorovány u pacientů, kteří dostávali trastuzumab samotný nebo v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem, především v návaznosti na chemoterapii antracykliny (doxorubicin nebo epirubicin). Může se jednat o srdeční selhání středního až těžkého stupně, které v některých případech vedlo až k úmrtí pacienta (viz bod 4.8). Zvýšená opatrnost je nutná též u pacientů se zvýšeným kardiálním rizikem, např. hypertenze, dokumentované onemocnění věnčitých tepen, městnavé srdeční selhání, ejekční frakce levé komory (LVEF) < 55 %, vyšší věk.

U pacientů, u kterých je léčba přípravkem KANJINTI plánována, především u těch, kteří již byli léčení antracykliny a cyklofosfamidem (AC), má být provedeno základní kardiologické vyšetření zahrnující anamnézu a fyzikální vyšetření, elektrokardiogram (EKG), echokardiogram a/nebo MUGA záznam (multigated acquisition) nebo magnetickou rezonanci. Monitorování může napomoci identifikovat pacienty, u kterých dojde ke vzniku kardiální dysfunkce. Kardiologické vyšetření stejně jako před zahájením léčby má být opakováno každé 3 měsíce v průběhu léčby a každých 6 měsíců po ukončení léčby po dobu 24 měsíců od posledního podání přípravku KANJINTI. Před zahájením léčby přípravkem KANJINTI je třeba pečlivě zhodnotit poměr rizika ku prospěchu léčby.

Podle analýzy všech dostupných dat populační farmakokinetiky může trastuzumab přetrvávat v oběhu až 7 měsíců po ukončení léčby přípravkem KANJINTI (viz bod 5.2). U pacientů, kteří dostávají antracykliny po ukončení léčby přípravkem KANJINTI, může být zvýšené riziko kardiální dysfunkce. Je-li to možné, má se lékař vyvarovat podání režimu s antracyklinem až po dobu 7 měsíců po ukončení léčby přípravkem KANJINTI. Pokud jsou antracykliny podány, mají být pečlivě sledovány kardiální funkce pacienta.

U pacientů, u kterých jsou po vstupním screeningovém vyšetření zjištěny kardiovaskulární problémy, má být zváženo podrobné kardiologické vyšetření. U všech pacientů mají být během léčby monitorovány kardiální funkce (např. každých 12 týdnů). Monitorování může napomoci identifikovat pacienty, u kterých dojde ke vzniku kardiální dysfunkce. Pacienti, u kterých dojde ke vzniku asymptomatické kardiální dysfunkce, mohou mít užitek z častějšího monitorování (např. každých 6 – 8 týdnů). Pokud má pacient trvalý pokles funkce levé komory, avšak je stále bez příznaků, má lékař zvážit ukončení léčby, pokud není pozorován léčebný prospěch přípravku KANJINTI.

Bezpečnost pokračujícího nebo obnoveného podávání trastuzumabu u pacientů se vzniklou kardiální dysfunkcí nebyla prospektivně hodnocena. Pokud procento ejekční frakce levé komory (LVEF) poklesne o ≥ 10 procentních bodů od vstupního vyšetření A pod hodnotu 50 %, léčba má být pozastavena a vyšetření LVEF opakováno v průběhu přibližně 3 týdnů. Pokud nedojde ke zlepšení LVEF, pokud hodnoty dále klesají nebo dojde ke vzniku městnavého srdečního selhání, má být důrazně zvážováno ukončení léčby přípravkem KANJINTI, pokud u jednotlivého pacienta prospěch nepřevyšuje rizika. Všichni takoví pacienti mají být odesláni ke kardiologovi a dále sledováni.

Pokud během léčby přípravkem KANJINTI dojde k symptomatickému kardiálnímu selhání, má být léčeno standardní léčbou městnavého srdečního selhání. U většiny pacientů v pivotních klinických studiích, u kterých došlo k městnavému srdečnímu selhání nebo asymptomatické kardiální dysfunkci, došlo ke zlepšení při standardní léčbě městnavého srdečního selhání inhibítorem angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátorem receptoru angiotensinu (ARB) a beta-blokátorem. Většina pacientů s kardiálními příznaky a známkami klinického prospěchu při léčbě trastuzumabem pokračovala v léčbě bez dalších klinických kardiálních příhod.

Metastazující karcinom prsu

Při léčbě metastazujícího karcinomu prsu nemají být současně podávány přípravek KANJINTI a antracykliny.

Pacienti s metastazujícím karcinomem prsu, kteří byli dříve léčeni antracykliny, mají při léčbě přípravkem KANJINTI rovněž riziko kardiální dysfunkce, toto riziko je však nižší než při současném podávání přípravku KANJINTI a antracyklinů.

Časný karcinom prsu

U pacientů s časným karcinomem prsu má být kardiologické vyšetření, jako před zahájením léčby, opakováno během léčby každé 3 měsíce a po jejím ukončení každých 6 měsíců po dobu 24 měsíců od posledního podání přípravku KANJINTI. U pacientů léčených režimem chemoterapie s antracykliny je doporučeno další monitorování, a to ročně až po dobu 5 let od posledního podání přípravku KANJINTI nebo déle, pokud je pozorován trvalý pokles ejekční frakce levé komory.

Pacienti s anamnézou infarktu myokardu, s anginou pectoris vyžadující léčbu, dřívějším nebo stávajícím městnavým srdečním selháním (stupně II-IV dle klasifikace NYHA), LVEF < 55 %, jinou kardiomyopatií, srdeční arytmií vyžadující léčbu, klinicky významným onemocněním srdečních chlopní, špatně kontrolovanou hypertenzí (při hypertenzi kontrolované standardní léčbou je léčba možná) nebo s perikardiálním výpotkem ovlivňujícím hemodynamiku, byli vyloučeni z pivotních studií s trastuzumabem v adjuvantním nebo neoadjuvantním podání pacientům s časným karcinomem prsu, a proto nemůže být léčba u takových pacientů doporučena.

Adjuvantní léčba

Při adjuvantní léčbě nemají být současně podávány přípravek KANJINTI a antracykliny.

U pacientů s časným karcinomem prsu byla pozorována vyšší incidence symptomatických a asymptomatických kardiálních příhod, pokud byl trastuzumab podáván po chemoterapeutickém režimu s antracyklinem ve srovnání s režimem bez antracyklinu s docetaxelem a karboplatinou, a byla výraznější, pokud byl trastuzumab podáván souběžně s taxany než při sekvenčním podání po taxanech. Většina symptomatických kardiálních příhod se projevila během prvních 18 měsíců, a to bez ohledu na použitý režim. V jedné ze tří provedených pivotních studií, v níž byla k dispozici data při mediánu doby sledování 5,5 roku (BCIRG 006), byl pozorován kontinuální vzestup kumulativní četnosti symptomatických kardiálních příhod nebo poklesu ejekční frakce levé komory až na 2,37 % u pacientů, kterým byl trastuzumab podáván souběžně s taxany po předchozí léčbě antracykliny, ve srovnání s přibližně 1 % ve dvou srovnávacích ramenech (antracyklin + cyklofosamid následované taxanem a taxan, karboplatina a trastuzumab).

Rizikové faktory kardiálních příhod identifikované ve čtyřech velkých adjuvantních studiích zahrnovaly vyšší věk (> 50 let), nízkou vstupní hodnotu LVEF (< 55 %), před zahájením nebo po zahájení léčby paklitaxelem, klesající hodnotu LVEF o 10-15 bodů, a předchozí nebo současné podávání antihypertenziv. U pacientů léčených trastuzumabem po dokončení adjuvantní chemoterapie bylo riziko kardiální dysfunkce spojeno s vyšší kumulativní dávkou antracyklinů podaných před zahájením léčby trastuzumabem a s indexem tělesné hmotnosti (BMI) > 25 kg/m².

Neoadjuvantní a adjuvantní léčba

U pacientů s časným karcinomem prsu vhodným pro neoadjuvantní a adjuvantní léčbu má být přípravek KANJINTI podáván souběžně s antracykliny jen u pacientů bez předchozí léčby chemoterapií a jen s režimy s nízkou dávkou antracyklinu, např. maximální kumulativní dávky doxorubicinu 180 mg/m² nebo epirubicinu 360 mg/m².

Pokud byli pacienti léčeni současně úplným režimem s nízkou dávkou antracyklinu a přípravkem KANJINTI v neoadjuvantním podání, nemá být po operaci již podávána žádná další cytotoxická chemoterapie. V ostatních situacích je rozhodnutí o nutnosti další cytotoxické chemoterapie založeno na individuálních faktorech.

Zkušenost s podáváním trastuzumabu souběžně s režimy s nízkou dávkou antracyklinů je v současné době omezena na dvě studie (MO16432 a BO22227).

V pivotalní klinické studii MO16432 byl trastuzumab podáván souběžně s neoadjuvantní chemoterapií, která sestávala ze tří cyklů doxorubicinu (kumulativní dávka 180 mg/m²).

Incidence symptomatické kardiální dysfunkce v rameni s trastuzumabem byla 1,7 %.

V pivotalní studii BO22227 byl trastuzumab podán souběžně s neoadjuvantní chemoterapií, která sestávala ze čtyř cyklů epirubicinu (kumulativní dávka 300 mg/m²); při mediánu doby sledování delším než 70 měsíců byla v rameni s trastuzumabem podávaným intravenózně incidence srdečního selhání/městnavého srdečního selhání 0,3 %.

U pacientů ve věku nad 65 let jsou klinické zkušenosti omezené.

Reakce spojené s infuzí a hypersenzitivní reakce

Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, spojené s infuzí trastuzumabu, které zahrnovaly dušnost, hypotenzi, sípavé dýchání, hypertenzi, bronchospasmus, supraventrikulární tachyarytmie, sníženou saturaci kyslíkem, anafylaxi, dechovou tíseň, kopřivku a angioedém (viz bod 4.8). Ke snížení rizika vzniku těchto příhod může být použita premedikace. Většina těchto příhod se projevuje během 2,5 hodiny od zahájení první infuze. Objeví-li se reakce spojené s infuzí, je třeba infuzi přerušit nebo zpomalit a monitorovat pacienta, dokud příznaky neodezní (viz bod 4.2). Tyto příznaky mohou být léčeny analgetiky/antipyretiky jako jsou meperidin nebo paracetamol nebo antihistaminiky, např. difenhydraminem. U většiny pacientů došlo k vymizení těchto příznaků, a proto tito pacienti následně obdrželi další infuze trastuzumabu. Závažné reakce byly úspěšně potlačeny podpůrnou léčbou zahrnující kyslík, beta-agonisty a kortikosteroidy. Ve vzácných případech byly tyto reakce spojeny s klinickým průběhem končícím úmrtím pacienta. U pacientů trpících klidovou dušností v důsledku komplikací pokročilého nádorového onemocnění a doprovodných onemocnění může být zvýšené riziko úmrtí v souvislosti s reakcemi spojenými s infuzí. Z tohoto důvodu nesmějí být tito pacienti přípravkem KANJINTI léčeni (viz bod 4.3).

