

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ontruzant 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Ontruzant 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ontruzant 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka zawiera 150 mg trastuzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1 produkowanego w zawiesinie kultur komórkowych ssaków (jajnika chomika chińskiego) i oczyszczanego w kilku etapach chromatografii, włączając specyficzną inaktywację wirusów i procedury usuwania.

Ontruzant 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka zawiera 420 mg trastuzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1 produkowanego w zawiesinie kultur komórkowych ssaków (jajnika chomika chińskiego) i oczyszczanego w kilku etapach chromatografii, włączając specyficzną inaktywację wirusów i procedury usuwania.

Przygotowany roztwór produktu leczniczego Ontruzant zawiera 21 mg/ml trastuzumabu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Liofilizowany proszek o barwie od białej do bladożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

Rak piersi z przerzutami

Produkt leczniczy Ontruzant jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami:

- w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Uprzednio stosowana chemioterapia musi zawierać przynajmniej antracykliny i taksany, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych wymagane jest również wcześniejsze niepowodzenie hormonoterapii, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia.

- w skojarzeniu z paklitakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracykliny są niewskazane.
- w skojarzeniu z docetakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami.
- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy do leczenia pacjentek po menopauzie cierpiących na rak piersi z przerzutami z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, nieleczonych wcześniej trastuzumabem.

Wczesne stadium raka piersi

Produkt leczniczy Ontruzant jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium:

- po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana) (patrz punkt 5.1.);
- po chemioterapii adiuwantowej z użyciem doksorubicyny i cyklofosfamidu, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem;
- w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny;
- w skojarzeniu z chemioterapią neoadiuwantową i następnie w terapii adiuwantowej opartej o produkt leczniczy Ontruzant w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza > 2 cm średnicy (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Produkt leczniczy Ontruzant powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z przerzutowym lub wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono w komórkach guza, za pomocą dokładnych i walidowanych testów, albo nadekspresję receptora HER2, albo amplifikację genu HER2 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Rak żołądka z przerzutami

Produkt leczniczy Ontruzant w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby przerzutowej.

Produkt leczniczy Ontruzant powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, u których stwierdzono w komórkach guza nadekspresję receptora HER2, określaną jako IHC2+ i potwierdzoną wynikami SISH lub FISH, lub wynikiem IHC3+. Należy zastosować dokładne i walidowane metody oceny (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2 (patrz punkty 4.4 i 5.1). Leczenie produktem leczniczym Ontruzant powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej (patrz punkt 4.4) i powinno być podawane wyłącznie przez personel medyczny.

Postać dożylna produktu leczniczego Ontruzant nie jest przeznaczona do podawania podskórnego i należy podawać ją wyłącznie we wlewie dożylnym.

W celu zapobieżenia pomyłkom medycznym ważne jest sprawdzenie etykiet na fiolkach, aby upewnić się, że przygotowywanym i podawanym produktem leczniczym jest Ontruzant (trastuzumab), a nie trastuzumab emtanzyna.

Dawkowanie

Rak piersi z przerzutami

Schemat trzytygodniowy

Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po podaniu dawki nasycającej.

Schemat tygodniowy

Zalecana początkowa dawka nasycająca produktu Ontruzant wynosi 4 mg/kg masy ciała. Zalecana cotygodniowa dawka podtrzymująca produktu Ontruzant wynosi 2 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie tygodnia od podania dawki nasycającej.

Stosowanie w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem

W kluczowych badaniach (H0648g, M77001) paklitaksel lub docetaksel był podawany następnego dnia od podania pierwszej dawki trastuzumabu (dawkowanie, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) paklitakselu lub docetakselu) i natychmiast po kolejnych dawkach trastuzumabu, jeżeli poprzednio podana dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana.

Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy

W kluczowym badaniu (BO16216) trastuzumab i anastrozol były podawane od pierwszego dnia. Nie stosowano ograniczeń odstępów czasowych podawania trastuzumabu i anastrozolu (dawkowanie, patrz ChPL anastrozolu lub innego inhibitora aromatazy).

