

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ



1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

HERCEPTIN/ХЕРЦЕПТИН 150 mg прашок за концентрат за раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вијала содржи 150 mg на trastuzumab, хуманизирано IgG1 моноклонално антителио произведено од суспензија на култура на клетки од цицач (овариум на кинески хрчак), прочистена со афинитетна и јоноизменувачка хроматографија, вклучувајќи процедури на специфична вирусна инактивација и отстранување.

Реконституираниот раствор на Herceptin содржи 21 mg/ml trastuzumab.

За целосна листа на ексципиенси, видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Прашок за концентрат за раствор за инфузија.

Бел до бледојолт лиофилизиран прашок.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Карцином на дојка

Метастатски карцином на дојка

Herceptin е индициран за третман на возрасни пациенти со HER2-позитивен метастатски карцином на дојка (МКД):

- Како монотерапија за лекување на пациенти кои примиле најмалку два режими на хемотерапија за нивната метастатска болест. Претходната хемотерапија мора да се состоела барем од anthracyclin и taxane, освен доколку пациентите не биле погодни за овие третмани. Пациенти со позитивни хормон - рецептори, исто така, треба претходно да примиле хормонална терапија која не била успешна, освен пациентите кои не се погодни за овој третман.
- Во комбинација со paclitaxel за лекување на пациенти кои не примале хемотерапија за нивната метастатска болест и кај кои anthracycline не е погоден.
- Во комбинација со docetaxel за лекување на пациентите кои не примале хемотерапија за нивната метастатска болест.
- Во комбинација со ароматаза инхибитор за третман на постменопаузални пациенти со хормон-рецептор позитивен МКД, кои претходно не биле третирани со trastuzumab.

Ран карцином на дојка

Herceptin е индициран за третман на возрасни пациенти со HER2 позитивен ран карцином на дојка (РКД):



- по хируршки зафат, хемотерапија (неoadјувантна или адјувантна) и радиотерапија (ако е применливо) (видете дел 5.1).
- по адјувантна хемотерапија, со doxorubicin и cyclophosphamide, во комбинација со paclitaxel или docetaxel.
- во комбинација со хемотерапија, која се состои од docetaxel и carboplatin.
- во комбинација со неoadјувантна хемотерапија проследена со адјувантна терапија со Herceptin, кај локално напредната (вклучувајќи инфламаторна) болест или тумор > 2 cm во дијаметар (видете дел 4.4 и 5.1).

Herceptin треба да се користи само кај пациенти со метастатски или ран карцином на дојка чии тумори имаат или прекумерна експресија на HER2 или HER2 генска амплификација утврдена со точни и валидизирани анализи (видете делови 4.4 и 5.1).

Метастатски карцином на желудник

Herceptin во комбинација со capecitabine или 5-fluorouracil и cisplatin е индициран за третман на возрасни пациенти со HER2-позитивен метастатски аденокарцином на желудник или гастро-езофагеален спој, кои не примале претходен анти-канцер третман за нивната метастатска болест.

Herceptin треба да се користи само кај пациенти со метастатски карцином на желудник (МКЖ), чии тумори имаат прекумерна експресија на HER2 дефинирано со IHC2 + и потврден SISH или FISH резултат, или со IHC 3+ резултат. Треба да се користат точни и валидизирани аналитички методи (видете делови 4.4 и 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

HER2 тестирањето е задолжително пред започнувањето на терапијата (видете делови 4.4 и 5.1). Третманот со Herceptin треба да го започне само лекар кој има искуство во давање на цитотоксична хемотерапија (видете дел 4.4), и треба да го администрира квалификувано медицинско лице.

Важно е да се провери ознаката на производот за да се осигура дека на пациентот се дава точната формулација (интравенска или субкутана фиксна доза), онака како што е пропишано. Интравенската формулација на Herceptin не е наменета за поткожна администрација и треба да се дава само како интравенска инфузија.

Промената на третманот меѓу интравенски Herceptin и субкутана Herceptin формулација и обратно, со три-неделен интервал на дозирање, била испитувана во студијата MO22982 (видете дел 4.8).

Со цел да се спречат грешките при лекувањето, важно е да се проверат ознаките на вијалите за да се осигура дека лекот што се подготвува и администрира е Herceptin (trastuzumab), а не друг лек кој содржи trastuzumab (на пр. trastuzumab emtansine или trastuzumab deruxtecan).



Дозирање

Метастатски карцином на дојка

Три-неделен распоред

Препорачана почетна (loading) доза е 8 mg/kg телесна тежина. Препорачаната доза на одржување на три неделни интервали е 6 mg/kg телесна тежина, почнувајќи три недели по почетната доза.

Неделен распоред

Препорачаната почетна доза на Herceptin е 4 mg/kg телесна тежина. Препорачаната неделна доза на одржување на Herceptin е 2 mg/kg телесна тежина, почнувајќи една недела по почетната доза.

Давање во комбинација со paclitaxel или docetaxel

Во регистрационите студии (H0648g, M77001), paclitaxel или docetaxel биле администрирани следниот ден по првата доза на Herceptin (за дозата, погледнете во Збирниот извештај за особините на лекот paclitaxel или docetaxel) и веднаш по наредните дози на Herceptin доколку претходната доза на Herceptin била добро толерирана.

Давање во комбинација со ароматаза инхибитор

Во регистрационата студија (BO16216) Herceptin и anastrozole биле давани од првиот ден. Немало ограничувања за релативното време на примање на Herceptin и anastrozole (за дозата, видете го Збирниот извештај за особините на лекот anastrozole или други инхибитори на ароматаза).

Ран карцином на дојка

Три-неделен и неделен распоред

Кај три-неделен распоред на терапија, препорачаната почетна доза на Herceptin е 8mg/kg телесна тежина. Препорачаната доза на одржување на Herceptin е 6mg/kg телесна тежина на тро-неделни интервали, започнувајќи три недели по почетната доза. При неделен распоред (почетна доза од 4mg/kg следена со 2mg/kg секоја недела) се администрира конкомитантно со paclitaxel следено со хемотерапија со doxorubicin и cyclophosphamide.

Видете дел 5.1 за дозирање на комбинирана хемотерапија.

Метастатски карцином на желудник

Тринеделен режим

Препорачаната почетна доза е 8 mg/kg телесна тежина. Препорачаната доза на одржување на три-неделни интервали е 6 mg/kg телесна тежина, започнувајќи три недели по почетната доза.

Карцином на дојка и желудник

Времетраење на лекувањето



Пациентите со МКД или МКЖ треба да се лекуваат со Herceptin се до прогресија на болеста.

Пациентот со РКД треба да се лекува со Herceptin во тек на 1 година или до повторна појава на болеста, во зависност од тоа што ќе се случи прво; продолжување на третманот кај РКД подолго од една година не се препорачува (видете дел 5.1).

Намалување на дозата

Во текот на клиничките студии не е изведена редукција на дозата на Herceptin. Пациентите можат да продолжат со терапија во текот на периодите на реверзибилна миелосупресија индуцирана од хемотерапијата, но треба внимателно да се следени заради можни компликации од неутропенија во текот на овој период. За подетални информации околу намалување на дозата или одложување на терапијата со paclitaxel, docetaxel или инхибитори на ароматаза, погледнете во соодветниот Збирен извештај за особините на лекот.

Ако процентот на ежекционата фракција на левата комора (ЛКЕФ) опадне за ≥ 10 поени од почетната вредност (baseline) и под 50 %, лекувањето треба да се прекине и да се повтори процената на ЛКЕФ по околу 3 недели. Дојколку нема подобрување на ЛКЕФ, или ако истата и натаму опаѓа, или пак ако настане симптоматска конгестивна срцева слабост (КСС), треба сериозно да се размисли за прекин на терапијата со Herceptin, освен во случај кога предностите од терапијата кај пациентот ги надминуваат ризиците. Овие пациенти треба да се упатат за проценка кај кардиолог и да се следат.

Пропуштени дози

Ако пациентот пропуштил доза на Herceptin за една недела или помалку, тогаш вообичаената доза на одржување треба да се примени колку е можно побрзо (неделен режим: 2mg/kg; три-неделен режим: 6mg/kg). Не треба да се чека наредниот планиран циклус. Последователните дози на одржување треба да се даваат 7 дена или 21 ден подоцна во зависност од тоа дали се практикува неделен или тро-неделен распоред.

Ако пациентот пропуштил доза на Herceptin подолго од една недела, потребно е да се даде повторна почетна доза на Herceptin во времетраење од околу 90 минути (неделен распоред: 4 mg/kg; тро-неделен распоред: 8 mg/kg) колку е можно побрзо. Наредните дози на одржување на Herceptin (неделен распоред: 2 mg/kg; тро-неделен распоред 6 mg/kg соодветно) треба да се даваат 7 дена или 21 ден подоцна соодветно на распоредот на давање на терапијата.

Посебни популации

Не се спроведени посебни фармакокинетски студии кај стари лица и лица со бубрежно или хепатално засегане. Во фармакокинетската популациона анализа, не се покажало дека возраста и реналното оштетување влијаеле на диспозицијата на trastuzumab.

Педијатриска популација

Нема релевантна употреба на Herceptin кај педијатриска популација.

Начин на администрација

Почетната доза на Herceptin треба да се дава како 90-минутна интравенска инфузија. Да не се дава како интравенски болус. Интравенската инфузија со Herceptin треба да се дава од страна на професионален здравствен работник кој е обучен да менаџира анафилакса и има достапен сет за пружање на прва помош. Пациентите треба да се следат барем шест часа по почетокот на првата инфузија и два часа по почетокот на



наредните инфузии за симптоми како што се треска и студ или други симптоми поврзани со инфузијата (видете ги деловите 4.4 и 4.8). Прекин или намалување на инфузионата рата може да помогнат да се контролираат таквите симптоми. Инфузијата може повторно да се отпочне кога симптомите ќе се намалат.

Ако почетната доза добро се толерира, наредните дози можат да се даваат како 30-минутна инфузија.

Околу упатство за растварање на интравенската формулација на Herceptin пред администрација, видете го делот 6.6.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на trastuzumab, глувчешки протеини или некој од ексципиентите наведени во делот 6.1
- Тешка диспнеа во мирување како компликација на напреден малигнитет или во случај кога е потребна дополнителна терапија со кислород.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Следливост

За да се подобри следливоста на биолошките лекови, заштитеното име и бројот на серијата треба јасно да се забележат.

Тестирањето за HER2 мора да се спроведе во специјализирана лабораторија која треба да обезбеди соодветна валидација на процедурите за тестирање (видете дел 5.1).

Во моментот нема податоци од клинички студии за повторен третман кај пациенти претходно третирани со Herceptin во адјувантен сетинг.

Срцева дисфункција

Опити забелешки

Пациентите третирани со Herceptin имаат зголемен ризик од развој на конгестивна срцева слабост- KCC (New York Heart Association [NYHA] класа II-IV) или асимптоматска срцева дисфункција. Овие настани се забележани кај пациенти кои примаат терапија со Herceptin како монотерапија или во комбинација со paclitaxel или docetaxel, особено по хемотерапија која содржи anthracycline (doxorubicin или epirubicin). Тие настани можат да бидат умерени до тешки и биле поврзани со смрт (видете дел 4.8). Освен тоа, потребно е да се обрне особено внимание при лекување на пациентите со зголемен срцев ризик, на пример хипертензија, документирана коронарна артериска болест, KCC, ЛКЕФ <55%, постара возраст.

На сите кандидати за лекување со Herceptin, но особено оние со претходна изложеност на anthracycline и cyclophosphamide (AC), треба да им се направи основна проценка на срцева функција, заедно со анамнеза и физикален преглед, ЕКГ, ехокардиографија и/или MUGA скен (скен со мултипортално стекнување) или магнетна резонанца. Следењето може да помогне да се откријат пациентите кај кои настанува срцева дисфункција. Проценка на срцевата функција, спроведена во почетокот, треба да се

повторува на секои 3 месеци во тек на лекувањето и на секои 6 месеци по прекилот на лекувањето се до 24 месеци од претходното давање на Herceptin. Потребно е да се направи внимателна процена на ризици и предности пред да се донесе одлука за лекување со Herceptin.