Byly hlášeny rovněž případy iniciálního zlepšení následovaného klinickou deteriorací a opožděné reakce s rychlou klinickou deteriorací. Případy úmrtí byly pozorovány během několika hodin až jednoho týdne po infuzi. Jen velmi vzácně došlo u pacientů k projevům příznaků reakce na infuzi a plicních příznaků po více než šesti hodinách od zahájení infuze trastuzumabem. Pacienti mají být upozorněni na možnost takových pozdních reakcí a instruováni, aby při vzniku příznaků kontaktovali svého lékaře.

Plicní příhody

V období po uvedení trastuzumabu na trh byly hlášeny závažné plicní příhody (viz bod 4.8). Tyto příhody měly občas za následek úmrtí pacienta. Dále byly zaznamenány případy výskytu intersticiální plicní nemoci, včetně plicních infiltrátů, akutního syndromu dechové tísně, pneumonie, pneumonitidy, pleurálního výpotku, respirační tísně, akutního plicního edému a dechové nedostatečnosti. K

rizikovým faktorům souvisejícím s intersticiální plicní nemocí patří předchozí nebo souběžná léčba s jinou protinádorovou terapií, o které je známo, že je spojena s výskytem intersticiální plicní nemoci, jako jsou taxany, gemcitabin, vinorelbin a radioterapie. Tyto příhody mohou být součástí reakcí spojených s podáním infuze nebo k jejich výskytu může dojít později po podání přípravku. Zvýšené riziko plicních příhod bylo popsáno u pacientů s klidovou dušností, která vznikla jako následek pokročilé malignity a doprovázejících onemocnění. Z tohoto důvodu nesmějí být tito pacienti přípravkem KANJINTI léčeni (viz bod 4.3). Je nutno věnovat pozornost výskytu pneumonitidy, zejména u pacientů souběžně léčených taxany.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. V klinických studiích nebyly pozorovány klinicky významné interakce mezi trastuzumabem a souběžně podávanými léky.

Vliv trastuzumabu na farmakokinetiku jiných cytostatik

Farmakokinetické údaje ze studií BO15935 a M77004 u žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu naznačily, že expozice paklitaxelu a doxorubicinu (a jejich hlavních metabolitů 6- α hydroxyl-paklitaxelu a doxorubicinolu) nebyly ovlivněny přítomností trastuzumabu (8 mg/kg nebo 4 mg/kg intravenózně v úvodní dávce, následně 6 mg/kg každé 3 týdny nebo 2 mg/kg týdně intravenózně).

Trastuzumab nicméně může zvyšovat celkovou expozici jednoho z metabolitů doxorubicinu (7-deoxy-13-dihydro-doxorubicinon). Biologická aktivita 7-deoxy-13-dihydro-doxorubicinonu a klinický význam tohoto zvýšení byly nejasné.

Údaje z jednoramenné studie JP16003 s trastuzumabem (úvodní dávka 4 mg/kg intravenózně a dále 2 mg/kg týdně intravenózně) a docetaxelem (60 mg/m² intravenózně) u japonských žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu naznačily, že souběžné podávání trastuzumabu nemělo žádný vliv na farmakokinetiku docetaxelu při jednorázovém podání. Podstudie JP19959 studie BO18255 (ToGA) byla provedena u japonských mužů a žen s pokročilým adenokarcinomem žaludku za účelem zhodnocení farmakokinetiky kapecitabinu a cisplatinu při použití s trastuzumabem nebo bez trastuzumabu. Výsledky této podstudie naznačily, že expozice biologicky aktivních metabolitů kapecitabinu (např. fluoruracil) nebyla ovlivněna souběžně podávanou cisplatinou nebo souběžně podávanou cisplatinou plus trastuzumab. Kapecitabin samotný však při kombinaci s trastuzumabem vykazoval vyšší koncentrace a delší poločas. Údaje rovněž naznačily, že farmakokinetika cisplatinu nebyla ovlivněna souběžně podávaným kapecitabinem nebo souběžně podávaným kapecitabinem plus trastuzumab.

Farmakokinetické údaje ze studie H4613g/GO01305 u pacientů s metastazujícím nebo lokálně pokročilým neoperovatelným HER2-pozitivním karcinomem naznačily, že trastuzumab neměl žádný vliv na farmakokinetiku karboplatiny.

Vliv cytostatik na farmakokinetiku trastuzumabu

Porovnáním simulovaných koncentrací trastuzumabu v séru při léčbě samotným trastuzumabem (úvodní dávka 4 mg/kg a dále 2 mg/kg týdně intravenózně) a pozorovaných koncentrací v séru japonských žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu (studie JP16003) nebyly nalezeny důkazy o farmakokinetickém vlivu souběžného podání docetaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu.

Porovnání farmakokinetických výsledků ze dvou studií fáze II (BO15935 a M77004) a jedné studie fáze III (H0648g), ve kterých byly pacientky léčeny souběžně trastuzumabem a paklitaxelem, a ze dvou studií fáze II, v nichž byl trastuzumab podáván samostatně (WO16229 a MO16982) provedených u žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu, ukazuje, že individuální a průměrné koncentrace trastuzumabu v rovnovážném stavu se lišily v rámci jednotlivých studií a mezi studiemi, avšak nebyl pozorován jasný vliv souběžně podávaného paklitaxelu na farmakokinetiku

trastuzumabu. Porovnání farmakokinetických údajů trastuzumabu ze studie M77004, ve které byly ženy s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu léčeny souběžně trastuzumabem, paklitaxelem a doxorubicinem, s farmakokinetickými údaji trastuzumabu ze studií, ve kterých byl trastuzumab podáván samostatně (H0649g) nebo v kombinaci s antracyklinem plus cyklofosfamidem nebo paklitaxelem (studie H0648g), naznačily, že doxorubicin a paklitaxel nemají žádný vliv na farmakokinetiku trastuzumabu.

Farmakokinetické údaje ze studie H4613g/GO01305 naznačily, že karboplatina neměla žádný vliv na farmakokinetiku trastuzumabu.

Nezdá se, že by souběžné podávání anastrozolu ovlivňovalo farmakokinetiku trastuzumabu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby během léčby přípravkem KANJINTI a 7 měsíců po jejím ukončení používaly účinnou antikoncepci (viz bod 5.2).

Těhotenství

Reprodukční studie byly prováděny u samic makaka jávského, kterým byly podávány dávky až 25x vyšší než týdenní udržovací dávka trastuzumabu pro intravenózní podání 2 mg/kg u lidí, a tyto studie neprokázaly žádné ovlivnění fertility nebo poškození plodu. Byl pozorován placentární přestup trastuzumabu v průběhu časného (20.-50. den gestace) a pozdního (120.-150. den gestace) období fetálního vývoje. Není známo, zda může trastuzumab ovlivnit reprodukční kapacitu. Vzhledem k tomu, že z reprodukčních studií na zvířatech nelze přesně předvídat odpověď u lidí, má být přípravek KANJINTI podáván v době těhotenství pouze pokud potenciální prospěšnost léčby pro matku převáží potenciální riziko pro plod.

Po uvedení přípravku na trh byly u těhotných žen používajících trastuzumab zaznamenány případy výskytu poruchy fetálního růstu a/nebo funkcí ledvin ve spojení s oligohydramniem, v některých případech provázené s životem neslučitelnou hypoplasíí plic plodu. Ženy, které otěhotní, mají být informovány o možném poškození plodu. Pokud je přípravkem KANJINTI léčena těhotná žena nebo pokud pacientka otěhotní v průběhu léčby přípravkem KANJINTI nebo v následujících 7 měsících po poslední dávce přípravku KANJINTI, má být pečlivě sledována multidisciplinárním týmem.

Kojení

Studie prováděné u kojících samic makaka jávského, kterým byly podávány dávky až 25x vyšší než týdenní udržovací dávka trastuzumabu pro intravenózní podání 2 mg/kg u lidí, prokázaly, že trastuzumab je vylučován do mléka. Přítomnost trastuzumabu v séru opičích mláďat nebyla spojena s žádnými nežádoucími účinky na jejich růst nebo vývoj od narození do 1 měsíce věku. Není známo, zda se trastuzumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že lidský IgG1 je vylučován do mateřského mléka a potenciál pro poškození kojence není znám, ženy v průběhu léčby přípravkem KANJINTI a ještě 7 měsíců po poslední dávce nemají kojit.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Trastuzumab má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8). Pacientům s příznaky spojenými s podáváním infuzí (viz bod 4.4) má být doporučeno, aby neřídili motorová vozidla a neobsluhovali stroje, dokud příznaky nevyjmí.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

K nejzávažnějším a/nebo nejčastějším dosud hlášeným nežádoucím účinkům při podání trastuzumabu patří kardiální dysfunkce, reakce související s infuzí, hematologická toxicita (zejména neutropenie), infekce a plicní nežádoucí účinky.

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

V tomto bodě byly použity následující kategorie frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny jsou nežádoucí účinky seřazeny dle klesající závažnosti.

V níže uvedené tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly hlášeny při použití trastuzumabu pro intravenózní podání samotného nebo v kombinaci s chemoterapií v pivotních klinických studiích a v rámci postmarketingového sledování.