Wczesne stadium raka piersi

Schemat trzytygodniowy i tygodniowy

W schemacie trzytygodniowym zalecana początkowa dawka nasycająca produktu Ontruzant wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca produktu Ontruzant powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po podaniu dawki nasycającej.

W schemacie tygodniowym (początkowa dawka nasycająca wynosi 4 mg/kg masy ciała, a następnie 2 mg/kg masy ciała co tydzień) w skojarzeniu z paklitakselem po chemioterapii z użyciem doksorubicyny i cyklofosfamidu.

Informacje dotyczące dawkowania w skojarzeniu z chemioterapią, patrz punkt 5.1

Rak żołądka z przerzutami

Schemat trzytygodniowy

Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po dawce nasycającej.

Rak piersi i rak żołądka

Czas trwania leczenia

Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami lub rakiem żołądka z przerzutami powinni być leczeni produktem leczniczym Ontruzant do momentu progresji choroby. Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium powinni być leczeni produktem leczniczym Ontruzant przez rok lub do momentu

nawrotu choroby, w zależności, co wystąpi pierwsze. U chorych z rakiem piersi we wczesnym stadium nie zaleca się prowadzenia terapii przez okres dłuższy niż rok (patrz punkt 5.1).

Zmniejszenie dawki

W przeprowadzonych badaniach klinicznych nie zmniejszano dawki trastuzumabu. Pacjenci mogą kontynuować leczenie w czasie trwania odwracalnej, wywołanej chemioterapią mielosupresji, powinni być jednakże w tym czasie uważnie obserwowani pod kątem występowania powikłań neutropenii. W celu uzyskania informacji dotyczącej redukcji dawek lub opóźniania podawania paklitakselu, docetakselu lub inhibitora aromatazy, patrz odpowiednie ChPL.

Jeżeli wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, ang. *left ventricular ejection fraction*) zmniejszy się w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 10 punktów procentowych ORAZ poniżej 50%, należy wstrzymać leczenie i powtórzyć pomiar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli wartość LVEF nie uległa poprawie lub doszło do jej dalszego zmniejszenia, lub jeśli rozwinię się objawowa zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *congestive heart failure*), należy poważnie rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Ontruzant, chyba że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa i następnie poddani obserwacji.

Dawki pominięte

W przypadku pominięcia podania dawki produktu leczniczego Ontruzant o tydzień lub mniej należy podać jak najszybciej zwykłą dawkę podtrzymującą (schemat tygodniowy: 2 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg). Nie należy czekać do następnego zaplanowanego cyklu. Kolejne dawki podtrzymujące powinny być podawane odpowiednio 7 lub 21 dni później zgodnie z tygodniowym lub trzytygodniowym schematem podawania.

W przypadku pominięcia podania dawki produktu leczniczego Ontruzant o więcej niż tydzień, należy jak najszybciej podać ponowną dawkę nasycającą produktu leczniczego Ontruzant przez około 90 minut (schemat tygodniowy: 4 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 8 mg/kg). Kolejne dawki podtrzymujące produktu leczniczego Ontruzant (schemat tygodniowy: 2 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg) powinny być podawane odpowiednio 7 lub 21 dni później zgodnie z tygodniowym lub trzytygodniowym schematem podawania.

Szczególne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. W populacyjnych analizach farmakokinetyki leku nie stwierdzono, by wiek oraz zaburzenia czynności nerek wpływały na dystrybucję trastuzumabu.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Ontruzant u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ontruzant jest przeznaczony do podania dożylnego. Dawka nasycająca powinna być podawana w 90-minutowym wlewie dożylnym. Podawanie we wstrzyknięciu lub bolusie dożylnym jest zabronione. Wlew dożylny produktu leczniczego Ontruzant powinien być prowadzony przez personel medyczny przygotowany do leczenia anafilaksji oraz powinien zostać zapewniony dostęp do zestawu ratującego życie. Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 6 godzin od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez 2 godziny od rozpoczęcia kolejnych wlewów pod kątem wystąpienia objawów, jak: gorączka oraz dreszcze lub inne objawy związane z wlewem dożylnym (patrz punkty 4.4 i 4.8). Przerwanie lub spowolnienie wlewu może pomóc w kontrolowaniu tych objawów. Wlew może być wznowiony po ustąpieniu objawów.