Trastuzumab може да перзистира во циркулацијата во период до 7 месеци по прекилот на лекувањето со Herceptin врз основа на популациска фармакокинетска анализа за сите достапни податоци (видете дел 5.2). Пациентите кои примаат anthracycline по прекин на Herceptin може да имаат зголемен ризик за срцева дисфункција. Ако е возможно, лекарите треба да избегнуваат терапија заснована на anthracycline во период 7 месеци по прекин на Herceptin. Ако се користат anthracycline, срцевата функција на пациентот треба внимателно да се следи.

Кај пациенти кај кои постои загриженост во врска со кардиоваскуларната функција потребно е да се спроведе формална кардиолошка процена, по базичниот скрининг. Кај сите пациенти срцевата функција треба да се следи во текот на лекувањето (на пример, на секои 12 месеци). Следењето може да помогне да се откријат пациентите кај кои настанала срцева дисфункција. Пациентите кои развиле асимптоматска срцева дисфункција може да имаат повеќе корист од често следење (на пример на секои 6-8 недели). Ако пациентот има континуирано намалување на левовентрикуларната функција, лекарот треба да размисли за прекин на терапијата ако нема клиничка предност од терапијата со Herceptin.

Безбедноста на продолжувањето или повторното започнување на Herceptin кај пациенти со срцева дисфункција не била испитувана проспективно. Ако процентот на LVEF (лева ветрикуларна ежекциона фракција) се намали ≥ 10 поени од основната вредност (baseline) и под 50%, лекувањето треба да се прекине и да се спроведе процена на LVEF по околу 3 недели. Ако LVEF не се подобри или и натаму опаѓа, треба да се размисли за прекин на Herceptin, освен во случај кога предноста за пациентот го надминува ризикот. Сите такви пациенти треба да се упатат за процена од страна на кардиолог и да се следат.

Ако настане симптоматска срцева слабост во тек на терапијата со Herceptin, таа треба да се лекува со стандардни лекови за КСС. Повеќето пациенти кај кои настанала КСС или асимптоматска срцева дисфункција во регистрационите студии, состојбата се подобрила по стандардното лекување на КСС кое се состои од АКЕ инхибитор или ангиотензин рецептор блокатор и бета блокатор. Поголем дел од пациентите со срцеви симптоми и доказ за клиничката предност од лекувањето со Herceptin продолжиле со терапија без дополнителни клинички срцеви настани.

Метастатски карцином на дојка

Herceptin и anthracyclin не треба да се даваат истовремено во комбинација кај МКД.

Пациентите со МКД кои претходно примале anthracycline имаат ризик за срцева дисфункција при лекувањето со Herceptin иако ризикот е понизок отколку со истовремено давање на Herceptin и anthracycline.

Ран карцином на дојка

За пациенти со РКД, процената на срцевата функција треба да се повторува на секои 3 месеци во текот на лекувањето и 6 месеци по прекилот на лекувањето се до 24 месеци



од последното давање на Herceptin. Кај пациентите кои примаат хемотерапија со anthracycline потребно е натамошно следење кое треба да се врши годишно, до 5 години од давањето на Herceptin, или подолго ако се забележи континуирано намалување на LVEF.

Пациентите со анамнеза на миокарден инфаркт (МИ), ангина пекторис за која е потребен медицински третман, анамнеза за постоечка КСС (NYHA класа II -IV), LVEF <55%, друга кардиомиопатија, срцева аритмија за која е потребен медицински третман, клинички значајна срцева валвуларна болест, лошо контролирана хипертензија (хипертензија контролирана со достапно стандардно медицинско лекување), и хемодинамски ефективна перикардна ефузија биле исклучени од регистрационите студии за адјувантна и неoadјувантна терапија кај РКД со Herceptin и затоа не се препорачува третман кај овие пациенти.

Адјувантно лекување

Herceptin и anthracycline не треба да се даваат истовремено во комбинација кај адјувантна терапија.

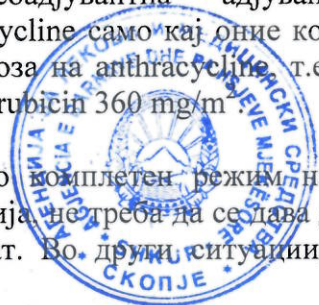
Кај пациенти со РКД било забележано зголемување на инциденцата на симптоматски и асимптоматски срцеви настани кога Herceptin бил даван по хемотерапија која содржи anthracycline во споредба со давање на не-anthracycline режим на docetaxel и carboplatin и било поназначено кога Herceptin-от бил даван истовремено отколку кога бил даван секвенцијално со taxanes. Без оглед кој режим се користи, повеќето симптоматски срцеви настани се случиле во текот на првите 18 месеци. Во една од 3 спроведени регистрациони студии во кои просечното следење било 5,5 години (BCIRG006) било забележано континуирано зголемување на кумулативната стапка на симптоматски срцеви или LVEF настани кај пациенти кои примале Herceptin истовремено со таксан по терапија со anthracycline до 2,37% во споредба со околу 1% во двете компаративни гранки (anthracycline плус cyclophosphamide проследено со taxane и taxane, carboplatin и Herceptin).

Ризик факторите за срцеви настани идентификувани во 4 големи адјувантни студии вклучиле напредната возраст (>50 години), ниска LVEF (<55%) при првата проценка (baseline), пред или по започнување на третман со paclitaxel, намалување на LVEF за 10-15 поени, и претходна или истовремена употреба на антихипертензивни лекови. Кај пациентите кои примале Herceptin по завршување на адјувантна хемотерапија, ризикот за срцева дисфункција бил асоциран со поголема кумулативна доза на anthracycline даден пред започнување на терапијата со Herceptin и индекс на телесна тежина (Body Mass Index -BMI) >25 kg/m².

Неoadјувантно-адјувантно лекување

Кај пациенти со РКД кои можат да примаат неoadјувантна – адјувантна терапија, Herceptin треба да се дава истовремено со anthracycline само кај оние кои не примале претходно хемотерапија и во режими со ниска доза на anthracycline, т.е. максимална кумулативна доза на doxorubicin 180 mg/m² или epirubicin 360 mg/m².

Ако пациентите биле третирани истовремено со комплетен режим на нискодозни anthracycline и Herceptin како неoadјувантна терапија не треба да се дава дополнителна цитотоксична хемотерапија по хируршкиот зафат. Во други ситуации, одлуката за



дополнителна цитотоксична хемотерапија се донесува врз основа на индивидуални фактори.

Искуството од истовременото давање на trastuzumab со нискодозни anthracycline режими во моментот е ограничено на две студии (MO16432 и BO22227).

Во регистрационата студија MO16432, Herceptin бил даван истовремено со неoadjuvantна хемотерапија која содржела три циклуси на doxorubicin (кумулативна доза 180 mg/m^2).

Инциденцата на симптоматската кардијална дисфункција била 1,7% во гранката со Herceptin.

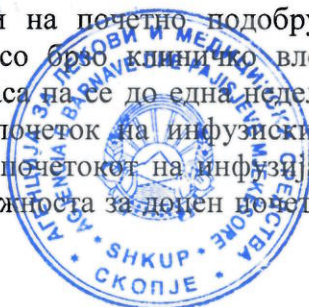
Регистрационата студија BO22227 била дизајнирана за да се демонстрира не-инфериорноста на лекувањето со субкутана формулација на Herceptin наспроти интравенска формулација на Herceptin врз основа на ко-примарна РК и ефикасноста како крајна цел (trastuzumab C_{trough} при пред-дозен Циклус 8, и стапка на pCR при хируршки зафат) (Видете дел 5.1 од Збирниот извештај за особините на лекот за Herceptin – субкутана формулација). Во регистрационата студија BO22227, Herceptin се давал истовремено со неoadjuvantна хемотерапија која содржела 4 циклуси на epirubicin (кумулативна доза 300 mg/m^2); при средно следење кое изнесувало повеќе од 70 месеци, инциденцата на срцева слабост/ конгестивната срцева слабост била 0,3% во гранката во која се давал интравенски Herceptin.

Клиничкото искуство е ограничено кај пациенти на возраст над 65 години.

Реакции поврзани со инфузија (Infusion-related reactions - IRR) и хиперсензитивност

Пријавени се сериозни реакции поврзани со инфузијата - IRR по инфузија со Herceptin вклучувајќи диспнеја, хипотензија, свирежи во градите, хипертензија, бронхоспазам, суправентрикуларна тахиаритмија, намалена сатурација со кислород, анафилакса, респираторен дистрес, уртикарија и ангиоедем (видете дел 4.8). Може да се користи премедикација за да се намали ризикот за појава на овие настани. Поголемиот дел на овие настани се случуваат во тек на или по 2,5 часа од почетокот на првата инфузија. Доколку настане инфузиска реакција потребно е да се прекине или забави инфузијата и пациентот треба да се следи се до исчезнување на сите забележани симптоми (видете дел 4.2). Овие симптоми може да се третираат со аналгетик/антипиретик како што е paracetamol или антихистаминик како diphenhydramine. Кај поголемиот дел од пациентите настанало повлекување на симптомите и потоа примале натамошни инфузии со Herceptin. Сериозните реакции биле успешно лекувани со супортивна терапија како кислород, бета-агонисти, и кортикостероиди. Во ретки случаи, овие реакции се поврзани со клинички тек кој кулминирал со фатален исход. Пациентите кои имале диспнеја при мирување заради компликации на напредна малигна болест и коморбидитети може да имаат зголемен ризик од фатална инфузиска реакција. Затоа, овие пациенти не треба да се третираат со Herceptin (видете дел 4.3).

Исто така пријавени се и случаи на почетно подобрување следено со клиничко влошување и одложени реакции со брзо клиничко влошување. Фаталните случаи настанале во период од неколку часа на се до една недела по инфузијата. При многу ретки случаи, пациентите имале почеток на инфузиските симптоми и пулмонални симптоми по повеќе од 6 часа од почетокот на инфузијата со Herceptin. Пациентите треба да бидат предупредени за можноста за доен почеток на симптомите и треба да



бидат упатени дека е потребно да го контактираат нивниот лекар ако се појават такви симптоми.

Белодробни настани

Регистрирани се тешки белодробни настани при употребата на Herceptin во постмаркетиншка пракса (видете дел 4.8). Овие настани повремено биле фатални. Освен тоа, регистрирани се случаи на интерстицијална белодробна болест вклучувајќи белодробни инфилтрати, акутен респираторен дистрес синдром, пневмонија, пневмонитис, плеврална ефузија, респираторен дистрес, акутен пулмонален едем и респираторна инсуфициенција. Ризик факторите поврзани со интерстицијална белодробна болест вклучуваат претходна или истовремена употреба на антинеопластична терапија како што се taxane, gemcitabine, vinorelbine и радијациска терапија. Овие настани може да се јават како дел од инфузиска реакција или да имаат одложен почеток. Пациентите кои имале диспнеја во мирување, заради компликации на напреднат малигнитет и коморбидитети може да имаат зголемен ризик за белодробни настани. Затоа, овие пациенти не треба да се лекуваат со Herceptin (видете дел 4.3). Потребно е да се внимава на појава на пневмонитис, особено кај пациенти кои се лекуваат истовремено со taxane.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Не се спроведени формални студии за интеракција на лекови. Во текот на клиничките студии не се регистрирани клинички значајни интеракции помеѓу Herceptin и другите лекови кои биле истовремено користени.