Všechny uvedené termíny jsou zařazeny dle nejvyššího výskytu v pivotních klinických studiích. Termíny hlášené po uvedení přípravku na trh jsou také zahrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky hlášené při léčbě intravenózním trastuzumabem v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií v pivotních klinických studiích (n = 8386) a v rámci postmarketingového sledování

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce	Velmi časté
	Nazofaryngitida	Velmi časté
	Sepse při neutropenii	Časté
	Cystitida	Časté
	Herpes zoster	Časté
	Chřipka	Časté
	Sinusitida	Časté
	Kožní infekce	Časté
	Rýma	Časté
	Infekce horních dýchacích cest	Časté
	Infekce močových cest	Časté
	Erysipel	Časté
	Flegmona (celulitida)	Časté
	Faryngitida	Časté
	Sepse	Méně časté
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Progrese maligní neoplazie	Není známo
	Progrese neoplazie	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie	Velmi časté
	Anémie	Velmi časté
	Neutropenie	Velmi časté
	Pokles počtu leukocytů/leukopenie	Velmi časté
	Trombocytopenie	Velmi časté
	Hypoprotrombinémie	Není známo
	Imunitní trombocytopenie	Není známo

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Časté
	+Anafylaktická reakce	Není známo
	+Anafylaktický šok	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení/úbytek tělesné hmotnosti	Velmi časté
	Anorexie	Velmi časté
	Syndrom nádorového rozpadu	Není známo
	Hyperkalémie	Není známo
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Velmi časté
	Úzkost	Časté
	Deprese	Časté
	Abnormální myšlení	Časté
Poruchy nervového systému	¹ Třes	Velmi časté
	Závratě	Velmi časté
	Bolest hlavy	Velmi časté
	Parestézie	Velmi časté
	Poruchy vnímání chuti	Velmi časté
	Periferní neuropatie	Časté
	Hypertonie	Časté
	Spavost	Časté
	Ataxie	Časté
	Paréza	Vzácné
	Otok mozku	Není známo
Poruchy oka	Konjunktivitida	Velmi časté
	Zvýšené slzení	Velmi časté
	Suchost oka	Časté
	Otok papily	Není známo
	Krvácení do sítnice	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Hluchota	Méně časté
Srdeční poruchy	¹ Pokles krevního tlaku	Velmi časté
	¹ Vzestup krevního tlaku	Velmi časté
	¹ Nepravidelný srdeční rytmus	Velmi časté
	¹ Palpitace	Velmi časté
	¹ Srdeční míhaní	Velmi časté
	Pokles ejekční frakce*	Velmi časté
	+Srdeční selhání (městnavé)	Časté
	⁺¹ Supraventrikulární tachyarytmie	Časté
	Kardiomyopatie	Časté
	Výpotek v osrdečnicku	Méně časté
	Kardiogenní šok	Není známo
	Zánět osrdečnicku	Není známo
	Bradykardie	Není známo
	Galop (cválavý rytmus)	Není známo
Cévní poruchy	Návaly horka	Velmi časté
	⁺¹ Hypotenze	Časté
	Vazodilatace	Časté

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	+ ¹ Sípání	Velmi časté
	+Dušnost	Velmi časté
	Kašel	Velmi časté
	Epistaxe	Velmi časté
	Rinorea	Velmi časté
	+Pneumonie	Časté
	Astma	Časté
	Poruchy plic	Časté
	+Pleurální výpotek	Časté
	Pneumonitida	Vzácné
	+Plicní fibróza	Není známo
	+Dechová tíseň	Není známo
	+Dechové selhávání	Není známo
	+Infiltrace plic	Není známo
	+Akutní otok plic	Není známo
	+Syndrom akutní dechové tísně	Není známo
	+Bronchospazmus	Není známo
	+Hypoxie	Není známo
	+Pokles saturace kyslíku	Není známo
	Otok hrtanu	Není známo
Ortopnoe	Není známo	
Otok plic	Není známo	
Intersticiální plicní nemoc	Není známo	
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté
	Zvracení	Velmi časté
	Nauzea	Velmi časté
	¹ Zduření rtů	Velmi časté
	Bolest břicha	Velmi časté
	Dyspepsie	Velmi časté
	Zácpa	Velmi časté
	Stomatitida	Velmi časté
	Hemeroidy	Časté
	Sucho v ústech	Časté
	Poruchy jater a žlučových cest	Hepatoceulární poškození
Zánět jater		Časté
Citlivost jater		Časté
Žloutenka		Vzácné
Jaterní selhávání		Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Zarudnutí	Velmi časté
	Vyrážka	Velmi časté
	¹ Otok obličeje	Velmi časté
	Alopecie	Velmi časté
	Poruchy nehtů	Velmi časté
	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie	Velmi časté
	Akné	Časté
	Suchá kůže	Časté
	Ekchymóza	Časté
	Hyperhydróza	Časté
	Makulopapulózní vyrážka	Časté

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
	Svědění	Časté
	Lámání nehtů	Časté
	Dermatitida	Časté
	Kopřivka	Méně časté
	Angioedém	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest kloubů	Velmi časté
	¹ Ztuhlost svalů	Velmi časté
	Bolest svalů	Velmi časté
	Artritida	Časté
	Bolest zad	Časté
	Bolest kostí	Časté
	Svalové křeče	Časté
	Bolest krku	Časté
	Bolest v končetině	Časté
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha ledvin	Časté
	Membránózní glomerulonefritida	Není známo
	Glomerulonefropatie	Není známo
	Selhávání ledvin	Není známo
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím	Oligohydramnion	Není známo
	Hypoplazie ledviny	Není známo
	Hypoplazie plic	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Zánět prsu/mastitida	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Velmi časté
	Bolest na hrudi	Velmi časté
	Třesavka	Velmi časté
	Únava	Velmi časté
	Příznaky podobné chřipce	Velmi časté
	Reakce související s infuzí	Velmi časté
	Bolest	Velmi časté
	Horečka	Velmi časté
	Zánět sliznic	Velmi časté
	Periferní otoky	Velmi časté
	Malátnost	Časté
Otok	Časté	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pohmožděnina	Časté

⁺ Označení nežádoucích účinků, které byly hlášeny v souvislosti s případy končícími úmrtím.

¹ Označení nežádoucích účinků, které jsou hlášeny zpravidla v souvislosti s reakcí na infuzi. Specifická incidence vyjádřená v procentech těchto příhod není známa.

* Pozorováno při kombinované léčbě následně po antracyklinech a kombinaci s taxany.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kardiální dysfunkce

Městnavé srdeční selhání (stupně II – IV dle klasifikace NYHA) je častým nežádoucím účinkem při léčbě trastuzumabem a v některých případech končila úmrtím pacienta (viz bod 4.4). U pacientů léčených trastuzumabem byly pozorovány známky a příznaky kardiální dysfunkce, jako jsou dušnost, ortopnoe, zvýšené kašláni, plicní otok, S3 gallop nebo snížení ejekční frakce levé komory (viz bod 4.4).

Ve třech pivotních klinických studiích s adjuvantní léčbou trastuzumabem podávaným v kombinaci s chemoterapií byla incidence kardiální dysfunkce stupně 3/4 (konkrétně symptomatického městnavého srdečního selhání) podobná u pacientů, kterým byla podána samotná chemoterapie (tedy bez trastuzumabu) a u pacientů, kterým byl trastuzumab podán sekvenčně k taxanu (0,3-0,4 %). Četnost byla nejvyšší u pacientů, kterým byl trastuzumab podán souběžně s taxanem (2,0 %). Zkušenosti se souběžným podáváním trastuzumabu a režimu s nízkou dávkou antracyklinu v neoadjuvantní léčbě jsou omezené (viz bod 4.4).

Pokud byl trastuzumab podán po dokončení adjuvantní chemoterapie, bylo městnavé srdeční selhání stupně III-IV dle klasifikace NYHA pozorováno u 0,6 % pacientů v rameni s léčbou trvající 1 rok při mediánu doby sledování 12 měsíců. Ve studii BO16348, po mediánu doby sledování 8 let, byla incidence závažného městnavého srdečního selhání (stupně III-IV dle klasifikace NYHA) v rameni s jedním rokem léčby trastuzumabem 0,8 % a četnost mírné symptomatické a asymptomatické dysfunkce levé komory 4,6 %.

Reverzibilita závažného městnavého srdečního selhání (definovaná jako hodnota ejekční frakce levé komory ≥ 50 % při nejméně dvou po sobě jdoucích vyšetřeních po příhodě) byla zřetelná u 71,4 % pacientů léčených trastuzumabem. Reverzibilita mírné symptomatické a asymptomatické dysfunkce levé komory byla prokázána u 79,5 % pacientů. Přibližně 17 % příhod spojených s kardiální dysfunkcí se projevovalo po dokončení léčby trastuzumabem.

V pivotních studiích s trastuzumabem pro intravenózní podání u metastazujícího onemocnění se incidence kardiální dysfunkce pohybovala mezi 9 % a 12 % při kombinaci s paklitaxelem ve srovnání s 1 % až 4 % při léčbě samotným paklitaxelem. Při monoterapii byla četnost výskytu 6 % až 9 %. Nejvyšší četnost kardiálních dysfunkcí byla pozorována při souběžné léčbě trastuzumabem podávaným souběžně s antracyklinem/cyklofosfamidem (27 %) a byla významně vyšší než při léčbě samotným antracyklinem/cyklofosfamidem (7 % až 10 %). V následné studii s prospektivním sledováním srdečních funkcí byla incidence symptomatického městnavého srdečního selhání 2,2 % u pacientů léčených trastuzumabem a docetaxelem v porovnání s 0 % u pacientů léčených samotným docetaxelem. U většiny pacientů (79 %), u nichž v těchto studiích vznikla kardiální dysfunkce, došlo ke zlepšení po standardní léčbě městnavého srdečního selhání.

Reakce na infuzi, reakce podobné alergii a hypersenzitivita

Odhaduje se, že asi 40 % pacientů léčených trastuzumabem bude mít nějakou formu reakce na infuzi. Tyto reakce však mají většinou mírnou až střední intenzitu (dle systému hodnocení NCI-CTC) a objevují se zpravidla v časnější fázi léčby, tedy při první, druhé a třetí infuzi a jejich frekvence při následujících infuzích klesá. Reakce zahrnují třesavku, horečku, dušnost, hypotenzi, sípání, bronchospasmus, tachykardie, sníženou saturaci kyslíku, dechovou nedostatečnost, kožní vyrážku, nauzeu, zvracení a bolesti hlavy (viz bod 4.4). Četnost těchto reakcí byla ve všech stupních mezi studii různá v závislosti na indikaci, způsobu sběru dat a na tom, zda byl trastuzumab podáván souběžně s chemoterapií nebo samostatně.

Těžké anafylaktické reakce vyžadující okamžitou intervenci se mohou obvykle objevit v průběhu první nebo druhé infuze trastuzumabu (viz bod 4.4) a někdy končily úmrtím. V ojedinělých případech byly pozorovány anafylaktoidní reakce.

Hematologická toxicita

Febrilní neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie a neutropenie se vyskytly velmi často. Frekvence výskytu hypoprotrombinémie není známa. Riziko neutropenie může být lehce zvýšeno, pokud je trastuzumab podáván souběžně s docetaxelem po předchozí léčbě antracykliny.

Plicní příhody

Těžké plicní nežádoucí reakce se vyskytují v souvislosti s použitím trastuzumabu a byly spojeny s případy úmrtí pacienta. Patří k nim, mimo jiné, plicní infiltrát, syndrom akutní dechové tísně,

pneumonie, pneumonitida, pohrudniční výpotek, dechová tíseň, akutní otok plic a dechová nedostatečnost (viz bod 4.4).