Jeżeli początkowa dawka nasycająca była dobrze tolerowana, kolejne dawki mogą być podawane w 30-minutowym wlewie.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka duszność spoczynkowa z powodu powikłań związanych z zaawansowaną chorobą nowotworową lub wymagająca dodatkowej tlenoterapii.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

W celu zapewnienia zadowalającej wiarygodności wyników oznaczenie HER2 musi zostać wykonane w specjalistycznym laboratorium (patrz punkt 5.1).

Obecnie nie są dostępne dane z badań klinicznych, które dotyczą pacjentów poddawanych powtórnej terapii po wcześniejszej terapii adiuwantowej trastuzumabem.

Zaburzenia czynności serca

Zalecenia ogólne

Pacjenci poddani terapii trastuzumabem mają zwiększone ryzyko wystąpienia CHF (Klasa II–IV wg klasyfikacji NYHA, ang. New York Heart) lub bezobjawowego zaburzenia czynności serca. Zaburzenia te stwierdzono u pacjentów, u których trastuzumab był podawany w monoterapii, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem, zwłaszcza po chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicynę lub epirubicynę). Nasilenie tych zaburzeń było umiarkowane lub duże i mogły one prowadzić do zgonu pacjenta (patrz punkt 4.8). Dodatkowo należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowych, takich jak nadciśnienie tętnicze, udokumentowana choroba wieńcowa, niewydolność serca, LVEF < 55%, zaawansowany wiek.

Wszyscy kandydaci do leczenia lekiem trastuzumabem, a zwłaszcza osoby uprzednio leczone antracyklinami i cyklofosfamidem, powinny zostać poddane ocenie wyjściowej czynności serca obejmującej wywiad lekarski, badanie fizykalne, elektrokardiogram (EKG), echokardiogram i (lub) badanie izotopowego bramkowania serca (MUGA) lub rezonans magnetyczny (MRI). Kontrola chorych może pomóc w określeniu pacjentów, u których doszło do zaburzeń czynności serca. Ocena kardiologiczną, należy przeprowadzać wyjściowo, a następnie powtarzać ją co 3 miesiące w trakcie terapii oraz co 6 miesięcy po zakończeniu leczenia przez 24 miesiące od podania ostatniej dawki trastuzumabu. Przed rozpoczęciem terapii trastuzumabem należy dokonać dokładnej oceny korzyści i ryzyka.

W oparciu o farmakokinetyczną analizę populacyjną wszystkich dostępnych danych (patrz punkt 5.2) trastuzumab może być obecny w krążeniu przez okres do 7 miesięcy po zakończeniu leczenia trastuzumabem. Pacjenci otrzymujący antracykliny po odstawieniu trastuzumabu mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca. Jeżeli to możliwe, lekarze powinni unikać stosowania terapii opartej na antracyklinach w okresie do 7 miesięcy po zakończeniu podawania trastuzumabu. W przypadku podawania antracyklin należy uważnie monitorować czynność serca pacjenta.

Powinno się przeprowadzić odpowiednią ocenę kardiologiczną u chorych, u których występują wątpliwości po początkowej ocenie wydolności sercowo-naczyniowej. W trakcie terapii należy monitorować czynność serca (np. co 12 tygodni) u wszystkich pacjentów. Obserwacja może pomóc w określeniu pacjentów, u których doszło do zaburzeń czynności serca. U pacjentów, u których

wystąpiły bezobjawowe zaburzenia czynności serca, zaleca się częstsze monitorowanie (np. co 6-8 tygodni). Jeżeli u pacjentów nasila się niewydolność lewej komory, bez objawów klinicznych, lekarz powinien rozważyć odstawienie trastuzumabu, jeśli do tej pory nie zaobserwowano klinicznych korzyści z jego stosowania.