Ефект на trastuzumab врз фармакокинетиката на други антинеопластични лекови

Фармакокинетските податоци од студиите BO15935 и M77004 кај жени со HER2-позитивен МКД сугерирале дека изложеноста на paclitaxel и doxorubicin (и нивните главни метаболити 6- α hydroxyl-paclitaxel, POH и doxorubicinol, DOL) не се променила во присуство на trastuzumab (8 mg/kg или 4 mg/kg IV почетна доза 6mg/kg на секои 3 недели или 2mg/kg на секоја недела IV, соодветно).

Меѓутоа, trastuzumab може да ја зголеми вкупната изложеност на еден метаболит на doxorubicin, (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone, D7D). Биоактивноста на D7D и клиничкото влијание на порастот на овој метаболит не се јасни.

Податоците од студијата JP16003, студија на Herceptin со една гранка (4 mg/kg IV почетна доза и 2 mg/kg IV неделно) и docetaxel (60 mg/m² IV) кај Јапонки со HER2 позитивен МКД, сугерирале дека истовременото давање на Herceptin немало влијание на фармакокинетиката на единечната доза на docetaxel. Студијата JP19959 била подстудија на BO18255 (ToGA), спроведена кај машки и женски Јапонски пациенти со напреднат гастричен карцином со цел да се испита фармакокинетиката на capecitabine и cisplatin кога се користат со или без Herceptin. Резултатите од оваа подстудија сугерираат дека изложеноста на биоактивните метаболити (на пример 5-FU) на capecitabine не била афектирана од истовременото давање на cisplatin или истовремената употреба на cisplatin плус Herceptin. Меѓутоа, самиот capecitabine покажал повисоки концентрации и подолг полуживот кога бил комбиниран со Herceptin. Податоците исто така сугерирале дека фармакокинетиката на cisplatin не била афектирана од истовремената употреба на capecitabine или истовремената употреба на capecitabine плус Herceptin.

Фармакокинетските податоци од студијата H4613g/GO01305 кај пациентите со метастатски или локално напреднат неоперабилен HER2-позитивен карцином сугерирале дека trastuzumab немал влијание на фармакокинетиката на carboplatin.

Ефект на антинеопластични лекови врз фармакокинетиката на trastuzumab

Со споредба на симулирани серумски концентрации на trastuzumab после монотерапија со Herceptin (4 mg/kg ТТ почетна доза / 2 mg/kg ТТ еднаш неделно IV) и забележани серумски концентрации кај јапонски жени со HER2- позитивен МКД (студија JP16003) нема докази за фармакокинетски ефект од истовремена употреба на docetaxel врз фармакокинетиката на trastuzumab.

Споредбата на резултатите за фармакокинетиката од две фаза II студии (BO15935 и M77004) и една фаза III студија (H0648g) во кои пациентите биле истовремено третирани со Herceptin и paclitaxel и две фаза II студии, во кои Herceptin бил даван како монотерапија (W016229 и MO16982), кај жени со HER2-позитивен МКД укажува на тоа дека поединечните и средните минимални серумски концентрации на trastuzumab варираше во различни студии, но немало јасен ефект од истовремена примена на paclitaxel врз фармакокинетиката на trastuzumab. Споредбата на податоците за фармакокинетиката на trastuzumab од студијата M77004 во која жените со HER2-позитивен МКД се истовремено третирани со Herceptin, paclitaxel и doxorubicin со trastuzumab во студии, каде што Herceptin бил даван како монотерапија (H0649g) или во комбинација со anthracycline и плус cyclophosphamid или paclitaxel (студија H0648g), не сугерирала ефект на doxorubicin и paclitaxel врз фармакокинетиката на trastuzumab.

Фармакокинетските податоци од студијата H4613g/GO01305 сугерирале дека carboplatin немал влијание на фармакокинетиката на trastuzumab.

Истовременото давање на anastrozole не влијаело на фармакокинетиката на trastuzumab.

4.6 Плодност, бременост и доење

Жени во репродуктивен период

Жените во репродуктивен период треба да се советуваат да користат ефикасна контрацепција за време на терапијата со Herceptin и 7 месеци по завршување на третманот (видете дел 5.2).

Бременост

Спроведени се репродукциски студии кај Synomolgus мајмуни во дози до 25 пати поголеми од неделните дози на одржување кај луѓето - 2 mg/kg Herceptin интравенска формулација и не биле најдени докази за нарушена плодност или оштетување на фетусот. Бил регистриран плацентарен премин на trastuzumab во текот на раниот (20-50 дена од бременоста) и доцниот (120-150 дена од бременоста) фетален развоен период. Не е познато дали Herceptin може да влијае на репродуктивна способност. Бидејќи анималните репродуктивни студии не се секогаш предиктивни во однос на одговорот кај луѓето, Herceptin треба да се избегнува за време на бременост освен ако потенцијалната корист за мајката не го надминува потенцијалниот ризик за фетусот.

Во пост-маркетиншки студии, случаите на фетален ренален раст и/или функционално оштетување поврзано со олигохидрамнион, некои поврзани со фатална пулмонална хипоплазија на фетусот, биле пријавени кај бремени жени кои биле третирани со Herceptin. Жените кои останале бремени треба да бидат советувани за можноста за

оштетување на фетусот. Ако бремената жена е третирана со Herceptin или ако пациентката забремени додека прима Herceptin или во рок од 7 месеци по последната доза на Herceptin, пожелно е внимателно следење од страна на мултидисциплинарен тим.

Доење

Една студија спроведена кај Synomolgus мајмуни, во дози 25 пати поголеми од неделната доза на одржување кај луѓе од 2 mg/kg Herceptin интравенска формулација од 120 до 150 ден од бременоста, покажа дека trastuzumab се излучува во мајчиното млеко по породувањето. Изложувањето на trastuzumab во текот на бременоста и присуството на trastuzumab во серумот на мајмуните во доенечка возраст не било поврзано со несакани ефекти врз нивниот раст или развој од раѓање до 1 месец. Не е познато дали trastuzumab се излучува во мајчиното млеко. Бидејќи човечкиот IgG1 се излучува во мајчиното млеко, а можноста за штета кај детето не е позната, жените не треба да дојат за време на терапијата со Herceptin и 7 месеци по последната доза.

Плодност

Нема достапни податоци за фертилитет.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Herceptin има мало влијание врз способноста за возење и ракување со машини (видете дел 4.8). Вртоглавица и сомнолентност може да се појават за време на третман со Herceptin (видете дел 4.8). Пациентите кои имаат симптоми поврзани со инфузијата (видете дел 4.4) треба да се советуваат да не возат и да не ракуваат со машини додека симптомите не се намалат.

4.8 Несакани дејства

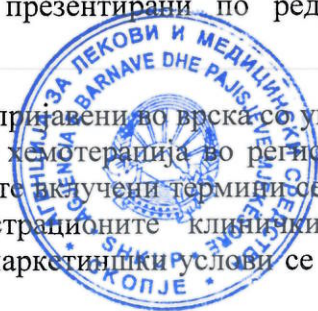
Резиме на профилот на безбедност

Меѓу најсериозните и/или чести несакани реакции пријавени при употреба на Herceptin (интравенска и субкутана формулација) до денес се срцева дисфункција, реакции поврзани со инфузијата, хематотоксичност (особено неутропенија), инфекции и белодробни несакани реакции.

Табеларен список на несакани реакции

Во овој дел, се користат следниве категории на фреквенција: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10,000$), непознати (не може да се утврдат од достапните податоци). Во рамките на секоја група, несаканите реакции се презентирани по редослед на намалување на сериозноста.

Во Табела 1 се прикажани несакани реакции кои биле пријавени во врска со употребата на интравенски Herceptin сам или во комбинација со хемотерапија во регистрациони клинички студии и во пост-маркетиншка употреба. Сите вклучени термини се базираат на највисок процент кој е забележан во регистрационите клинички студии. Дополнително, термините кои се групирани во пост-маркетиншки услови се вклучени во табела 1.

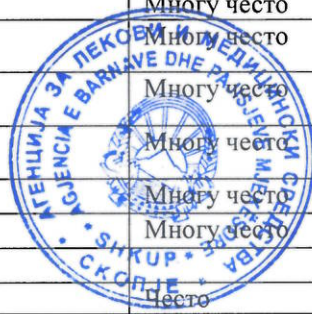


Табела 1 Несакани дејства пријавени при монотерапија со интравенски Нерсертин или во комбинација со хемотерапија во регистрациони студии (n=8386) и во пост-маркетиншка употреба.

Систем орган класа	Несакана реакција	Фреквенција
Инфекции и инфестации	Инфекции	Многу често
	Назофарингит	Многу често
	Неутропенична сепса	Често
	Циститис	Често
	Инфлуенца	Често
	Синузитис	Често
	Инфекција на кожа	Често
	Ринитис	Често
	Инфекции на горен респираторен тракт	Често
	Уринарни инфекции	Често
Бенигни, малигни и неспецифицирани неоплазми (вклучително цисти и полипи)	Прогресија на малигна неоплазма	Непознато
	Прогресија на неоплазма	Непознато
Пореметувања на крвта и лимфниот систем	Фебрилна неутропенија	Многу често
	Анемија	Многу често
	Неутропенија	Многу често
	Намален број на леукоцити/леукопенија	Многу често
	Тромбоцитопенија	Многу често
	Хипопротромбинемия	Непознато
	Имуна тромбоцитопенија	Непознато
Пореметувања на имун систем	Хиперсензитивност	Често
	+ Анафилактична реакција	Ретко
	+ Анафилактичен шок	Ретко
Пореметувања на метаболизам и исхрана	Намалена телесна тежина/губиток на тежина	Многу често
	Анорексија	Многу често
	Синдром на туморска лиза	Непознато
	Хиперкалемија	Непознато
Психијатриски пореметувања	Инсомнија	Многу често
	Анксиозност	Често
	Депресија	Често
Пореметувања на нервен систем	¹ Тремор	Многу често
	Зашеметеност	Многу често
	Главоболка	Многу често
	Парестезија	Многу често
	Дисгезија	Многу често
	Периферна невропатија	Често
	Хипертонија	Често
	Сомнолентност	Често
Пореметувања на очите	Конјунктивитис	Многу често
	Зголемено солзење	Многу често
	Суво око	Често
	Папилоедем	Непознато



Систем орган класа	Несакана реакција	Фреквенција
	Ретинални хеморагии	Непознато
Пореметувања на ушите и лавиринтот	Глувост	невообичаено
Срцеви пореметувања	¹ Намален крвен притисок	Многу често
	¹ Зголемен крвен притисок	Многу често
	¹ Нерегуларно срцебиене	Многу често
	¹ Срцев флатер	Многу често
	Намалена ежекциона фракција*	Многу често
	⁺ Срцева слабост (конгестивна)	Често
	⁺ ¹ Суправентрикуларна тахиаритмија	Често
	Кардиомиопатија	Често
	¹ Палпитации	Често
	Перикарден излив	невообичаено
	Кардиоген шок	Непознато
	Присутен галопен ритим	Непознато
Васкуларни пореметувања	Бранови на врелина	Многу често
	⁺ ¹ Хипотензија	Често
	Вазодилатација	Често
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања		
	⁺ Диспнеа	Многу често
	Кашлица	Многу често
	Епистакса	Многу често
	Ринореа	Многу често
	⁺ Пневмонија	Често
	Астма	Често
	Белодробни пореметувања	Често
	⁺ Плеврална ефузија	Често
	⁺ ¹ Свирење во градите	Непознато
	Пневмонитис	Непознато
	⁺ Пулмонална фиброза	Непознато
	⁺ Респираторен дистрес	Непознато
	⁺ респираторна инсуфициенција	Непознато
	⁺ белодробна инфилтрација	Непознато
	⁺ Акутен пулмонален едем	Непознато
	⁺ акутен респираторен дистрес синдром	Непознато
	⁺ бронхоспазам	Непознато
	⁺ хипоксија	Непознато
	⁺ намалена кислородна сатурација	Непознато
	Ларингеален едем	Непознато
	Ортопнеа	Непознато
	Пулмонален едем	Непознато
	Интерстицијална белодробна болест	Непознато
Гастроинтестинални пореметувања	Дијареа	Многу често
	Повраќање	Многу често
	Гадење	Многу често
	¹ Оток на усните	Многу често
	Абдоминална болка	Многу често
	Диспепсија	Многу често
	Опстипација	Многу често
	Стоматитис	Многу често
	Хемороиди	Често