Podrobnosti o opatřeních k minimalizaci rizik, která odpovídají EU Plánu řízení rizik, jsou uvedeny ve „Zvláštních upozorněních a opatřeních pro použití“ (viz bod 4.4).

Imunogenita

V neoadjuvantní a adjuvantní studii (BO22227) při mediánu doby sledování delším než 70 měsících vznikly protilátky proti trastuzumabu u 10,1 % (30/296) pacientů léčených trastuzumabem pro intravenózní podání. Po zahájení léčby trastuzumabem pro intravenózní podání byly neutralizující protilátky proti trastuzumabu zjištěny ve vzorcích u 2 ze 30 pacientů v rameni s trastuzumabem pro intravenózní podání.

Klinický význam těchto protilátek není znám. Přítomnost protilátek proti trastuzumabu neměla žádný vliv na farmakokinetiku, účinnost (hodnoceno dle úplné patologické odpovědi [pCR]) a dobu přežití bez události [EFS]) a bezpečnost stanovenou výskytem nežádoucích účinků spojených s podáním trastuzumabu pro intravenózní podání.

Data o imunogenitě trastuzumabu u adenokarcinomu žaludku nejsou k dispozici.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyly získány žádné zkušenosti s předávkováním. V klinických studiích s trastuzumabem v monoterapii nebyla podávána vyšší jednotlivá dávka než 10 mg/kg; udržovací dávka 10 mg/kg každé tři týdny následně po úvodní nasycovací dávce 8 mg/kg byla studována v klinickém hodnocení u pacientů s metastazujícím adenokarcinomem žaludku. Dávky až do této úrovně byly dobře tolerovány.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01XC03

KANJINTI je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem (“biosimilar”). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab je rekombinantní humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka proti receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2). Zvýšená exprese HER2 je pozorována u 20 – 30 % primárních karcinomů prsu. Studie hodnotící četnost HER2-pozitivity u adenokarcinomu žaludku za použití imunohistochemie (IHC) a fluorescenční in situ hybridizace (FISH) nebo chromogenní in situ hybridizace (CISH) ukázaly na širokou variabilitu HER2-pozitivity s rozpětím 6,8 % až 34,0 % pro IHC a 7,1 % až 42,6 % pro FISH. Studie naznačují, že pacienti s nádory prsu se zvýšenou expresí HER2 mají kratší dobu přežití bez známek choroby ve srovnání s pacienty, jejichž nádory nemají zvýšenou expresí HER2. Extracelulární doména receptoru (ECD, p105) může být uvolněna do krevního oběhu a měřena ve vzorcích séra.

Mechanismus účinku

Trastuzumab se s vysokou afinitou a specificky váže na subdoménu IV, což je juxtamembránová oblast extracelulární domény HER2. Vazba trastuzumabu na HER2 vede k inhibici na ligandu nezávislé signalizace HER2 a brání proteolytickému odštěpení extracelulární domény HER2, což je aktivační mechanismus HER2. Důsledkem je, jak bylo prokázáno ve zkouškách in vitro i ve studiích na zvířatech, že trastuzumab inhibuje proliferaci lidských nádorových buněk, které ve zvýšené míře exprimují HER2. Navíc je trastuzumab silný mediátor na protilátce závislé buňkami zprostředkované cytotoxicity (ADCC). In vitro byla trastuzumabem zprostředkovaná ADCC pozorována především na nádorových buňkách se zvýšenou expresí HER2 ve srovnání s nádorovými buňkami bez zvýšené exprese HER2.

Detekce zvýšené exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2

Detekce zvýšené exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 u karcinomu prsu

KANJINTI má být používán pouze u pacientů, jejichž tumory mají prokázanou zvýšenou expresi HER2 nebo amplifikaci genu HER2, pokud byly stanoveny přesnou a ověřenou metodou. Zvýšená exprese HER2 má být určena imunohistochemickým vyšetřením (IHC) fixovaných nádorových bloků (viz bod 4.4). Amplifikace genu HER2 může být zjištěna za pomoci fluorescenční hybridizace in situ (FISH) nebo chromogenní hybridizací in situ (CISH) při použití fixovaných bločků nádorové tkáně. Léčba přípravkem KANJINTI je vhodná u pacientů, u kterých se prokáže silně zvýšená exprese HER2 vyjádřená imunohistochemicky jako skóre 3+ nebo pozitivními výsledky metod FISH nebo CISH.

Aby byla zajištěna přesnost a reprodukovatelnost výsledků, musí být testování prováděno ve specializované laboratoři při zajištění validace testovacích postupů.

Doporučený systém skórování k posouzení imunohistochemické charakteristiky barvení je uveden v tabulce 2:

Tabulka 2. Doporučený systém skórování pro hodnocení imunohistochemického (IHC) barvení u karcinomu prsu

Skóre	Charakteristika barvení	Posouzení zvýšené exprese HER2
0	Žádné barvení nebo membránové barvení u < 10 % nádorových buněk.	Negativní
1+	Slabé/stěží rozeznatelné membránové barvení u > 10 % nádorových buněk. Buňky jsou obarvené jen na části své membrány.	Negativní
2+	Slabé až středně silné barvení na celé membráně u > 10 % nádorových buněk.	Nejednoznačný nález
3+	Silné barvení na celé membráně u > 10 % nádorových buněk.	Pozitivní

Stanovení metodou FISH je většinou považováno za pozitivní, pokud poměr počtu kopií genu HER2 v jedné nádorové buňce k počtu kopií chromozomu 17 je větší nebo roven 2 nebo pokud jsou nalezeny více než 4 kopie genu HER2 v jedné transformované buňce v případě, že chromozom 17 není použit jako kontrola stanovení.

Stanovení metodou CISH je většinou považováno za pozitivní, pokud je zjištěno více než 5 kopií genu HER2 v buněčném jádře u více než 50 % nádorových buněk.

Kompletní informace o provádění metod stanovení HER2 positivity a interpretaci jejich výsledků najdete v příbalových informacích validovaných FISH a CISH metod. Uplatnit se mohou rovněž oficiální doporučení k testování HER2.

Pokud bude pro stanovení genové exprese nebo proteinu HER2 použita jakákoliv jiná metoda, je třeba, aby analýza byla provedena pouze laboratoří, která poskytuje dostatečné záruky kvality vyšetření. Tyto metody musí být dostatečně správné a přesné jak pro samotné stanovení nadměrné exprese HER2, tak pro zřetelné rozlišení střední (ve shodě s 2+) a silné (ve shodě s 3+) nadměrné exprese HER2.

Detekce zvýšené exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 u adenokarcinomu žaludku

K detekci nadměrné exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 má být použita pouze přesná a validovaná metoda. Jako primární modalita se doporučuje IHC a v případech, kdy je požadován rovněž stav amplifikace genu HER2, je nutné použít metodu in situ hybridizace s impregnací stříbrem (SISH) nebo FISH. K paralelnímu hodnocení histologie tumoru a jeho morfologie je však doporučena metoda SISH. Aby byla zajištěna validace testovacích procedur a generování přesných a reprodukovatelných výsledků, musí být testování HER2 prováděno v laboratoří, která má vyškolený personál. Mají být použity úplné instrukce pro provádění testu a interpretaci výsledků poskytované s použitým testem.

Ve studii ToGA (BO18255) byla HER2-pozitivita definována jako IHC3+ nebo FISH-pozitivita nádoru. Tito pacienti byli zařazeni do studie. Dle výsledků studie byl benefit většinou omezen na pacienty s nejvyšší úrovní nadměrné exprese bílkoviny HER2, která je definována jako skóre 3+ při vyšetření metodou IHC nebo jako skóre 2+ při vyšetření metodou IHC při pozitivním výsledku FISH vyšetření.

V systematické srovnávací studii (studie D008548) byl pozorován u metod SISH a FISH, užívaných k detekci amplifikace genu HER2 u pacientů s karcinomem žaludku, vysoký stupeň konkordance (> 95%).

Nadměrná exprese HER2 má být stanovena vyšetřením fixovaného vzorku nádorové tkáně metodou na bázi imunohistochemie (IHC). Amplifikace genu má být zjištěna in situ hybridizací za použití SISH nebo FISH ve fixovaných vzorcích nádorové tkáně.

Systém skórování doporučený pro hodnocení výsledků IHC barvení je uveden v tabulce 3:

Tabulka 3. Doporučený systém skórování pro hodnocení imunohistochemického (IHC) barvení u karcinomu žaludku

Skóre	Chirurgický vzorek - charakteristika barvení	Bioptický vzorek - charakteristika barvení	Posouzení zvýšené exprese HER2
0	Žádná reakce nebo reakce na membráně u < 10 % nádorových buněk	Žádná reakce nebo reakce na membráně u jakékoli nádorové buňky	Negativní
1+	Slabá/sotva zratelná reakce na membráně u ≥ 10 % nádorových buněk; buňky reagují jen na části své buněčné membrány	Shluk nádorových buněk se slabou/sotva zratelnou reakcí na membráně bez ohledu na procento nádorových buněk, které byly zbarveny	Negativní
2+	Slabá až středně výrazná úplná, basolaterální nebo laterální reakce na membráně ≥ 10 % nádorových buněk	Shluk nádorových buněk se slabou až středně výraznou úplnou, basolaterální nebo laterální reakcí na membráně bez ohledu na procento zbarvených buněk	Nejednoznačný nálezn
3+	Silná úplná, basolaterální nebo laterální reakce na membráně ≥ 10 % nádorových buněk	Shluk nádorových buněk se silnou úplnou, basolaterální nebo laterální reakcí na membráně bez ohledu na procento zbarvených buněk	Pozitivní

SISH nebo FISH jsou obecně považovány za pozitivní, pokud je poměr počtu kopií genu HER2 na nádorovou buňku k počtu kopií chromozomu 17 větší nebo roven 2.

Klinická účinnost a bezpečnost

Metastazující karcinom prsu

V klinických studiích byl použit trastuzumab v monoterapii u pacientek s metastazujícím karcinomem prsu, které měly nádor s nadměrnou expresí HER2 a u kterých selhal jeden nebo více režimů chemoterapie při léčbě metastazujícího onemocnění (trastuzumab samotný).