Bezpieczeństwo kontynuacji lub wznowienia terapii trastuzumabem u pacjentów, u których doszło do zaburzeń czynności serca, nie zostało przebadane prospektywnie. Jeżeli wartość LVEF zmniejszy się w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 10 punktów procentowych ORAZ wyniesie poniżej 50%, należy wstrzymać leczenie i powtórzyć pomiar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli nie dojdzie do poprawy frakcji wyrzutowej lub nastąpi jej dalsze zmniejszenie, lub wystąpi objawowa zastoinowa niewydolność serca, należy poważnie rozważyć przerwanie podawania trastuzumabu, chyba że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa i następnie poddani obserwacji.

Jeżeli podczas leczenia trastuzumabem rozwinie się objawowa niewydolność mięśnia sercowego, należy wdrożyć standardowe leczenie farmakologiczne stosowane w CHF. U większości pacjentów, u których wystąpiły zastoinowa niewydolność serca lub bezobjawowe zaburzenia czynności serca w trakcie kluczowych badań klinicznych, zaburzenia te uległy poprawie po stosowaniu standardowej terapii w zastoinowej niewydolności serca składającej się z inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE, ang. *angiotensin-converting enzyme*) lub blokera receptora angiotensyny (ARB, ang. *angiotensin receptor blocker*) i beta-adrenolityka. Większość pacjentów z objawami kardiologicznymi, którzy odnieśli kliniczne korzyści z leczenia trastuzumabem, kontynuowała leczenie bez dodatkowych klinicznych zdarzeń sercowych.

Rak piersi z przerzutami

Trastuzumabu i antracyklin nie powinien być stosowany jednocześnie w przerzutowym raku piersi.

Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, którzy wcześniej byli leczeni antracyklinami, są również narażeni na ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca w trakcie terapii trastuzumabem, jest ono jednak mniejsze niż u pacjentów podczas jednoczesnego podawania trastuzumabu i antracyklin.

Wczesne stadium raka piersi

U pacjentów z wczesnym rakiem piersi badania oceniające czynność serca wykonane przed rozpoczęciem leczenia powinny być powtarzane co 3 miesiące w trakcie leczenia, a następnie, oraz co 6 miesięcy od chwili przerwania leczenia aż do upływu 24 miesięcy od podania ostatniej dawki trastuzumabu. U pacjentów otrzymujących chemioterapię zawierającą antracykliny zaleca się kontynuację badań kontrolnych, które należy powtarzać raz w roku aż do upływu 5 lat od podania ostatniej dawki trastuzumabu lub dłużej, w przypadku stwierdzenia ciągłego spadku LVEF.

Pacjenci z przebyłym zawałem mięśnia sercowego, dławicą piersiową wymagającą stosowania leków, przebytą lub obecną CHF (NYHA Klasa II-IV), LVEF < 55%, inną kardiomiopatią, zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia, klinicznie istotną wadą zastawek serca, źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (bez przypadków nadciśnienia tętniczego dobrze kontrolowanego farmakologicznie) lub z hemodynamicznie istotnym wysiękiem osierdziowym byli wykluczeni z udziału w kluczowych badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu stosowanego w ramach leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego niezaawansowanego raka piersi. Z tego powodu u tych chorych nie zaleca się terapii trastuzumabem.

Leczenie adiuwantowe

Trastuzumabu w połączeniu z antracyklinami nie powinny być stosowane jednocześnie w leczeniu adjuwantowym.