Систем орган класа	Несакана реакција	Фреквенција
Хепатобилијарни пореметувања	Сува уста	Често
	Хепатоцелуларна повреда	Често
	Хепатитис	Често
	Осетливост на црниот дроб	Често
	Жолтица	Ретко
Пореметувања на кожа и поткожно ткиво	Еритем	Многу често
	Осип	Многу често
	Оток на лицето	Многу често
	Алопеција	Многу често
	Пореметувања на ноктите	Многу често
	Синдром на палмо-плантарна еритроидестезија	Многу често
	Акни	Често
	Сува кожа	Често
	Ехимози	Често
	Хиперхидроза	Често
	Макулопапуларен раш	Често
	Пруритус	Често
	Онихоклазија	Често
	Дерматитис	Често
	Уртикарија	Невообичаено
Мускулоскелетни пореметувања и пореметувања на сврзно ткиво	Ангиоедем	Непознато
	Артралгија	Многу често
	Затегнатост на мускулатурата	Многу често
	Миалгија	Многу често
	Артритис	Често
	Болка во грбот	Често
	Коскена болка	Често
	Мускулни спазми	Често
	Болка во вратот	Често
Ренални и уринарни пореметувања	Болка во екстремитет	Често
	Бубрежно пореметување	Често
	Мембранозен гломерулонефрит	Непознато
	Гломерулонефропатија	Непознато
Бременост, пуерпериум и перинатални состојби	Бубрежа инсуфициенција	Непознато
	Олигохидрамнион	Непознато
	Ренална хипоплазија	Непознато
Пореметувања на репродуктивен систем и дојка	Пулмонална хипоплазија	Непознато
	Инфламација на дојка/маститис	Често
Општи пореметувања и состојба на местото на давање на лекот	Астенија	Многу често
	Болка во градите	Многу често
	Треска	Многу често
	Замор	Многу често
	Симптоми налик на инфлуенца	Многу често
	Инфузиска реакција	Многу често
	Болка	Многу често
	Пирексија	Многу често
	Мукозна инфламација	Многу често
	Периферен едем	Многу често
	Слабост	Често
	Едем	Често



Систем орган класа	Несакана реакција	Фреквенција
Повреда, труење и компликации при процедурата	Контузија	Често

+ Означува несакана реакција пријавена како поврзана со фатален исход

1 Означува несакани реакции кои се во голема мерка пријавени со реакции поврзани со инфузијата. Специфични проценти не се достапни.

* Забележана при комбинирана терапија по примена на anthracycline и комбинирана со taxane

Опис на избрани несакани реакции

Кардијална дисфункција

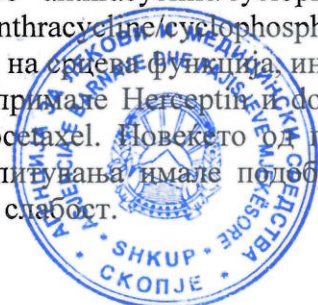
Конгестивната срцева слабост (NYHA класа II - IV) е честа несакана реакција поврзана со употребата на Herceptin која може да заврши со фатален исход (видете дел 4.4). Кај пациенти третирани со Herceptin биле забележани знаци и симптоми на срцева дисфункција, како што се диспнеа, ортопнеа, зачестена кашлица, белодробен едем, S3 галоп, или намалена вентрикуларна ежекциона фракција (видете дел 4.4).

Во 3 регистрациони студии со адјувантен Herceptin во комбинација со хемотерапија, инциденцата на срцева дисфункција од степен 3/4 (особено симптоматска конгестивна срцева слабост) била слична кај пациенти кои примале само хемотерапија (т.е. не примале Herceptin) и кај пациенти кои примале Herceptin последователно по таксан (0,3-0,4%). Стапката била највисока кај пациенти кои примале Herceptin истовремено со taxane (2,0%). Искуството на истовремено давање на Herceptin и режим на дозирање со ниски дози на anthracycline е ограничено во неоадјувантен сетинг (видете дел 4.4).

Кога Herceptin бил даван по завршување на адјувантна хемотерапија, била забележана NYHA класа III-IV срцева слабост кај 0,6% од пациентите во групата која примала терапија една година, по средно следење на пациентите од 12 месеци. Во студијата BO16348, по следење на пациентите од 8 години, инциденцата на тешка хронична срцева инсуфициенција (NYHA класа III и IV), во гранката каде Herceptin се давал во тек на 1 година била 0,8%, а стапката на блага симптоматска и асимптоматска левовентрикуларна дисфункција била 4,6%.

Реверзибилноста на тешката ХСС (дефинирана како секвенца на најмалку две консекутивни вредности на LVEF ≥ 50 % по настанот) била докажана кај 71,4 % од пациентите третирани со Herceptin. Реверзибилноста на благата симптоматска и асимптоматска лево вентрикуларна дисфункција била потврдена кај 79,5 % пациенти. Околу 17% несакани настани поврзани со кардијална дисфункција се јавиле по завршување на терапијата со Herceptin.

Во регистрационите студии на интравенски Herceptin кај метастатска болест, инциденцата на срцева дисфункција варираше меѓу 9% и 12% кога е во комбинација со paclitaxel во споредба со 1% - 4% кога се користел само paclitaxel. При монотерапија, стапката е 6% - 9%. Највисока стапка на срцева дисфункција е забележана кај пациентите кои примале Herceptin истовремено со anthracycline/cyclophosphamide (27%), и била значително повисока отколку само кај anthracycline/cyclophosphamide (7% - 10%). Во наредните студии со потенцијално следење на срцева дисфункција, инциденцата на симптоматска ХСС била 2,2% кај пациенти кои примале Herceptin и docetaxel, во споредба со 0% кај пациенти кои примале само docetaxel. Повеќето од пациентите (79%), кои развиле срцева дисфункција во овие испитувања имале подобрување по примањето на стандарден третман за хронична срцева слабост.



Инфузионни реакции, реакции налик на алергиски и преосетливост

Се проценува дека околу 40% од пациентите кои се лекуваат со Herceptin ќе имаат некоја форма на реакции поврзани со инфузијата. Сепак, поголемиот дел од реакциите поврзани со инфузијата се благи до умерени по интензитет (NCI-CTC систем на оценување) и имаат тенденција да се случат во почетокот на третманот, односно во тек на прва, втора и трета инфузија а при следните инфузии, фреквенцијата се намалува. Реакциите вклучуваат треска, висока температура, диспнеа, хипотензија, свирежи при дишењето, бронхоспазам, тахикардија, намалена сатурација со кислород, респираторен дистрес, осип, гадење, повраќање и главоболка (видете дел 4.4). Стапката на реакции од сите степени поврзани со инфузијата варира во различни студии во зависност од индикацијата, методологиите за собирање податоци како и дали trastuzumab бил даден истовремено со хемотерапија или како монотерапија.

Тешките анафилактички реакции кои бараат итна дополнителна интервенција може да настанат обично за време на првата или втората инфузија на Herceptin (видете дел 4.4) и биле поврзани со фатален исход.

Анафилактоидни реакции биле забележани во изолирани случаи.

Хематотоксичност

Фебрилна неутропенија, леукопенија, анемија, тромбоцитопенија и неутропенија се случуваат многу често. Зачестеноста на појавата на хипопротромбинемия е непозната. Ризикот од неутропенија може да биде малку зголемен кога trastuzumab се дава со docetaxel по anthracyclineска терапија.

Белодробни настани

Тешките белодробни несакани реакции може да се јават при употреба на Herceptin и биле поврзани со фатален исход. Тие вклучуваат, но не се ограничени на белодробни инфилтрати, акутен респираторен дистрес синдром, пневмонија, пневмонитис, плеврален излив, респираторен дистрес, акутен белодробен едем и респираторна инсуфициенција (види дел 4.4).

Детали за мерките за минимизирање на ризиците, кои се во согласност со Планот за управување со ризици на ЕУ се прикажани во делот (4.4) Предупредувања и мерки на претпазливост.

Имуногеност

Во студијата (BO22227), која опфаќа третман и неoadјувантнен-и адјувантнен третман кај РКД средно следење кое надминува 70 месеци, 10,1 % (30/296) од пациентите лекувани со интравенски Herceptin развиле антитела против trastuzumab. Неутрализирачките anti-trastuzumab антитела биле откриени во пост-базичните примероци кај 2 од 30 пациенти од Herceptin интравенската група.

Клиничкото значење на овие антитела е непознато. Присуството на анти- trastuzumab антитела немало значење врз фармакокинетиката, ефикасноста (утврдени со патолошки комплетен одговор [ПКО] и преживување без настани ПБН) и безбедноста утврдени со појава на реакции поврзани со администрација (РПА) на интравенски Herceptin.

Не постојат податоци за имуногеност достапни за Herceptin кај карцином на желудник.



Промена на третман меѓу интравенски Herceptin и субкутана формулација на Herceptin и обратно

Студијата MO22982 ја испитувала промената на третманот меѓу интравенско и субкутано давање на формулација на Herceptin со примарна цел да се оцени предноста на интравенско или субкутано давање на trastuzumab. Во оваа студија, 2 групи (една која користи субкутана формулација во вијали и една која користи субкутана формулација во систем за администрација) биле испитувани со студија со 2 крака, со вкрстен дизајн со 488 пациенти кои биле рандомизирани во една од двете различни три-неделни секвенци на третман со Herceptin (IV [Циклуси 1-4] → SC [Циклуси 5-8], или SC [Циклуси 1-4] → IV [Циклуси 5-8]). Пациентите или претходно не примале Herceptin третман IV (20,3%) или претходно биле изложени на Herceptin IV (79,7%). За секвенцата IV → SC на (SC вијала и SC формулација во системски кохорти со комбинирано давање на лекот), стапките на негативни настани (сите степени) биле опишани пред префрлување (циклуси 1-4) и по префрлување (циклуси 5-8), како 53,8% наспроти 56,4%, соодветно; за низата SC → IV (SC вијала и SC формулација кај системски кохорти со комбинирано давање), стапките на негативни настани (сите степени) биле опишани пред и по префрлањето како 65,4% наспроти 48,7%, соодветно. Стапките пред префрлување на лекот (циклуси 1-4) за сериозни несакани ефекти, степен 3 негативни настани и прекин на третманот поради несакани дејства се ниски (<5%) и слични на стапките по префрлување (циклуси 5-8). Нема извештаи за несакани настани од 4 или 5 степен.

Пријавување на сомнеж за несакани реакции

После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, значајно е да се пријавуваат сомнежи за несакани реакции. На овој начин се овозможува континуирано следење на односот бенефит/ризик од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Нема искуство со предозирање при клиничките испитувања кај луѓе. Единечните дози на Herceptin поголеми од 10 mg/kg, не биле давани во клинички испитувања; дозата на одржување од 10 mg/kg на секои 3 недели по доза од 8 mg/kg била испитувана во клиничка студија со пациенти со метастатски карцином на желудник. Дозите до ова ниво добро се поднесувале.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антинеопластични агенси, моноклонални антитела, АТС код: L01XC03

Trastuzumab е рекомбинантно хуманизирано IgG1 моноклонално антитело против рецептор на човечкиот епидермален фактор на раст 2 (HER2). Прекумерната експресија на HER2 е забележана кај 20% - 30% од примарен рак на дојка. Студиите на стапките на HER2 позитивност кај карцином на желудникот (КЖ) со користење имунохистохемија (ИHC) и флуоресцентна “in situ” хибридизација (FISH) или хромогена “in situ” хибридизација (CISH) покажале дека постои широка вариација на HER2 позитивност



која се движи од 6,8% до 34,0% за IHC и 7,1% до 42,6% за FISH. Истражувањата покажуваат дека пациентите со карцином на дојка со тумори со прекумерна експресија на HER2 имаат скратено преживување без болест во споредба со пациентите чии тумори немаат прекумерна експресија на HER2. Екстрацелуларниот домен на рецепторот (ECD, p105) може да се најде во крвта и се мери во серумски примероци.