Trastuzumab byl použit rovněž v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem k léčbě pacientek, které dosud nebyly léčeny chemoterapií pro metastazující onemocnění. Pacientky, které byly dříve léčeny režimem chemoterapie s antracyklinem v adjuvantním podání byly léčeny paklitaxelem (175 mg/m² ve tříhodinové infuzi) s trastuzumabem nebo bez trastuzumabu. V pivotní studii s docetaxelem (100 mg/m² v hodinové infuzi) s trastuzumabem nebo bez trastuzumabu 60 % pacientek dříve podstoupilo adjuvantní chemoterapii s antracyklinem. Pacientky byly léčeny trastuzumabem do progresse onemocnění.

Účinnost trastuzumabu v kombinaci s paklitaxelem u pacientek, které dříve nepodstoupily adjuvantní chemoterapii s antracyklinem, nebyla hodnocena. Kombinace trastuzumabu s docetaxelem však byla účinná bez ohledu na to, zda byly předtím jako adjuvantní léčba podány antracykliny, či nikoli.

Kritériem pro zařazení pacientek do pivotních studií s trastuzumabem v monoterapii nebo s trastuzumabem plus paklitaxelem byla zvýšená exprese HER2, která byla zjištěna pomocí imunohistochemického barvení k detekci HER2 ve fixovaném materiálu z karcinomové tkáně prsu za použití myších monoklonálních protilátek CB11 a 4D5. Tkáň byla fixována formalinem nebo Boinovým fixativem. Tyto testy pro klinickou studii byly provedeny v centrální laboratoři a k jejich hodnocení byla použita stupnice 0 až 3+. Pacientky s barvením klasifikovaným jako 2+ nebo 3+ byly zařazeny do studie, při barvení 0 nebo 1+ byly vyřazeny. Více než 70 % zařazených pacientek vykazovalo nadměrnou expresi 3+. Data naznačují, že léčebný benefit byl větší u pacientek s vyšší úrovní nadměrné exprese HER2 (3+).

Hlavní metodou stanovení HER2-pozitivity v pivotní studii s docetaxelem a s trastuzumabem nebo bez trastuzumabu byla imunohistochemie. U menšiny pacientek byl proveden test za použití fluorescenční in-situ hybridizace (FISH). V této studii mělo 87 % zařazených pacientek onemocnění IHC3+ a 95 % pacientek zařazených do studie mělo onemocnění IHC3+a/nebo FISH-pozitivní.

Týdenní dávkování při metastazujícím karcinomu prsu

Výsledky účinnosti léčby při monoterapii a při kombinované terapii jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4. Výsledky účinnosti ve studiích s monoterapií a kombinovanou léčbou

Parametr	Monoterapie	Kombinovaná léčba			
	Trastuzumab ¹ n = 172	Trastuzumab plus paklitaxel ² n = 68	Paklitaxel ² n = 77	Trastuzumab plus docetaxel ³ n = 92	Docetaxel ³ n = 94
Četnost odpovědi (95% interval spolehlivosti)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50 - 71)	34 % (25 - 45)
Medián doby trvání odpovědi (měsíce) (95%interval spolehlivosti)	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)

Parametr	Monoterapie	Kombinovaná léčba			
	Trastuzumab ¹ n = 172	Trastuzumab plus paklitaxel ² n = 68	Paklitaxel ² n = 77	Trastuzumab plus docetaxel ³ n = 92	Docetaxel ³ n = 94
Medián doby do progresu (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	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)
Medián přežití (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	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)

"ne" označuje, že tento časový údaj nemohl být vyhodnocen nebo dosud nebyl dosažen.

¹ Studie H0649g: podskupina pacientů s IHC3+

² Studie H0648g: podskupina pacientů s IHC3+

³ Studie M77001: Celková analýza (skupina "intent-to-treat" = všichni léčeni pacienti), výsledky po 24 měsících

Léčba kombinací trastuzumab plus anastrozol

Trastuzumab v kombinaci s anastrozolem byly studovány pro použití v první linii léčby postmenopauzálních pacientek s metastazujícím karcinomem prsu s nadměrnou expresí HER2 a pozitivitou hormonálních receptorů (t. j. estrogenního receptoru [ER] a/nebo progesteronového receptoru [PR]). Doba přežití bez progresu byla v rameni s trastuzumabem plus anastrozolem zdvojnásobena ve srovnání s anastrozolem (4,8 měsíce versus 2,4 měsíce). Z ostatních parametrů bylo zlepšení v rameni kombinované léčby dosaženo u četnosti odpovědi (16,5 % versus 6,7 %), četnosti klinické prospěšnosti (42,7 % versus 27,9 %), doby do progresu (4,8 měsíce versus 2,4 měsíce). Nebyl zaznamenán rozdíl mezi oběma rameny pro dobu do dosažení odpovědi a dobu trvání odpovědi. Medián doby celkového přežití byl u pacientek v rameni kombinované léčby o 4,6 měsíce delší. Tento rozdíl nebyl statisticky významný, v rameni se samotným anastrozolem však více než polovina pacientek po progresi onemocnění přešla na léčbu režimem obsahujícím trastuzumab.

Trítýdenní dávkování při metastazujícím karcinomu prsu

V tabulce 5 jsou shrnuté výsledky získané z nekomparativních studií s monoterapií a kombinovanou léčbou:

Tabulka 5. Výsledky účinnosti v nesrovnávacích studiích s monoterapií a kombinovanou léčbou

Parametr	Monoterapie		Kombinovaná léčba	
	Trastuzumab ¹ n = 105	Trastuzumab ² n = 72	Trastuzumab a paklitaxel ³ n = 32	Trastuzumab a docetaxel ⁴ n = 110
Četnost odpovědi (95% interval spolehlivosti)	24 % (15 – 35)	27 % (14 – 43)	59 % (41 – 76)	73 % (63 – 81)
Medián doby trvání odpovědi (měsíce) (rozpětí)	10,1 (2,8 – 35,6)	7,9 (2,1 – 18,8)	10,5 (1,8 – 21)	13,4 (2,1 – 55,1)
Medián doby do progresu (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	3,4 (2,8 – 4,1)	7,7 (4,2 – 8,3)	12,2 (6,2 – ne)	13,6 (11 – 16)
Medián přežití (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	ne	ne	ne	47,3 (32 – ne)

"ne" označuje, že tento časový údaj nemohl být vyhodnocen nebo dosud nebyl dosažen.

¹ Studie WO16229: úvodní dávka 8 mg/kg tělesné hmotnosti, následovaná dávkou 6 mg/kg tělesné hmotnosti v 3týdenních intervalech

² Studie MO16982: úvodní dávka 6 mg/kg tělesné hmotnosti týdně x 3, následovaná dávkou 6 mg/kg tělesné hmotnosti v 3týdenních intervalech

³ Studie BO15935

⁴ Studie MO16419

Místa progresse onemocnění

U pacientek léčených kombinací trastuzumab plus paklitaxel byla významně snížena frekvence progresí v játrech ve srovnání se samotným paklitaxelem (21,8 % versus 45,7 %; $p = 0,004$). Více pacientek léčených trastuzumabem a paklitaxelem mělo progresi v centrálním nervovém systému než při léčbě samotným paklitaxelem. (12,6 % versus 6,5 %; $p = 0,377$).

Časný karcinom prsu (adjuvantní léčba)

EBC (časný karcinom prsu) je definován jako nemetastazující primární invazivní karcinom prsu.

Adjuvantní léčba trastuzumabem byla hodnocena ve 4 velkých multicentrických randomizovaných klinických studiích:

- Cílem studie BO16348 bylo porovnání ročního a dvouletého podávání trastuzumabu v třítydenních cyklech oproti observaci u pacientů s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu po chirurgickém zákroku, obvyklé chemoterapii a radioterapii (pokud byla relevantní). Bylo rovněž provedeno srovnání jednoleté léčby trastuzumabem a dvouleté léčby trastuzumabem. Pacienti zařazení do skupiny léčené trastuzumabem dostávali úvodní nasycovací dávku 8 mg/kg a následně 6 mg/kg jedenkrát za tři týdny po dobu jednoho roku nebo dvou let.
- Cílem studií NSABP B-31 a NCCTG N9831, které byly vyhodnoceny ve společné analýze, bylo zhodnocení klinického významu kombinace trastuzumabu a paklitaxelu po chemoterapii režimem obsahujícím doxorubicin a cyklofosfamid (AC). Ve studii NCCTG N9831 bylo kromě toho hodnoceno sekvenční podání trastuzumabu k chemoterapii režimem obsahujícím doxorubicin a cyklofosfamid, následně paklitaxel (AC→P) u pacientů s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu po chirurgickém zákroku.
- Cílem studie BCIRG 006 bylo zhodnocení léčby trastuzumabem buď v kombinaci s docetaxelem po předchozí chemoterapii AC nebo v kombinaci s docetaxelem a karboplatinou u pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu po chirurgickém zákroku.

Ve studii HERA byl EBC definován jako operabilní primární invazivní adenokarcinom prsu s pozitivními axilárními uzlinami nebo s negativními uzlinami při velikosti nádoru nejméně 1 cm v průměru.

Ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 byl EBC definován jako operabilní karcinom prsu s vysokým rizikem, to je HER2 pozitivní s pozitivními axilárními uzlinami nebo HER2 pozitivní s negativními axilárními uzlinami a známkami vysokého rizika (velikost nádoru > 1 cm a ER negativní nebo velikost nádoru > 2 cm při jakémkoli stavu hormonálních receptorů).

Ve studii BCIRG 006 byl časný HER2 pozitivní karcinom prsu definován buď pozitivitou uzlin, nebo vysokým rizikem při negativních uzlinách bez postižení uzlin (pN0) a nejméně jedním z následujících faktorů: nádor větší než 2 cm, negativní estrogení a progesteronový receptor, histologický a/nebo jaderný stupeň 2-3, nebo věk < 35 let.

Výsledky účinnosti ze studie BO16348 při mediánu doby sledování 12 měsíců* a 8 let** jsou uvedeny v tabulce 6:

Tabulka 6. Výsledky účinnosti ve studii BO16348

Parametr	Medián doby sledování 12 měsíců*		Medián doby sledování 8 let**	
	Sledování n = 1693	Trastuzumab 1 rok n = 1693	Sledování n = 1697***	Trastuzumab 1 rok n = 1702***
Přežití bez nemoci - Počet pacientů s příhodou - Počet pacientů bez příhody p-hodnota versus sledování Poměr rizik versus sledování	219 (12,9 %) 1474 (87,1 %)	127 (7,5 %) 1566 (92,5 %)	570 (33,6 %) 1127 (66,4 %)	471 (27,7 %) 1231 (72,3 %)
	< 0,0001 0,54		< 0,0001 0,76	
Přežití bez rekurence - Počet pacientů s příhodou - Počet pacientů bez příhody p-hodnota versus sledování Poměr rizik versus sledování	208 (12,3 %) 1485 (87,7 %)	113 (6,7 %) 1580 (93,3 %)	506 (29,8 %) 1191 (70,2 %)	399 (23,4 %) 1303 (76,6 %)
	< 0,0001 0,51		< 0,0001 0,73	
Přežití bez vzdálené nemoci - Počet pacientů s příhodou - Počet pacientů bez příhody p-hodnota versus sledování Poměr rizik versus sledování	184 (10,9 %) 1508 (89,1 %)	99 (5,8 %) 1594 (94,6 %)	488 (28,8 %) 1209 (71,2 %)	399 (23,4 %) 1303 (76,6 %)
	< 0,0001 0,50		< 0,0001 0,76	
Celkové přežití (úmrtí) - Počet pacientů s příhodou - Počet pacientů bez příhody p-hodnota versus sledování Poměr rizik versus sledování	40 (2,4 %) 1653 (97,6 %)	31 (1,8 %) 1662 (98,2 %)	350 (20,6 %) 1347 (79,4 %)	278 (16,3 %) 1424 (83,7 %)
	0,24 0,75		0,0005 0,76	

* Společný primární cíl přežití bez nemoci při léčbě 1 rok versus při sledování dosáhl předem specifikované hranice statistické významnosti

** Konečná analýza (zahrnující „crossover“ na trastuzumab u 52 % pacientů v rameni sledování)

*** Neshoda v celkovém počtu zařazených pacientů vzhledem k malému počtu pacientů zařazených až po datu hodnocení při mediánu doby sledování 12 měsíců

Při průběžné analýze porovnávající 1 rok léčby trastuzumabem oproti sledování překročily parametry účinnosti předem stanovenou hranici statistické významnosti. Po mediánu doby sledování 12 měsíců byl poměr rizik pro přežití bez nemoci 0,54 (95% interval spolehlivosti 0,44-0,67), což vyjadřuje absolutní prospěšnost léčby ve smyslu dvouletého přežití bez příznaků choroby, přičemž zjištěný rozdíl 7,6 procentuálních bodů (85,8 % versus 78,2 %) svědčí ve prospěch skupiny léčené trastuzumabem.

Konečná analýza byla provedena při mediánu doby sledování 8 let a ukázala, že jeden rok léčby trastuzumabem vede k 24% redukci rizika ve srovnání se samotným sledováním (poměr rizik 0,76, 95% interval spolehlivosti 0,67-0,86). To se promítá do absolutního zvýšení četnosti osmiletého přežití bez nemoci o 6,4 procentních bodů ve prospěch roční léčby trastuzumabem.

Tato konečná analýza neprokázala, že by prodloužení léčby trastuzumabem na dva roky dále zlepšilo výsledky ve srovnání s roční léčbou [poměr rizik pro přežití bez nemoci při hodnocení všech zařazených pacientů (ITT) při léčbě 2 roky versus 1 rok = 0,99 (95% interval spolehlivosti 0,87-1,13), p-hodnota = 0,90 a poměr rizik pro celkové přežití = 0,98 (0,83-1,15), p-hodnota = 0,78]. Četnost asymptomatické kardiální dysfunkce se zvýšila při léčbě trávající 2 roky (8,1 % versus 4,6 % v rameni

s roční léčbou). V rameni s dvouletou léčbou byla u vyššího počtu pacientů zaznamenána alespoň jedna nežádoucí příhoda stupně 3 nebo 4 (20,4 %) než při jednoleté léčbě (16,3 %).

Ve studiích NSABP B-31 a NCCTG N9831 byl trastuzumab podáván v kombinaci s paklitaxelem následně po chemoterapii režimu AC.

Doxorubicin a cyklofosfamid byly podávány souběžně následovně:

- doxorubicin 60 mg/m² intravenózně podáváný každé 3 týdny ve 4 cyklech.
- cyklofosfamid 600 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut podáváný každé 3 týdny ve 4 cyklech.

Paklitaxel v kombinaci s trastuzumabem byl podáván následovně:

- intravenózní paklitaxel – 80 mg/m² v intravenózní infuzi podáváný každý týden po 12 týdnů. nebo
- intravenózní paklitaxel – 175 mg/m² v intravenózní infuzi podáváný každé 3 týdny ve 4 cyklech (v den 1 každého cyklu).

Výsledky účinnosti ze společné analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 v době konečné analýzy přežití bez nemoci* shrnuje tabulka 7. Medián doby sledování byl 1,8 roku u pacientů v rameni AC→P a 2,0 roky u pacientů v rameni AC→PH.

Tabulka 7. Shrnutí výsledků účinnosti ze společné analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 v době konečné analýzy přežití bez nemoci*

Parametr	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Poměr rizik vs. rameno AC→P (95% interval spolehlivosti) Hodnota p
Přežití bez nemoci Počet pacientů s příhodou (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001
Vzdálená rekurence Počet pacientů s příhodou	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p < 0,0001
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití) Počet pacientů s příhodou	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p = 0,014**

A: doxorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab

* Medián doby sledování byl 1,8 roku u pacientů v rameni AC→P a 2,0 roku u pacientů v rameni AC→PH

** p-hodnota u celkového přežití nepřesáhla předem stanovenou statistickou hranici pro srovnání AC→PH versus AC→P

Při hodnocení primárního cílového parametru – přežití bez nemoci – vedlo přidání trastuzumabu k paklitaxelu k 52% poklesu rizika rekurence nemoci. Tento poměr rizik se promítá do absolutního benefitu tříletého přežití bez nemoci o 11,8 procentního bodu (87,2 % versus 75,4 %) ve prospěch ramene AC→PH (trastuzumab).

Analýza přežití bez nemoci provedená v době aktualizovaného hodnocení bezpečnosti při mediánu doby sledování 3,5-3,8 roku potvrdila velikost benefitu prokázaného při konečné analýze přežití bez nemoci. Navzdory tomu, že v kontrolním rameni byl podáván trastuzumab („cross-over“), vedlo přidání trastuzumabu k paklitaxelu k 52% snížení rizika rekurence nemoci. Přidání trastuzumabu k paklitaxelu vedlo rovněž k 37% snížení rizika úmrtí.

Předem plánovaná konečná analýza celkového přežití ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 byla provedena po výskytu 707 úmrtí (medián doby sledování 8,3 roku ve skupině AC→PH). Léčba s AC→PH měla statisticky významné zlepšení výsledků celkového přežití v porovnání s AC→P (stratifikovaný poměr rizik = 0,64; 95% interval spolehlivosti [0,55; 0,74]; log-rank p-hodnoty < 0,0001). Po 8 letech byla četnost přežití stanovena 86,9 % v rameni AC→PH a 79,4 % v rameni AC→P, celkový prospěch 7,4 % (95% interval spolehlivosti 4,9 %; 10,0 %).

Konečné výsledky celkového přežití ze společné analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 jsou shrnuty v tabulce 8:

Tabulka 8. Konečná analýza celkového přežití ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831

Parametr	AC→P (n = 2032)	AC→PH (n = 2031)	p-hodnota versus AC→P	Poměr rizik vs. rameno AC→P (95% interval spolehlivosti)
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití): Počet pacientů s příhodou (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doxorubicin; C:cyklofosfamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab

Při konečné analýze celkového přežití ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 byla provedena také analýza přežití bez nemoci. Aktualizované výsledky analýzy přežití bez nemoci (stratifikovaný poměr rizik = 0,61; 95% interval spolehlivosti [0,54; 0,69]) uvádějí podobný benefit přežití bez nemoci jako v konečné primární analýze přežití bez nemoci, přestože 24,8 % pacientů v rameni AC→P přešlo na léčbu s podáním trastuzumabu. Po 8 letech byla četnost přežití bez nemoci stanovena na 77,2 % (95% interval spolehlivosti: 75,4 %; 79,1 %) v rameni AC→PH, celkový prospěch 11,8 % v porovnání s ramenem AC→P.

Ve studii BCIRG 006 byl trastuzumab podáván buď v kombinaci s docetaxelem následně po chemoterapii režimu AC (AC→DH) nebo v kombinaci s docetaxelem a karboplatinou (DKarbH).

Docetaxel byl podáván následovně:

- intravenózní docetaxel – 100 mg/m² v jednododinové intravenózní infuzi podávaný každé 3 týdny ve 4 cyklech (v den 2 prvního cyklu docetaxelu a v den 1 následných cyklů)
- nebo
- intravenózní docetaxel – 75 mg/m² v jednododinové intravenózní infuzi podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech (v den 2 prvního cyklu docetaxelu a v den 1 následných cyklů)
- po kterém následovala:
- karboplatina AUC = 6 mg/ml/min podávaná v intravenózní infuzi trvající 30-60 minut, opakované každé 3 týdny v celkem 6 cyklech

Trastuzumab byl podáván týdně souběžně s chemoterapií a následně každé 3 týdny, celkem 52 týdnů.

Výsledky účinnosti ve studii BCIRG 006 shrnují tabulky 9 a 10. Medián doby sledování byl 2,9 roku v rameni AC→D a 3,0 roky v každém z ramen AC→DH a DKarbH.

Tabulka 9. Přehled dat účinnosti ve studii BCIRG 006, rameno AC→D versus AC→DH

Parametr	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Poměr rizik vs. rameno AC→D (95% interval spolehlivosti) Hodnota p
Přežití bez nemoci Počet pacientů s příhodou	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Vzdálená rekurence Počet pacientů s příhodou	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití) Počet pacientů s příhodou	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

AC→D = doxorubicin plus cyklofosfamid, následně docetaxel; AC→DH = doxorubicin plus cyklofosfamid, následně docetaxel plus trastuzumab

Tabulka 10. Přehled dat účinnosti ve studii BCIRG 006, rameno AC→D versus DKarbH

Parametr	AC→D (n = 1073)	DKarbH (n = 1074)	Poměr rizik vs. rameno AC→D (95% interval spolehlivosti) Hodnota p
Přežití bez nemoci Počet pacientů s příhodou	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Vzdálená rekurence Počet pacientů s příhodou	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití) Počet pacientů s příhodou	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

AC→D = doxorubicin plus cyklofosfamid, následně docetaxel; DKarbH = docetaxel, karboplatina a trastuzumab

Ve studii BCIRG 006 se při hodnocení primárního cílového parametru – přežití bez nemoci – poměr rizik promítá do absolutního benefitu tříletého přežití bez nemoci o 5,8 procentního bodu (86,7 % versus 80,9 %) ve prospěch ramene AC→DH (trastuzumab) a o 4,6 procentního bodu (85,5 % versus 80,9 %) ve prospěch ramene DKarbH (trastuzumab) v porovnání s ramenem AC→D.