Механизам на дејство

Trastuzumab се врзува со висок афинитет и специфичност на под-домен IV, јукстамембрански регион на екстрацелуларниот домен на HER2. Врзувањето на trastuzumab ја инхибира HER2 лиганд независната HER2 сигнализација и го спречува протеолитичкиот расцеп на неговиот екстрацелуларен домен, што е механизам за активирање на HER2. Како резултат на тоа, trastuzumab се покажал, при *in vitro* анализи и кај животни, дека ја инхибира пролиферацијата на хуманите туморски клетки кои имаат прекумерна експресија на HER2. Покрај тоа, trastuzumab е моќен медијатор на цитотоксичност посредувана со антители-зависни клетки (ADCC). *In vitro*, ADCC посредувана со trastuzumab се покажала дека селективно се јавува кај туморски клетки кои имаат прекумерна експресија на HER2 во споредба со туморски клетки кои немаат прекумерна експресија на HER2.

Детекција на експресија на HER2 или HER2 генска амплификација

Детекција на експресија на HER2 или HER2 генска амплификација кај рак на дојка

Herceptin треба да се користи само кај пациенти чии тумори имаат прекумерна експресија на HER2 или HER2 генска амплификација утврдена со точни и потврдени анализи. Експресија на HER2 треба да се потврди со помош на имунохистохемиски (IHC) -базирана проценка на фиксирани тумор блокови (видете дел 4.4). HER2 генска амплификација треба да се потврди со помош на флуоресцентна *in situ* хибридизација (FISH) или хромогена *in situ* хибридизација (CISH) на фиксирани тумор блокови. Пациентите се соодветни за третман со Herceptin ако покажат силна експресија на HER2 како што е опишано со IHC 3+ скор или позитивен резултат од FISH или CISH.

За да се обезбедат точни и репродуцибилни резултати, тестирањето мора да се изврши во специјализирана лабораторија, која може да обезбеди проверка на постапките за тестирање.

Препорачаниот систем на бодување за да се процени моделот на IHC бојење е наведен во Табела 2:

Табела 2 Препорачан систем на бодување за проценка на модели на IHC бојење кај карцином на дојка

Скор	Модел на бојење	Процена на прекумерна експресија на HER2
0	Не се забележува бојење или бојење на мембрана кај < 10 % од туморските клетки	Негативен
1+	Слабо/тешко видливо бојење на мембраната кое се открива кај > 10 % од туморските клетки. Клетките се бојат само во дел од нивната мембрана	Негативен
2+	Слабо до умерено бојење на комплетната мембрана се открива кај > 10 % од туморските клетки	Двосмислен (несигурен)
3+	Силно комплетно бојење на мембраната се открива кај > 10 % од туморските клетки.	Позитивен

Генерално, FISH се смета за позитивен ако соодносот на бројот на генски копии HER2 по туморска клетка со бројот на копии за хромозомот 17 е поголем или еднаков на 2 или ако постојат повеќе од 4 копии на HER2 генот по туморска клетка кога не се користи контрола на хромозом 17.

Генерално, CISH се смета за позитивен ако постојат над 5 копии на HER2 генот по нуклеус кај над 50% од туморските клетки.

За комплетни инструкции за перформансите на есејот и интерпретација Ве молиме погледнете ги упатствата за валидизирани FISH и CISH есеи. Можат да се применат и официјалните препораки за HER2 тестирањето.

За секој друг метод кој може да се користи за проценка на HER2 протеини или генската експресија, анализите треба да се вршат само во лаборатории кои обезбедуваат соодветни најсовремени перформанси на потврдени методи. Таквите методи мора јасно да бидат прецизни и точни доволно за да покажат зголемена експресија на HER2 и мора да можат да направат разлика помеѓу умерена (во склад со 2+) и силна (во склад со 3+) зголемена експресија на HER2.

Откривање на HER2 прекумерна експресија или HER2 генска амплификација кај карцином на желудник

Само точни и потврдени анализи треба да се користат за откривање на HER2 прекумерна експресија или HER2 генска амплификација. ИHC се препорачува како прв модалитет за тестирање и во случаи каде што исто така се бара статус на HER2 генска амплификација, мора да се примени *in situ* хибридизација засилена со сребро (SISH) или FISH техниката. Се препорачува SISH технологија за да се овозможи паралелно евалуација на хистологија и морфологија на туморот. За да се обезбеди проверка на процедури за испитување и добивање на прецизни и репродуктивни резултати, HER2 тестирањето мора да се изврши во лабораторија која располага со обучен персонал. Целосните инструкции за перформансите на есејот и интерпретација на резултати треба да се преземат од упатството за анализи за HER2.

Во студијата ToGA (BO18255), пациентите кај кои туморите биле или IHC3+ или FISH позитивни биле дефинирани како HER2 позитивни и на тој начин биле вклучени во студијата. Врз основа на резултатите од клиничкото испитување, корисните ефекти биле ограничени на пациенти со највисоко ниво на прекумерна експресија на HER2 протеини, утврдени како скор 3+ од IHC, или 2+ на IHC и и позитивен FISH резултат.

Во студијата со споредба на методи (студија D008548) бил забележан висок степен на усогласеност (>95%) на техниките SISH и FISH за откривање на HER2 генска амплификација кај пациенти со карцином на желудник.

Прекумерната експресија на HER2 треба да се открие со помош на проценка на фиксирани тумор блокови базирани на имунохистохемија (ИHC); а HER2 генската амплификација треба да се открие со помош *in situ* хибридизација со користење на SISH или FISH на фиксирани туморски блокови.

Препорачаниот систем на бодување за да се оценат моделите на ИHC бојење се наведени во Табела 3:



Табела 3 Препорачан систем на бодување да се оценат модели на ИНС боење кај карцином на желудник

Резултат	Хируршки примерок - шема на боење	Примерок од биопсија-шема на боење	Процена на прекумерна експресија на HER2
0	Нема реактивност или мембранска реактивност < 10 % на туморските клетки	Нема реактивност или мембранска реактивност во било која туморска клетка	Негативен
1+	Слаба/едвај забележлива мембранска реактивност кај ≥ 10 % туморски клетки; клетките се реактивни само на дел од нивната мембрана	Кластер на туморски клетки со слабо/едвај забележлива мембранска реактивност независно од процентот на обоени туморски клетки	Негативен
2+	Слаба до умерена, комплетна, базолатерална или латерална мембранска реактивност кај ≥ 10 % од туморските клетки	Кластер на туморски клетки со слаба до умерено комплетна базолатерална или латерална мембранска реактивност независно од процентот на обоени туморски клетки	Двосмислен
3+	Силна комплетна, базолатерална или латерална мембранска активност кај ≥ 10 % од туморските клетки	Кластер на туморски клетки со силна комплетна, базолатерална или латерална мембранска реактивност независно од процентот на обоени туморски клетки	Позитивен

Во принцип, SISH или FISH се смета за позитивен ако односот на бројот на HER2 генски копии на туморските клетки према број на копии на хромозомот 17 е поголем или еднаков на 2.

Клиничка ефикасност и безбедност

Метастатски карцином на дојка

Herceptin бил користен во клинички студии, како монотерапија кај пациенти со МКД кои имаат тумори со прекумерна експресија на HER2 и кај кои не биле успешни еден или повеќе режими на хемотерапија за нивната метастатска болест (само Herceptin).

Herceptin исто така бил користен во комбинација со paclitaxel или docetaxel за третман на пациенти кои претходно не примале хемотерапија за нивната метастатска болест. Пациентите кои претходно добиле адјувантна хемотерапија базирана на anthracycline биле третирани со paclitaxel (175 mg/m^2 инфузија во траење од 3 часа) со или без Herceptin. Во регистрационата студија со docetaxel (100 mg/m^2 инфузија во траење од 1 час), со или без Herceptin, 60% од пациентите претходно примале адјувантна хемотерапија базирана на anthracycline. Пациентите биле лекувани со Herceptin до прогресија на болеста.

Ефикасноста на Herceptin во комбинација со paclitaxel кај пациенти кои не примале претходно адјувантна терапија со anthracycline не била проучувана. Сепак, терапијата со Herceptin плус docetaxel била ефикасна кај пациентите без разлика дали претходно адјувантно примале или не anthracycline.

Методот за испитување на прекумерна експресија на HER2 користен за да се утврди подобноста на пациентите за клучни клинички испитувања за монотерапија со Herceptin и Herceptin со paclitaxel се имунохистохемиски боења за HER2 на фиксни материјали од карцином на дојка со користење на гравчешки моноклонални антитела

CB11 и 4D5. Овие ткива биле фиксирани во формалин или Буин фиксатор. Овие истражувачки есеи за клинички студии изведени во централна лабораторија користат скала 0 до 3 +. Биле вклучени пациентите класифицирани како боење 2+ или 3+, а оние со боење 0 или 1 + биле исклучени. Повеќе од 70% од пациентите имале 3+ експресија. Податоците покажуваат дека корисните ефекти биле поголеми кај оние пациенти со повисоко ниво на експресија на HER2 (3+).

Главниот метод за тестирање користен за да се утврди HER2 позитивност во регистрационата студија со docetaxel, со или без Herceptin, бил имунохистохемија. Мал дел од пациентите се тестирани со флуоресцентна in-situ хибридизација (FISH). Во оваа студија, 87% од пациентите биле IHC3 +, и 95% од пациентите биле IHC3 + и/или FISH-позитивни.

Неделно дозирање кај метастатски карцином на дојка

Студиските резултати од ефикасноста на монотерапијата и комбинираната терапија се сумирани во Табела 4:

Табела 4 Резултати за ефикасност во студии како монотерапија и комбинирана терапија

Параметар	Монотерапија	Комбинирана терапија			
	Herceptin ¹ N=172	Herceptin co paclitaxel ² N=68	Paclitaxel ² N=77	Herceptin co docetaxel ³ N=92	Docetaxel ³ N=94
Стапка на одговор (95 %CI)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Средно времетраење на одговор (месеци) (95 %CI)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3 – 15,0)	5,7 (4,6-7,6)
Средно ВДП (месеци) (95 %CI)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Средно преживување (месеци) (95 %CI)	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)

ВДП = време до прогресија; "не" означува дека не може да се процени или дека не е уште достигнато.

1. Студија H0649g: IHC3+ подгрупа на пациенти
2. Студија H0648g: IHC3+ подгрупа на пациенти
3. Студија M77001: Сет на комплетна анализа (намера-за-лекување), резултати за 24 месеци

Комбинирана терапија со Herceptin и anastrozole

Herceptin бил испитуван во комбинација со anastrozole како прва линија на терапија на МКД кај пациенти со прекумерна експресија на HER2, хормон-рецептор (т.е. естроген-рецептор (ЕР) и/или прогестерон-рецептор (ПР)) позитивни постменопаузални пациенти. Преживувањето без прогресија било двојно поголемо во групата со Herceptin и anastrozole во споредба на групата само со anastrozole (4,8 месеци наспроти 2,4 месеци). Кај останатите параметри, забележано е подобрување кај комбинираната терапија на целокупниот одговор (16,5% наспроти 6,7%), стапка на клинички бенефит (42,7% наспроти 27,9%); времето до прогресија (4,8 месеци наспроти 2,4 месеци). За параметрите: време на одговор и времетраење на одговорот не била забележана разлика меѓу групите. Средното време на преживување било зголемено за 4,6 месеци кај пациентите во групата која примала комбинирана терапија. Разликата не била статистички значајна, но повеќе од половина од пациентите во групата која примала само anastrozole потоа преминала на терапија со Herceptin по прогресија на болеста.

Три-неделно дозирање кај метастатски карцином на дојка

Студиските резултати од ефикасноста на не-компаративна монотерапија и комбинирана терапија се сумирани во Табела 5:

Табела 5 Резултати од ефикасноста од студии со не-компаративна монотерапија и со комбинирана терапија

Параметар	Монотерапија		Комбинирана терапија	
	Herceptin ¹ N=105	Herceptin ² N=72	Herceptin со paclitaxel ³ N=32	Herceptin со docetaxel ⁴ N=110
Стапка на одговор (95 %CI)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Средно времетраење на одговор (месеци) (опсег)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Средно ВДП (месеци) (95 %CI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-не)	13,6 (11-16)
Средно преживување (месеци) (95 %CI)	не	не	не	47,3 (32-не)

ВДП = време до прогресија ; "не" укажува дека не може да се процени или дека се уште не постигнато.

1. Студија WO16229: почетна доза 8 mg/kg, следена со 6 mg/kg 3 неделен режим
2. Студија MO16982: почетна доза 6 mg/kg неделно x 3; следено со 6 mg/kg 3-неделен режим
3. Студија BO15935
4. Студија MO16419

Места на прогресија

Фреквенцијата на прогресија во црниот дроб била значително намалена кај пациенти третирани со комбинација на Herceptin и paclitaxel, во споредба со терапија само со paclitaxel (21,8% наспроти 45,7%; $p = 0,004$). Повеќе пациенти третирани со Herceptin и paclitaxel имале прогресија на болеста во централниот нервен систем во споредба со оние третирани само со paclitaxel (12,6% наспроти 6,5%; $p = 0,377$).

Ран карцином на дојка - РКД (адјувантна терапија)

Раниот карцином на дојка се дефинира како не-метастатски примарно инвазивен карцином на дојка. При адјувантна терапија, Herceptin бил испитуван во 4 големи мултицентрични, рандомизирани студии.

- Студијата BO16348 била дизајнирана да спореди третман со Herceptin во траење од една и две години, три пати неделно наспроти опсервација кај пациенти со HER2 позитивен МКД по операција, установена хемотерапија и радиотерапија (ако е применливо). Покрај тоа, била направена споредба на третман со Herceptin во траење од две наспроти една година од третманот. Пациентите кои добивале Herceptin имале почетна доза од 8 mg/kg, проследено со 6 mg/kg на секои три недели во времетраење од една или две години.
- Студиите NSABP Б-31 и NCCTG N9831 кои опфаќаат заедничка анализа се дизајнирани за да се испита клиничкиот бенефит на комбиниран третман на Herceptin со paclitaxel по АС хемотерапија, дополнително студијата NCCTG N9831 испитувала додавање на Herceptin на АС → Р хемотерапија кај пациенти со HER2 позитивен РКД по операцијата.

- Студијата BCIRG 006 е дизајнирана за да се испита комбиниран третман на Herceptin со docetaxel или по AC хемотерапија или во комбинација со docetaxel и carboplatin кај пациенти со HER2 позитивен РКД по операцијата.

Раниот карцином на дојка во студијата HERA бил ограничен на операбилен, примарен, инвазивен аденокарцином на дојка, со позитивни аксиларни лимфни јазли или негативни аксиларните јазли ако туморот бил најмалку 1 cm во дијаметар.

Во заедничка анализа на студии на NSABP Б-31 и NCCTG N9831, РКД бил ограничена на жени со операбилен карцином на дојка со висок ризик кој се дефинира како HER2-позитивен и позитивни аксиларни лимфни јазли или HER2 позитивен со негативни лимфни јазли со карактеристики на висок ризик (тумор големина > 1 cm и ER негативен или тумор со големина > 2 cm, без оглед на хормонален статус).

Во студијата BCIRG 006, HER2 позитивен, РКД бил дефиниран кај пациенти со позитивни лимфни јазли или негативни лимфни јазли, но со со висок ризик (pN0), и најмалку 1 од следниве фактори: големината на туморот над 2 cm, негативни естрогени рецептори и прогестерон рецептори, хистолошки и/или нуклеарен степен 2-3, возраст <35 години).

Резултатите кои се однесуваат на ефикасноста од студијата BO16348 по 12 месеци* и 8 години ** средно време на следење на пациентите се сумирани во Табела 6:

Табела 6 Резултати од ефикасност од студијата BO16348

Параметар	Средно следење 12 месеци*		Средно следење 8 години**	
	Опсервација N=1693	Herceptin 1 година N = 1693	Опсервација N= 1697***	Herceptin 1 година N = 1702***
Преживување без болест				
- Бр. пациенти со настан	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Бр. пациенти без настан	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
Р-вредност наспроти опсервација	< 0,0001		< 0,0001	
Однос на ризик наспроти опсервација	0,54		0,76	
Преживување до повторна појава на болест				
- бр. пациенти со настан	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- бр. пациенти без настан	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
Р-вредност наспроти опсервација	< 0,0001		< 0,0001	
Однос на ризик наспроти опсервација	0,51		0,73	
Преживување без појава на далечна болест				
- Бр. пациенти со настан	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Бр. пациенти без настан	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
Р-вредност наспроти опсервација	< 0,0001		< 0,0001	
Однос на ризик наспроти опсервација	0,50		0,76	
Вкупно преживување (смрт)				
- бр. пациенти со настан	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- бр. пациенти без настан	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
Р-вредност наспроти опсервација	0,24		0,0005	
Однос на ризик наспроти опсервација	0,75		0,76	

*Ко-примарна цел на ПББ од 1 година наспроти следената група ја остварила предефинираната статистичка граница

**Финална анализа (вклучувајќи премин на 52 % од пациентите од групата за следење на Herceptin)

*** Постои дискрепанца на вкупната големина на примерокот заради малиот број на пациенти кои биле рандомизирани по датумот кога е извршен пресек за анализата на 12 месечно средно време на следење

Резултатите за ефикасност добиени од прелиминарната анализа на ефикасноста ја надминале статистичката граница пре-специфицирана со протоколот која се однесува на 1-година лекување со Herceptin наспроти споредбената група. По средно време на следење од 12 месеци, односот на ризик (HR) за преживување без болест (DFS) бил 0,54 (95 % CI 0,44, 0,67) што се преведува како апсолутен бенефит, во однос на 2 годишно преживување без болест од 7,6 процентни поени (85,8 % наспроти 78,2 %) во корист на групата лекувана со Herceptin.

Конечната анализа која била направена по средно време на следење на пациентите од 8 години, покажала дека 1 година третман со Herceptin е поврзан со 24% намалување на ризикот во однос на споредбената група (HR = 0,76, 95% CI 0,67, 0,86). Ова значи апсолутен бенефит во однос на 8 годишна стапка на преживување без болест од 6,4 процентни поени во корист на 1 година третман со Herceptin.

Конечната анализа, при продолжен третман со Herceptin во траење од две години не докажала дополнителен бенефит во споредба со третман во времетраење од 1 година [преживување без болест HR кај популацијата планирана за третман (intended to treat - ITT) третирана 2 години наспроти 1 година = 0,99 (95% CI: 0,87; 1,13), p-вредност = 0,90 и OS HR = 0,98 (0,83; 1,15); p-вредност = 0,78]. Стапката на асимптоматска срцева дисфункција била поголема во групата третирана 2-години (8,1% наспроти 4,6% во групата третирана 1 година). Повеќе пациенти имале најмалку еден настан со несакани дејства од степен 3 или 4 во групата со 2 години третман (20,4%) во споредба со третман 1-година (16,3%).

Во студиите NSABP Б-31 и NCCTG N9831 Herceptin бил даван во комбинација со paclitaxel, по АС хемотерапија.

Doxorubicin и cyclophosphamide биле давани истовремено, како што следува:

- Интравенски болус doxorubicin на 60 mg/m^2 , на секои 3 недели за 4 циклуси.
- Интравенски cyclophosphamide, на 600 mg/m^2 во текот на 30 минути, на секои 3 недели за 4 циклуси.

Paclitaxel, во комбинација со Herceptin, бил даден на следниот начин:

- Интравенски Paclitaxel -80 mg/m^2 како континуирана интравенска инфузија, секоја недела во тек на 12 недели.

или

- Интравенски Paclitaxel -175 mg/m^2 како континуирана интравенска инфузија, на секои 3 недели во тек на 4 циклуси (ден 1 од секој циклус).

Резултатите за ефикасноста од заедничката анализа на студиите NSABP Б-31 и NCCTG 9831 во времето на дефинитивната анализа на преживување без болест (DFS)* се сумирани во Табела 7. Просечното времетраење на следење било 1,8 години за пациентите во групата АС → Р и 2,0 години за пациентите во групата со АС → РН.



Табела 7 Преглед на резултати за ефикасност на заедничка анализа на студиите NSABP Б-31 и NCCTG N9831 во времето на дефинитивната DFS анализа*

Параметар	АС→Р (n=1679)	АС→РН (n=1672)	Однос на ризик наспроти АС→Р (95% CI) р-вредност
Преживување без болест			
Бр. Пациенти со настан (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001
Оддалечена рекурентност			
Бр. Пациенти со настан	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p<0,0001
Смртност (ВП настан):			
Бр. Пациенти со настан	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p=0,014**

A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

* При средно времетраење на следењето од 1,8 години за пациентите во кракот АС→Р и 2,0 години за пациентите во кракот АС→РН

** р вредноста за вкупното преживување не ја поминала статистички предвидената граница за споредба на АС→РН наспроти АС→Р

За примарната цел, DFS, додавањето на Herceptin на paclitaxel хемотерапија резултирала со намалување на ризикот од повторување на болеста за 52%. Односот на ризик се толкува како апсолутен бенефит, во смисол на 3-годишна стапка на преживување без болест проценета како 11,8 процентни поени (87,2% наспроти 75,4%) во корист на групата АС → РН (Herceptin).

При ажурирање на безбедносните податоци, после средно следење од 3,5-3,8 години, анализата на ПББ повторно ја потврди значајноста на бенефитот покажана при дефинитивна анализа на ПББ. И покрај преминувањето на терапија со Herceptin во контролната група, додавањето на Herceptin на paclitaxel хемотерапија резултирала со намалување за 52% на ризикот од повторување на болеста. Додавањето на Herceptin на paclitaxel хемотерапија, исто така, резултирало со пад на ризикот од смрт за 37%.

Планираната финална анализа на вкупно преживување (OS) од заедничките анализи на студиите NSABP Б-31 и NCCTG N9831 била изведена по 707 смртни случаи (средно време на следење од 8,3 години во групата на АС → Р Н). Третманот со АС → РН резултирал со статистички значајно подобрување на ВП, во споредба со АС → Р (стратификувано HR = 0,64; 95% CI [0,55, 0,74]; long-rank р-вредност <0,0001). На 8 години, стапката на преживување била проценета на 86,9% во групата со АС → РН и 79,4% во групата АС → Р, што е апсолутен бенефит од 7,4% (95% CI 4,9%, 10,0%).

Финалните резултати за вкупно преживување од здружените анализи на студиите NSABP Б-31 и NCCTG N9831 се сумирани во Табела 8 подолу.

Табела 8 Финална анализа на вкупно преживување од заедничка анализа на студиите NSABP Б-31 и NCCTG N9831



Параметар	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	p-вредност наспроти AC→P	Однос на ризик наспроти AC→P (95% CI)
Смртност (Настан ВП): Број на пациенти со настан (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

Анализата на ПББ, исто така, беше изведена во крајната анализа на ВП од заедничка анализа на студии NSABP Б-31 и NCCTG N9831. Ажурираните резултати од анализата на ПББ (стратификуван HR = 0,61; 95% CI [0,54, 0,69]) покажале слична корист за ПББ во споредба со дефинитивната основна ПББ анализа, и покрај 24,8% од пациентите во Р групата на AC → кој преминал во примање на Herceptin. По 8 години, стапката на преживување без присуство на болест се проценува на 77,2% (95% CI: 75,4, 79,1) во групата AC → PH, апсолутна корист од 11,8% во споредба со групата AC → P.