Ve studii BCIRG 006 mělo 213/1075 pacientů v rameni DKarbH (TCH), 221/1074 pacientů v rameni AC→DH (AC→TH) a 217/1073 pacientů v rameni AC→D (AC→T) stav tělesné výkonnosti dle Karnofského ≤ 90 (buď 80, nebo 90). U této podskupiny pacientů nebyl zaznamenán benefit přežití bez nemoci (poměr rizik = 1,16, 95% interval spolehlivosti [0,73, 1,83] pro DKarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); poměr rizik 0,97, 95% interval spolehlivosti [0,60, 1,55] pro AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

Dále byla provedena post-hoc explorativní analýza dat ze společné analýzy klinických studií NSABP B-31/NCCTG N9831* a studie BCIRG 006, která kombinovala příhody pro stanovení doby přežití bez nemoci a symptomatické kardiální příhody a sumarizovala je v tabulce 11:

Tabulka 11. Výsledky post-hoc explorativních analýz dat ze společné analýzy klinických studií NSABP B-31/NCCTG N9831* a studie BCIRG 006, která kombinovala příhody pro stanovení doby přežití bez nemoci a symptomatické kardiální příhody

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 a NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DKarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primární analýza účinnosti Poměry rizik pro přežití bez nemoci (95% interval spolehlivosti) Hodnota p	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Analýza účinnosti po dlouhodobém sledování** Poměry rizik pro přežití bez nemoci (95% interval spolehlivosti) Hodnota p	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
Post-hoc explorativní analýza s dobou přežití bez nemoci a symptomatickými kardiálními příhodami Dlouhodobé sledování** Poměry rizik (95% interval spolehlivosti)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doxorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; D: docetaxel; Karb: karboplatina; H: trastuzumab

* V době konečné analýzy přežití bez nemoci. Medián doby sledování byl 1,8 roku u pacientů v rameni AC→P a 2,0 roku u pacientů v rameni AC→PH

** Medián trvání dlouhodobého sledování pro společnou analýzu klinických studií byl 8,3 roku (rozmezí: 0,1 až 12,1) v rameni AC→PH a 7,9 roku (rozmezí: 0,0 až 12,2) v rameni AC→P; Medián trvání dlouhodobého sledování pro BCIRG 006 studii byl 10,3 roku jak v rameni AC→D (rozmezí: 0,0 až 12,6) tak v rameni DKarbH (rozmezí: 0,0 až 13,1) a 10,4 roku (rozmezí: 0,0 až 12,7) v rameni AC→DH.

Časný karcinom prsu (neoadjuvantní a adjuvantní léčba)

Dosud nejsou k dispozici žádné výsledky porovnávající účinnost trastuzumabu podávaného s chemoterapií v adjuvantní léčbě s výsledky získanými při neoadjuvantním/adjuvantním podání.

Cílem multicentrické randomizované studie MO16432 s neoadjuvantní a adjuvantní léčbou bylo zhodnocení klinické účinnosti souběžného podávání trastuzumabu a neoadjuvantní chemoterapie zahrnující jak antracyklin, tak taxan a následného adjuvantního podávání trastuzumabu až do celkové doby léčby 1 rok. Do studie byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovaným lokálně pokročilým (stádium III) nebo inflamatorním časným karcinomem prsu. Pacienti s HER2+ nádorem byli randomizováni buď k léčbě neoadjuvantní chemoterapií souběžně s neoadjuvantním a adjuvantním podáním trastuzumabu, nebo k neoadjuvantní chemoterapii samotné.

Ve studii MO16432 byl trastuzumab (úvodní nasycovací dávka 8 mg/kg následovaná udržovacími dávkami 6 mg/kg každé 3 týdny) podáván souběžně s 10 cykly neoadjuvantní chemoterapie, a to následovně:

- Doxorubicin 60 mg/m² a paklitaxel 150 mg/m², každé 3 týdny, 3 cykly,

následně

- Paklitaxel 175 mg/m², každé 3 týdny, 4 cykly,

následně

- CMF(cyklofosfamid, methotrexát, fluoruracil) v den 1 a 8, každé 4 týdny, 3 cykly

a po operaci následovaly

- další cykly trastuzumabu v adjuvanci (do dokončení 1 roku léčby)

Výsledky účinnosti ve studii MO16432 shrnuje tabulka 12. Medián doby sledování v rameni s trastuzumabem byl 3,8 roku.

Tabulka 12. Výsledky účinnosti ve studii MO16432

Parametr	Chemoterapie + trastuzumab (n = 115)	Chemoterapie samotná (n = 116)	
Přežití bez příhody			Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)
Počet pacientů s příhodou	46	59	0,65 (0,44 - 0,96) p = 0,0275
Celková patologická úplná odpověď* (95% interval spolehlivosti)	40 % (31,0 - 49,6)	20,7 % (13,7 - 29,2)	p = 0,0014
Celkové přežití			Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)
Počet pacientů s příhodou	22	33	0,59 (0,35 - 1,02) p = 0,0555

*definovaná jako úplná absence jakéhokoli invazivního karcinomu jak v prsu, tak v axilárních uzlinách

Při hodnocení četnosti přežití 3 roky bez příhody se odhaduje absolutní prospěch 13 procentních bodů ve prospěch ramene s trastuzumabem (65 % versus 52 %).

Metastazující adenokarcinom žaludku

Trastuzumab byl hodnocen v randomizované, otevřené studii fáze III ToGA (BO18255) v kombinaci s chemoterapií oproti chemoterapii samotné.

Chemoterapie byla podávána následovně:

- kapecitabin - 1000 mg/m² perorálně dvakrát denně po dobu 14 dní každé 3 týdny, 6 cyklů (od večera den 1 do rána dne 15 každého cyklu)
- nebo
- intravenózně fluoruracil - 800 mg/m²/den jako kontinuální intravenózní infuze po dobu 5 dní podaná každé 3 týdny, 6 cyklů (dny 1 až 5 každého cyklu)

Každý z nich byl podáván společně s:

- cisplatinou - 80 mg/m² každé 3 týdny, 6 cyklů, den 1 každého cyklu

Výsledky účinnosti ve studii BO18225 jsou shrnuty v tabulce 13:

Tabulka 13. Výsledky účinnosti ve studii BO18225

Parametr	FP n = 290	FP+H n = 294	Relativní riziko (95% interval spolehlivosti)	Hodnota p
Celkové přežití, medián měsíců	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Přežití bez progresse, medián měsíců	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Doba do progresse nemoci, medián měsíců	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
Celková četnost odpovědí, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Trvání odpovědi, medián měsíců	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropyrimidin/cisplatina + trastuzumab

FP: Fluoropyrimidin/cisplatina

^a poměr šancí

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří dosud nebyli léčeni pro HER2-pozitivní inoperabilní lokálně pokročilý nebo rekurentní a/nebo metastazující adenokarcinom žaludku nebo gastroesofageálního spojení, u kterých nebyla indikována kurativní léčba. Primárním cílovým parametrem bylo stanovení doby celkového přežití, která byla definována jako doba od randomizace do úmrtí z jakékoli příčiny. V době analýzy zemřelo celkem 349 randomizovaných pacientů: 182 (62,8 %) pacientů v kontrolním rameni a 167 (56,8 %) pacientů v léčebném rameni. Většina úmrtí byla důsledkem příhody související s nádorovým onemocněním.

Post-hoc analýza podskupin ukazuje, že pozitivní účinky léčby jsou většinou omezeny na nádory s vyšší hladinou proteinu HER2 (IHC2+/FISH+ a IHC3+). Medián celkového přežití ve skupině s vysokou expresí HER2 byl 11,8 versus 16 měsíců, poměr rizik (HR) byl 0,65 (95% interval spolehlivosti 0,51-0,83) a medián přežití bez progresse 5,5 versus 7,6 měsíce, HR 0,64 (95% interval spolehlivosti 0,51-0,79) v rameni FP a v rameni FP+H v uvedeném pořadí. HR pro celkové přežití byl ve skupině s IHC 2+/FISH+ 0,75 (95% interval spolehlivosti 0,51-1,11) a ve skupině s IHC 3+/FISH+ byl poměr rizik 0,58 (95% interval spolehlivosti 0,41-0,81).

V explorativní analýze podskupin provedené ve studii ToGA (BO18255) nemělo přidání trastuzumabu žádný zjevný přínos s ohledem na dobu celkového přežití u pacientů, jejichž stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) při vstupu do studie byl hodnocen stupněm 2 [poměr rizik 0,96 (95% interval spolehlivosti 0,51-1,79)], a kteří měli neměřitelné [poměr rizik 1,78 (95% interval spolehlivosti 0,87-3,66)] a lokálně pokročilé onemocnění [poměr rizik 1,20 (95% interval spolehlivosti 0,29-4,97)].

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s trastuzumabem u všech podskupin pediatrické populace, pokud jde o rakovinu prsu a žaludku (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika trastuzumabu byla hodnocena analýzou populačního farmakokinetického modelu, ve kterém byla použita souhrnná data 1582 subjektů, včetně pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím nebo časným karcinomem prsu, pokročilým karcinomem žaludku nebo jiným typem nádoru a zdravých dobrovolníků, kteří dostávali intravenózní trastuzumab v 18 studiích fáze I, II a III. Profil koncentrace trastuzumabu v čase byl popsán modelem se dvěma kompartmenty s paralelní lineární a nelineární eliminací z centrálního kompartmentu. V důsledku nelineární eliminace se celková clearance zvyšovala s klesající koncentrací. Proto nelze konstantní hodnotu poločasu rozpadu trastuzumabu odvodit. $T_{1/2}$ klesá s klesající koncentrací v průběhu dávkovacího intervalu (viz tabulka 16). Pacientky s metastazujícím a časným karcinomem prsu měly podobné farmakokinetické

parametry (např. clearance (CL), distribuční objem centrálního kompartmentu V_c) a populačně predikovanou expozici v rovnovážném stavu (C_{min} , C_{max} a AUC). Lineární clearance byla 0,136 l/den u pacientek s metastazujícím karcinomem prsu, 0,112 l/den u pacientek s časným karcinomem prsu a 0,176 l/den u pacientů s pokročilým karcinomem žaludku. Hodnoty parametrů nelineární eliminace u pacientů s metastazujícím nebo časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku byly 8,81 mg/den pro maximální eliminační poměr (V_{max}) a 8,92 $\mu\text{g/ml}$ pro Michaelis-Mentenovu konstantu (K_m). Objem centrálního kompartmentu byl 2,62 l u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a 3,63 l u pacientů s pokročilým karcinomem žaludku. V konečném farmakokinetickém modelu byly jako statisticky významné proměnné ovlivňující expozici trastuzumabu identifikovány, kromě typu primárního nádoru, též tělesná hmotnost, aspartátaminotransferáza a albumin v séru. Výše vlivu těchto proměnných na expozici trastuzumabu však pravděpodobně nemá klinicky významný vliv na koncentraci trastuzumabu.