Во студијата BCIRG 006, Herceptin бил даван или во комбинација со docetaxel, по AC хемотерапија (AC → DH) или во комбинација со docetaxel и carboplatin DCarbH).

Docetaxel бил даван на следниот начин:

- Интравенски docetaxel - 100 mg/m² како интравенска инфузија во тек на 1 час, се дава на секои 3 недели во времетраење од 4 циклуси (ден 2 на првиот циклус на docetaxel, а потоа ден 1 од секој последователен циклус)

или

- Интравенски docetaxel - 75 mg/m² како интравенска инфузија во тек на 1 час, се дава на секои 3 недели 6 циклуси (ден 2 од циклусот 1, а потоа ден 1 од секој последователен циклус)

што било следено со:

- carboplatin - при целна AUC = 6 mg/ml/min дадена како интравенска инфузија во тек на 30-60 минути повторувана на секои 3 недели, вкупно шест циклуси

Herceptin бил даван еднаш неделно со хемотерапија, а потоа еднаш на 3 недели во времетраење од вкупно 52 недели.

Резултатите од ефикасноста од BCIRG 006 се сумирани во Табела 9 и 10. Просечното времетраење на следење било 2,9 години во групата AC → D и 3,0 години во групите AC → DH и DCarbH.

Табела 9 Преглед на анализи на ефикасност BCIRG 006 AC → D наспроти AC → DH

Параметар	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Сооднос на ризик наспроти AC→D (95 % CI) p-value
Преживување без болест Бр. на пациенти со настан	193	134	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001
Подоцнежно појавување на оддалечена болест Бр. на пациенти со настан	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p<0,0001

Смрт (ВП настан) Бр. на пациенти со настан	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p=0,0024
---	----	----	-------------------------------

AC→D = doxorubicin со cyclophosphamide, следено со docetaxel; AC→DH = doxorubicin со cyclophosphamide, следено со docetaxel плус trastuzumab; CI = confidence interval (интервал на доверба)

Табела 10 Преглед на анализите на ефикасност BCIRG 006 AC→D наспроти DCarbH

Параметар	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Сооднос на ризик наспроти AC→D (95 % CI) p-value
Преживување без болест Бр. на пациенти со настан	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p<0,0003
Подочежно појавување на оддалечена болест Бр. на пациенти со настан	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p<0,0008
Смрт (ВП настан) Бр. на пациенти со настан	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p=0,0182

AC→D = doxorubicin plus cyclophosphamide, следено со docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatin и trastuzumab; CI = confidence interval (интервал на доверба)

Во студијата BCIRG 006 за примарната цел, ПББ, односот на ризик се претвора во апсолутен бенефит, во смисла на 3-годишно преживување без болест проценето на 5,8 процентни бодови (86,7% наспроти 80,9%) во корист на групата AC → DH (Herceptin) и 4,6 процентни бодови (85,5% наспроти 80,9%) во корист на DCarbH (Herceptin) групата во споредба со AC → D.

Во студијата BCIRG 006, 213/1075 пациенти во групата DCarbH (TCH), 221/1074 пациенти во групата AC→DH (AC→TH) и 217/1073 во AC →D (AC→T) групата имале Karnofsky перформанс статус ≤90 (или 80 или 90). Не се забележала предност во однос на преживувањето без присуство на болест (ПББ) за оваа подгрупа на пациенти (однос на ризик = 1,16, 95% CI [0,73, 1,83] за DCarbH (TCH) наспроти AC→D (AC→T); однос на ризик 0,97, 95 % CI [0,60, 1,55] за AC→DH (AC→TH) наспроти AC→D).

Освен тоа, направена е пост-хок истражувачка анализа на збирните податоци од заедничката анализа (JA) NSABP Б-31 / NCCTG N9831* и BCIRG006 клиничките студии кои ги комбинираат ПББ настаните и симптоматските прцеви настани кои се сумирани во Табела 11:



Табела 11 Резултати од Пост-хок експлораторна анализа на збирната анализа на клиничките студии NSABP B-31 / NCCTG N9831* и BCIRG006 кои ги комбинираат ПББ настаните и симптоматските срцеви настани

	AC→PH (наспроти. AC→P) (NSABP B-31 и NCCTG N9831)*	AC→DH (наспроти. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (наспроти. AC→D) (BCIRG 006)
Анализа на примарна ефикасност Односи на ризик ПББ (95 % CI) p-вредност	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
Анализа на ефикасност при долгорочно следење** Односи на ризик ПББ (95 % CI) p-вредност	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
Пост-хок експлораторна анализа со ПББ и симптоматски срцеви настани Долгорочно следење** Односи на ризик (95 % CI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatin; H: trastuzumab

CI = confidence interval (интервал на доверба)

* Во времето на дефинитивната анализа на ПББ. Средното времетраење на следење било 1,8 години во кракот со AC → P и 2,0 години во групата со AC → PH

** Средното времетраење на долгорочно следење за клинички студии за клиничките студии за заедничка анализа била 8,3 години (опсег: 0,1 до 12,1) за кракот AC → PH и 7,9 години (опсег: 0,0 -12,2) за групата AC → P; Просечното времетраење на долгорочно следење за студијата за BCIRG 006 било 10,3 години и во групата на AC → D (опсег: 0,0 - 12,6) и кракот DCarbH (опсег: 0,0 -13,1), и бил 10,4 години (опсег: 0,0-12,7) во кракот AC →DH

Ран карцином на дојка (неoadјувантна-адјувантна терапија)

Досега, нема достапни резултати кои ја споредуваат ефикасноста на Herceptin даден заедно со хемотерапија во адјувантен сетинг со оние добиени од нео-адјувантен / адјувантен сетинг.

Во неoadјувантен-адјувантен сетинг, мултицентричната, рандомизирана студија MO16432, имала за цел да ја испита клиничката ефикасност на истовремено давање на Herceptin со неoadјувантна хемотерапија која вклучувала anthracycline и taxane, следено со адјувантна терапија со Herceptin, до вкупно времетраење на третманот од 1 година. Студијата вклучила пациенти со ново дијагностициран локално напреднат (Фаза III) или воспалителен РКД. Пациентите со HER2 + тумор биле рандомизирани да примаат или неoadјувантна хемотерапија истовремено со неoadјувантна-адјувантна терапија со Herceptin или само неoadјувантна хемотерапија.

Во студијата MO16432, терапијата со Herceptin (8 mg/kg почетна (loading) доза, следено со 6 mg/kg доза на одржување на секои 3 недели) била давана истовремено со 10 циклуси на неoadјувантната хемотерапија:



- doxorubicin 60mg/m² и paclitaxel 150 mg/m², администриран 3-неделно во тек на 3 циклуси,
по што следело
- paclitaxel 175 mg/m² 3-неделно во тек на 4 циклуси,
по што следело
- CMF на ден 1 и 8 на секои 4 недели 3 циклуси
по операцијата биле давани
- дополнителни циклуси на адјувантен Herceptin (за да се заврши 1 година од третманот)

Резултатите од ефикасноста од студијата MO16432 се сумирани во Табела 12. Просечното времетраење на следење во групата која примала Herceptin бил 3,8 години.

Табела 12 Резултати за ефикасност од MO16432

Параметар	Хемо + Herceptin (n=115)	Само хемо (n=116)	
Преживување без настани Број на пациенти со настан	46	59	Однос на ризик (95% CI) 0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Вкупен патолошки комплетен одговор* (95 % CI)	40 % (31,0, 49,6)	20,7 % (13,7, 29,2)	P=0,0014
Вкупно преживување Број на пациенти со настан	22	33	Однос на ризик (95 % CI) 0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

* дефинирано како отсуство на било каков инвазивен карцином во дојката и аксиларните јазли

Бил проценет апсолутен бенефит од 13 процентни поени во корист на групата која примала Herceptin во однос на 3-годишна стапка на преживување без настани (65 % наспроти 52 %).

Метастатски карцином на желудник

Herceptin бил испитуван во една рандомизирана, отворена фаза III студија ToGA (BO18255) во комбинација со хемотерапија наспроти само хемотерапија

Хемотерапијата била давана на следниот начин

- capecitabine - 1000 mg/m² орално два пати на ден во тек на 14 дена на секои 3 недели 6 циклуси (вечерта на ден 1 до утрото на ден 15 од секој циклус)
- или
- интравенски 5-fluorouracil - 800 mg/m²/ден како континуирана интравенска инфузија во тек на 5 дена, дадена на секои 3 недели во тек на 6 циклуси (ден 1 до 5 од секој циклус)

Еден од нив бил даден со:

- cisplatin - 80 mg/m² на секои 3 недели за 6 циклуси на ден 1 од секој циклус.

Резултатите за ефикасност од студијата BO18225 се сумирани во Табела 13



Табела 13 Резултати за ефикасност од BO18225

Параметар	FP N = 290	FP + H N = 294	HR (95 % CI)	p-вредност
Вкупно преживување, средно во месеци	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Преживување без прогресија, средно во месеци	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Време до прогресија на болеста, средно во месеци	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Вкупна стапка на одговор, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Времетраење на одговор, средно во месеци	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP + H: Fluoropyrimidine/cisplatin + Herceptin

FP: Fluoropyrimidine/cisplatin

a Odds ratio (Сооднос на ризици)

Биле регрутирани пациенти со претходно нетретиран HER2-позитивен неоперабилен локално напреднат или рекурентен и/или метастатски аденокарцином на желудник или на гастро-езофагеален спој, неподобен за куративна терапија. Примарната цел била вкупно преживување дефинирано како време од датумот на рандомизација до датумот на смрт од било која причина. Во времето на анализата починале вкупно 349 рандомизирани пациенти: 182 пациенти (62,8%) во контролната група и 167 пациенти (56,8%) во групата која примала терапија. Поголемиот дел од смртните случаи биле поради настани кои се однесуваат на основниот карцином.

Пост хок анализите на субгрупите покажуваат дека позитивните ефекти на третманот се ограничени на таргетирање на тумори со повисоко ниво на HER2 протеини (IHC 2 + / FISH + или IHC 3+). Средното време на вкупно преживување за групата со висока HER2 експресија било 11,8 месеци наспроти 16 месеци, HR 0,65 (95% CI 0,51-0,83) и средно време на преживување без прогресија било 5,5 месеци наспроти 7,6 месеци, HR 0,64 (95% CI 0,51-0,79) за FP наспроти FP + H, соодветно. За вкупно преживување, HR бил 0,75 (95% CI 0,51, 1,11) во IHC 2 + / FISH + група и HR бил 0,58 (95% CI 0,41 0,81) во IHC 3 + / FISH + група.

Во истражувачка анализа на подгрупите во студијата ТОГА (BO18255) немало очигледен бенефит во вкупното преживување со додавање на Herceptin кај пациенти со ECOG PS 2 на почетокот [HR 0,96 (95% CI 0,51-1,79)], пациенти со болест која не може да се измери [HR 1,78 (95% CI 0,87-3,66)] и локално напредната болест [HR 1,20 (95% CI 0,29-4,97)].

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови се откажа од обврската да ги поднесе резултатите од студиите со Herceptin во сите подгрупи на педијатриска популација за рак на дојка и рак на желудник (видете го делот 4.2 за информации за употреба кај деца).

5.2 Фармакокинетски својства

Фармакокинетиката на trastuzumab била проценета во популациска анализа на фармакокинетски модел со помош на севкупните податоци од 1,582 лица, вклучително и пациенти со HER2 позитивен МКД, РЕД, напреднат карцином на желудник или други типови на тумори, и здрави волонтери во 18 Фаза I, II и III студии со Herceptin IV. Моделот на два-оддела со паралелна линеарна и нелинеарна елиминација од



централниот компартман го опишал профилот на trastuzumab концентрација-време. Заради не-линеарна елиминација, вкупниот клиренс се зголемува со намалување на концентрацијата. Затоа, нема константна вредност за полуживот на trastuzumab. T1/2 се намалува со намалување на концентрации во рамките на интервалот на дозирање (види Табела 16). Пациентите со МКД и РКД имале слични фармакокинетски параметри (на пример клиренс (CL), волумен во централниот компартман (Vc)) и стабилна состојба на изложености предвидена според финалната популација (C_{min}, C_{max} и AUC). Линеарниот клиренс бил 0,136 L/ден за МКД, 0,112 L/ден за РКД и 0,176 L/ден за напреднат карцином на желудник. Вредностите на параметарот на нелинеарната елиминација параметар биле 8,81 mg/ден за максимална брзина на елиминација (V_{max}) и 8,92 mg/ml за Michaelis-Menten константата (K_m) за пациенти со МКД, РКД и напреднат карцином на желудник. Волумен во централниот компартман бил 2,62 L за пациенти со МКД и РКД и 3,63 L за пациенти со напреднат карцином на желудник. Во финалниот фармакокинетски модел на финалната популација, покрај примарниот тип на туморот, телесната тежина, серумската аспартат аминотрансфераза и албумините биле идентификувани како статистички значајни варијабли кои влијаат на изложеноста на trastuzumab. Сепак, големината на ефектот на овие варијабли на изложеноста со trastuzumab сугерира дека овие варијабли, најверојатно, нема да имаат клинички значајно влијание врз концентрациите на trastuzumab.

Предвидените вредности на фармакокинетска изложеност според финалната популација (медијана со 5 - 95 перценти) и вредности за фармакокинетскиот параметар при клинички релевантни концентрации (C_{max} и C_{min}) за пациенти со МКД, РКД и напреднат карцином на желудник третирани со одобрените режими на давање еднаш неделно или на секои три недели се прикажани во Табела 14 (Циклус 1), Табела 15 (стабилна состојба), и табела 16 (фармакокинетски параметри).

Табела 14 Популациски предвидена изложеност на фармакокинетски фактори во Циклус 1 (средна со 5 - 95 перценти) за Herceptin IV дозирање режими кај пациенти со МКД, РКД и напреднат карцином на желудник

Режим	Примарно место на карциномот	N	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-21денс} (µg.ден/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg секои три недели	МКД	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	РКД	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	напреднат карцином на желудник	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg секоја недела	МКД	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,0 - 114)	1073 (597 - 1584)
	РКД	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (55,7 - 104)	1074 (783 - 1502)



Табела 15 Популациски предвидени вредности на експозиција при фармакокинетски стабилна состојба (медијана со 5ти – 95ти перцентил) за режими за дозирање на Herceptin IV кај МКД, РКД и напреднат карцином на желудник

Режим	Примарно место на туморот	N	$C_{min,ss}$ * ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ** ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{ss, 0-21\text{денс}}$ ($\mu\text{g.ден/mL}$)	Време до стабилна состојба*** (недела)
8 mg/kg + 6 mg/kg секои три недели	МКД	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	РКД	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	напреднат карцином на желудник	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg секоја недела	МКД	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	РКД	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	14

* $C_{min,ss}$ – C_{min} при стабилна состојба

** $C_{max,ss}$ = C_{max} при стабилна состојба

*** време до 90% од стабилната состојба

Табела 16 Популациски предвидени фармакокинетски параметри при стабилна состојба за дозни режими за Herceptin IV кај пациенти со МКД, РКД и напреднат карцином на желудник

Режим	Примарно место на туморот	N	Вкупен опсег на CL од $C_{min,ss}$ до $C_{max,ss}$ (L/ден)	$t_{1/2}$ опсег од $C_{min,ss}$ до $C_{max,ss}$ (ден)
8 mg/kg + 6 mg/kg секои три недели	МКД	805	0,183 - 0,302	15,1 - 23,3
	РКД	390	0,158 - 0,253	17,5 - 26,6
	АГК	274	0,189 - 0,337	12,6 - 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg секоја недела	МКД	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	РКД	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

Период на исфрлање од организмот (washout) на trastuzumab

Периодот на исфрлање на trastuzumab од организмот бил проценет по интравенско давање еднаш неделно или еднаш на три недели со користење на популацискиот фармакокинетски модел. Резултатите од овие симулации покажуваат дека најмалку 95% од пациентите ќе достигнат концентрации кои се $<1 \mu\text{g/mL}$ (околу 3% од популациски предвидениот $C_{min,ss}$, или околу 97% чистење) за 7 месеци.

Циркулаторни HER2 ECD

На прелиминарните анализи на варијабилите со информации кај само еден дел од пациентите се сугерирало дека пациентите со поголемо ниво на HER2-ECD имале



побрз нелинеарен клиренс (понижок Km) ($P < 0,001$). Постои корелација помеѓу излучениот антиген и нивоата на SGOT/AST; дел од влијанието на излучениот антиген врз клиренсот може да се објасни со високото ниво SGOT/AST.

Основно ниво на излучен HER2-ECD забележана кај пациенти со МЗЦ биле споредливи со оние кај пациенти со МБЦ и РКД и не е забележано очигледно влијание врз клиренсот на trastuzumab.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Нема доказ за акутна или мултипна дозно-поврзана токсичност во студиите до 6 месеци или репродуктивна токсичност во тератологијата, женскиот фертилитет или студиите на доцна гестациска токсичност/плацентарен трансфер. Herceptin не е генотоксичен. Студија на трехалоза, важен ексципиент во формулацијата, не покажала никаква токсичност.

Не се правени долгорочни студии на животни за да се утврди канцерогениот потенцијал на Herceptin, или за да се утврдат неговите ефекти врз плодноста кај мажите.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенти

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

6.2 Инкомпатибилност

Овој лек не смее да се меша или користи разреден со други лекови, освен оние кои се наведени во делот 6.6.

Не смее да се разредува со гликозни раствори затоа што тие предизвикуваат агрегација на протеинот.

6.3 Рок на траење

Неотворена вија
4 години

Асептично растворање и разредување:

По асептично растворање со стерилна вода за инјекција, хемиската и физичката стабилност на реконституираниот раствор е докажана за 48 часа на температура од 2°C - 8°C.

По асептично разредување во поливинилхлорид, полиетилен или полипропиленски кеси кои содржат натриум хлорид 9 mg/ml (0,9%) раствор, докажана е хемиска и физичка стабилност на Herceptin до 30 дена на температура од 2°C - 8°C и во период од 24 часа на температура која не надминува 30°C.



Од микробиолошки аспект, реконституираниот раствор и Herceptin растворот за инфузија треба да се користат веднаш. Ако не се употреби веднаш, времето и условите на чување пред употреба се одговорност на корисникот, и вообичаено не треба да поминат повеќе од 24 часа на температура од 2°C - 8°C, освен ако растворањето и разредувањето се случиле во место со контролирани и валидирани асептични услови.

6.4 Начин на чување

Да се чува во фрижидер (2°C – 8°C).

Растворениот раствор да не се замрзнува.

За условите на складирање на отворен лек, видете го делот 6.3 и 6.6.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Herceptin вијала:

Една 15 ml вијала со јасно стакло тип 1 со бутил гумена затка ламинирана со филм флуоро-смола кој содржи 150 mg на trastuzumab.

Секоја кутија содржи една вијала.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за употреба и ракување со лек

Herceptin IV се добива како стерилна, без конзервансна, без пирогена вијала за единечна употреба.

Треба да се користи соодветна асептична техника за постапките за реконституција и разредување. Мора да се внимава да се обезбеди стерилност на подготвениот раствор. Бидејќи медицинскиот производ не содржи никакви антимикробни конзерванси или бактериостатски агенси, треба да се запази асептичната техника.

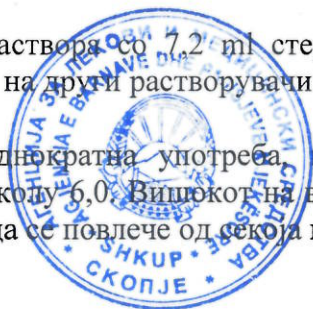
Асептична подготовка, ракување и складирање:

При подготовката на инфузијата мора да се обезбеди асептично ракување. Подготовката треба да биде:

- изведена под асептични услови од обучен персонал во согласност со правилата на добра лабораториска пракса особено во однос на асептичката подготовка на парентерални производи.
- подготвен во простор со вентилација со ламинарен проток или кабинет за биолошка безбедност користејќи стандардни мерки на претпазливост за безбедно ракување со интравенски агенси.
- проследена со соодветно складирање на подготвениот раствор за интравенска инфузија за да се обезбеди одржување на асептичните услови.

Секоја вијала со Herceptin се раствора со 7,2 ml стерилна вода за ињекции (не е обезбедена со лекот). Употребата на други растворувачи треба да се избегнува.

Ова дава 7,4 ml раствор за еднакратна употреба, која содржи околу 21 mg/ml trastuzumab, на pH вредност од околу 6,0. Вишокот на волумен од 4% гарантира дека означената доза од 150 mg може да се повлече од секоја вијала.



Со лекот Herceptin треба внимателно да се постапува во текот на реконституцијата. Предизвикување на прекумерно пенење за време на реконституцијата или протресување на реконституираниот растворот може да предизвика проблеми со количината на Herceptin што може да се извлече од вијалата.

Реконституираниот раствор не треба да се замрзнува.

Упатства за асептична реконституција:

1) Со помош на стерилен шприц, полека се инјектира 7,2 ml на стерилна вода за инјекции во вијалата која содржи лиофилизиран Herceptin, насочувајќи го млазот кон лиофилизираната смеса.

2) Завртете ја нежно вијалата за полесно растворање. **ДА НЕ СЕ ПРОТРЕСУВА!**

Не е невообичаено да настане слабо пенење на производот по растварање. Оставете ја вијалата да отстои околу 5 минути. Растворениот Herceptin претставува безбоен до бледо жолт просирен раствор и не треба да содржи видливи честички.

Упатство за асептично разредување на реконституиран раствор:

Одредување на потребниот волумен на растворот:

- врз основа на почетна доза од 4 mg trastuzumab / kg телесна тежина, или последователна неделна доза од 2 mg trastuzumab / kg телесна тежина:

волумен (ml) = телесна тежина (kg) x доза (4 mg/kg почетна доза или 2 mg/kg доза на одржување) / 21 (mg/ml, концентрација на реконституиран раствор)

- врз основа на почетната доза од 8 mg trastuzumab/kg телесна тежина, или следна 3-неделна доза од 6 mg trastuzumab /kg телесна тежина:

волумен (ml) = телесна тежина (kg) x доза (8 mg/kg почетна доза или 6 mg/kg доза на одржување) / 21 (mg/ml, концентрација на реконституиран раствор)

Соодветната количина на растворот треба да се повлече од вијалата користејќи стерилна игла и шприц и да се додаде на инфузиона кеса што содржи 250 ml на 0,9% раствор на натриум хлорид. Не смее да се употребуваат гликозни раствори (видете дел 6.2). Кесата треба нежно да се преврти за да се измеша растворот со цел да се избегне создавање на пена.

Парентералните лекови треба визуелно да се прегледаат за честички и обезбојување пред употреба.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните регулативи.

Не биле регистрирани некомпатибилности помеѓу Herceptin и поливинилхлорид, полиетилен или полипропиленски кеси.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ
РОШ МАКЕДОНИЈА ДООЕЛ Скопје, ул. Максим Горки бр. 13, тел 02/3 3103 500

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
11-1151/2 од 18.08.2015



**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

Датум на прво одобрение: 17.01.2003

Датум на последно обновено одобрение: 18.08.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август 2021 година