Populační predikované farmakokinetické hodnoty expozice (medián a 5. až 95. percentil) a hodnoty farmakokinetických parametrů při klinicky relevantních koncentracích (C_{max} a C_{min}) u pacientů s metastazujícím nebo časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku léčených registrovaným týdenními nebo třítýdenními režimy jsou uvedeny níže v tabulce 14 (cyklus 1), v tabulce 15 (rovnovážný stav) a v tabulce 16 (farmakokinetické parametry).

Tabulka 14. Populační predikované farmakokinetické hodnoty expozice v cyklu 1 (medián a 5. až 95. percentil) pro režimy s intravenózním trastuzumabem u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku

Režim	Typ primárního nádoru	n	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{0-21 dní} ($\mu\text{g}\cdot\text{den/ml}$)
8 mg/kg + 6 mg/kg každé 3 týdny	Metastazující karcinom prsu	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	Časný karcinom prsu	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	Pokročilý karcinom žaludku	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1109 (588 – 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	Metastazující karcinom prsu	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 – 1584)
	Časný karcinom prsu	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Tabulka 15. Populační predikované farmakokinetické hodnoty expozice v rovnovážném stavu (medián a 5. až 95. percentil) pro režimy s intravenózním trastuzumabem u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku

Režim	Typ primárního nádoru	n	$C_{min,ss}^*$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{max,ss}^{**}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{ss, 0-21}$ dní ($\mu\text{g.den/ml}$)	Doba do rovnovážného stavu*** (týdny)
8 mg/kg + 6 mg/kg každé 3 týdny	Metastazující karcinom prsu	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	Časný karcinom prsu	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	Pokročilý karcinom žaludku	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	Metastazující karcinom prsu	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	Časný karcinom prsu	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	14

* $C_{min, ss} - C_{min}$ v rovnovážném stavu

** $C_{max, ss} = C_{max}$ v rovnovážném stavu

*** doba na dosažení 90% rovnovážného stavu

Tabulka 16. Populační predikované hodnoty farmakokinetických parametrů v rovnovážném stavu pro intravenózní trastuzumab u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku

Režim	Typ primárního nádoru	n	Rozpětí celkové CL od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (l/den)	Rozpětí $t_{1/2}$ od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (dny)
8 mg/kg + 6 mg/kg každé 3 týdny	Metastazující karcinom prsu	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	Časný karcinom prsu	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	Pokročilý karcinom žaludku	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	Metastazující karcinom prsu	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	Časný karcinom prsu	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Koncová eliminace trastuzumabu

Za použití populačního farmakokinetického modelu byla stanovena doba koncové eliminace trastuzumabu po intravenózním podávání v týdenním nebo třítýdenním režimu. Výsledky těchto simulací ukazují, že u nejméně 95 % pacientů bude dosaženo koncentrace < 1 µg/ml (přibližně 3 % populačně predikované hodnoty $C_{\min,ss}$ nebo kolem 97 % eliminace) do 7 měsíců.

Cirkulující uvolněný HER2 ECD

Explorativní analýza proměnných, o kterých byla data jen od části pacientů, naznačuje, že pacienti s vyšší hladinou odštěpené extracelulární domény HER2 mají rychlejší nelineární clearance (nižší K_m) ($p < 0,001$). Byla zjištěna korelace mezi hladinami odštěpeného antigenu a SGOT/AST. Část vlivu hladiny odštěpeného antigenu na clearance by mohla být vysvětlena hladinami SGOT/AST.

Výchozí hladiny uvolněného HER2 ECD zaznamenané u pacientů s metastazujícím adenokarcinomem žaludku (MGC) byly srovnatelné s hladinami pozorovanými u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu (MBC) a časným karcinomem prsu (EBC) a žádný zřejmý vliv na clearance trastuzumabu nebyl zaznamenan.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyla pozorována akutní toxicita nebo toxicita závislá na podávání opakovaných dávek ve studiích trvajících až 6 měsíců, nebyla též pozorována reprodukční toxicita ve studiích teratologických, ve studiích samičí fertility ani ve studiích pozdní gestační toxicity/placentárního přestupu. Trastuzumab není genotoxický. Studie s trehalózou, hlavní pomocnou látkou, neodhalily žádnou toxicitu.

Nebyly prováděny žádné dlouhodobé studie na zvířatech ke stanovení karcinogenního potenciálu trastuzumabu ani k určení jeho účinku na samčí fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Dihydrát trehalosy
Polysorbát 20

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen ani ředěn jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

KANJINTI nesmí být ředěn s roztoky glukózy vzhledem k možnosti agregace proteinů.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Aseptická rekonstituce a ředění:

Po aseptické rekonstituci vodou pro injekci byla prokázána chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku po dobu 48 hodin při teplotě 2°C – 8°C.

Po aseptickém naředění ve vacích z polyvinylchloridu, polyetylenu nebo polypropylenu s obsahem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) byla prokázána chemická a fyzikální stabilita přípravku KANJINTI až po dobu 30 dnů při teplotě 2 C – 8°C a následně po dobu 24 hodin při teplotě nepřesahující 30°C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok a KANJINTI infuzní roztok použit okamžitě. Pokud není přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemají přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 C – 8°C, pokud rekonstituce a ředění nebyly provedeny v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Rekonstituovaný roztok nezmrazujte.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodech 6.3 a 6.6.

6.5 Druh obalu a obsah balení

KANJINTI 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička o objemu 20 ml z čirého skla třídy I se zátkou z butylové pryže potaženou ochranným filmem a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím ochranným víčkem obsahující 150 mg trastuzumabu.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

KANJINTI 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička o objemu 50 ml z čirého skla třídy I se zátkou z butylové pryže potaženou ochranným filmem a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím ochranným víčkem obsahující 420 mg trastuzumabu.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Je třeba používat vhodnou aseptickou techniku pro rekonstituci a ředění. Musí se pečlivě zajistit sterilita připravovaných roztoků. Protože léčivý přípravek neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační nebo bakteriostatické látky, musí být proto dodržena aseptická technika.

Aseptická příprava, zacházení a uchovávání:

Při přípravě infuze musí být zajištěno aseptické zacházení. Příprava má být:

- provedena za aseptických podmínek vyškolenými pracovníky podle pravidel správné praxe, a to zejména v případě aseptické přípravy parenterálních přípravků
- provedena v laminárním boxu nebo biologicky bezpečném boxu za běžných opatřeních k bezpečnému zacházení s intravenózními přípravky
- následována odpovídajícím uchováváním připraveného roztoku pro intravenózní infuzi, aby se zajistilo udržení aseptických podmínek.

Během rekonstituce má být s přípravkem KANJINTI manipulováno velmi opatrně. Výrazné napěnění během rekonstituce nebo třepání s rekonstituovaným roztokem může vést k obtížím se získáním odpovídajícího množství přípravku KANJINTI, které lze natahnout z injekční lahvičky.

Rekonstituovaný roztok nesmí být zmrazován.

KANJINTI 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Obsah každé 150 mg injekční lahvičky přípravku KANJINTI se rekonstruuje 7,2 ml vody pro injekci (není součástí balení). Jiné rekonstituční roztoky nemají být používány.

Takto je připraveno 7,4 ml roztoku pro jednotlivou dávku obsahující přibližně 21 mg/ml trastuzumabu s pH přibližně 6,1. Přebytek objemu o 4 % zajišťuje, že z každé lahvičky může být natažena deklarovaná dávka 150 mg.

KANJINTI 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Obsah každé 420 mg injekční lahvičky přípravku KANJINTI se rekonstruuje 20 ml vody pro injekci (není součástí balení). Jiné rekonstituční roztoky nemají být používány.

Takto je připraveno 21 ml roztoku pro jednotlivou dávku obsahující přibližně 21 mg/ml trastuzumabu s pH přibližně 6,1. Přebytek objemu o 5 % zajišťuje, že z každé injekční lahvičky může být natažena deklarovaná dávka 420 mg.

KANJINTI injekční lahvička		Objem sterilní vody pro injekci		Výsledná koncentrace
150 mg injekční lahvička	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg injekční lahvička	+	20 ml	=	21 mg/ml

Návod k aseptické rekonstituci:

1) Sterilní stříkačkou injikujte pomalu příslušný objem (jak je uvedeno výše) sterilní vody pro injekci do injekční lahvičky obsahující lyofilizovaný přípravek KANJINTI; proud roztoku směřujte přímo do lyofilizátu.

2) Jemným kroužením s injekční lahvičkou napomáhejte rozpuštění. NETŘEPAT.

Mírné napěnění přípravku během rekonstituce není neobvyklé. Ponechte lahvičku v klidu po dobu přibližně 5 minut. Rekonstituovaný přípravek KANJINTI je bezbarvý až nažloutlý transparentní roztok bez viditelných částic.

Návod k aseptickému ředění rekonstituovaného roztoku

Stanovení objemu roztoku:

- požadovaná úvodní nasycovací dávka 4 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo udržovací týdenní dávka 2 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

Objem (ml) = těl. hmotnost (kg) x dávka (4 mg/kg pro nasyc. dávku nebo 2 mg/kg pro udržovací dávku)
21 (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)

- požadovaná úvodní nasycovací dávka 8 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo udržovací třítýdenní dávka 6 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

Objem (ml) = těl. hmotnost (kg) x dávka (8 mg/kg pro nasyc. dávku nebo 6 mg/kg pro udržovací dávku)
21 (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)

Z injekční lahvičky se natáhne příslušné množství roztoku a přidá se do infuzního vaku s obsahem 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Nepoužívejte roztoky s obsahem glukózy (viz bod 6.2). Jemně obračejte vakem, abyste dostatečně promíchali roztok a nedošlo přitom k napěnění.

Léčivé přípravky pro parenterální podání mají být před aplikací vizuálně zkontrolovány na přítomnost částecek nebo změnu barvy.

Nebyly zaznamenány žádné inkompatibility mezi přípravkem KANJINTI a vaky z polyvinylchloridu, polyetylenu nebo polypropylenu.

Přípravek KANJINTI je určen k jednorázovému použití, protože tento přípravek neobsahuje žádné konzervační látky. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1281/001
EU/1/18/1281/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. květen 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

listopad 2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.