U pacjentów z wczesnym rakiem piersi obserwowano wzrost częstości objawowych i bezobjawowych incydentów zdarzeń sercowych w populacji, w której trastuzumab był podawany

po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny, w porównaniu do populacji otrzymującej schematu niezawierającego antracykliny, złożony z docetakselu i karboplatyny i wzrost ten był silniej zaznaczony w przypadkach, gdy trastuzumab był podawany jednocześnie z taksanami, niż wówczas gdy lek był stosowany sekwencyjnie po taksanach. Niezależnie od zastosowanego schematu, większość objawowych zdarzeń sercowych występowało w ciągu pierwszych 18 miesięcy. W jednym z 3 rejestracyjnych badań, w którym była dostępna mediana obserwacji 5,5 roku (BCIRG 006), zaobserwowano ciągły wzrost skumulowanej częstości objawowych zdarzeń sercowych lub zmian LVEF u pacjentów, którzy otrzymywali trastuzumab jednocześnie z taksanem po wcześniejszym leczeniu antracyklinami, wynoszący do 2,37% w porównaniu z około 1% w dwóch grupach porównawczych (antracyklina plus cyklofosfamid, a następnie taksan, oraz taksan, karboplatyna i trastuzumab).

Na podstawie analizy 4 dużych badań klinicznych dotyczących terapii adiuwantowej określono czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń kardiologicznych: zaawansowany wiek (> 50 lat), mała wartość LVEF (< 55%) wyjściowo, przed rozpoczęciem lub w trakcie terapii paklitakselem, zmniejszenie wartości LVEF o 10-15 punktów procentowych oraz stosowanie leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu w przeszłości lub obecnie. U pacjentów poddanych terapii trastuzumabem ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca po zakończeniu chemioterapii adiuwantowej było związane ze stosowaniem większej skumulowanej dawki antracykliny przed rozpoczęciem terapii trastuzumabem oraz w przypadku wskaźnika masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) > 25 kg/m².

Leczenie neoadiuwantowe-adiuwantowe

U pacjentów z wczesnym rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia neoadiuwantowego-adiuwantowego trastuzumab powinien być stosowany jednocześnie z antracyklinami wyłącznie u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią i tylko z użyciem małej dawki antracyklin, np. maksymalna dawka kumulacyjna: dokсорubicyny 180 mg/m² lub epirubicyny 360 mg/m².

Jeżeli pacjentów poddano jednocześnie pełnemu leczeniu składającemu się z antracykliny w małej dawce i trastuzumabu, stosowanych w ramach terapii neoadjuwantowej, nie należy podawać dodatkowej chemioterapii po leczeniu operacyjnym. W pozostałych sytuacjach klinicznych decyzja o potrzebie użycia dodatkowej chemioterapii zależy od indywidualnych czynników.

Doświadczenie z jednoczesnej terapii trastuzumabem i antracyklinami w małej dawce jest obecnie ograniczone do wyników 2 badań klinicznych (MO16432 oraz BO22227).

W kluczowym badaniu MO16432 trastuzumab podawano równocześnie z chemioterapią neoadiuwantową zawierającą 3 cykle dokсорubicyny (skumulowana dawka 180 mg/m²).

Częstość występowania objawowego zaburzenia czynności serca wyniosła 1,7% w grupie otrzymującej trastuzumab.

Doświadczenia kliniczne u chorych po 65. roku życia są ograniczone.

Reakcje związane z wlewem (IRRs) i nadwrażliwość

Zgłaszano ciężkie reakcje związane z wlewem (IRRs, ang. *infusion-related reactions*) związane z wlewem trastuzumabu, obejmujące duszność, niedociśnienie, świsty, nadciśnienie, skurcz oskrzeli, tachyarytmię nadkomorową, zmniejszoną saturację tlenem, anafilaksję, zespół zaburzeń oddechowych, pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.8). Można stosować premedykację, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia tych powikłań. Większość tych działań niepożądanych występuje podczas lub w ciągu 2,5 godziny od chwili rozpoczęcia pierwszego wlewu. Jeśli wystąpią reakcje związane z wlewem, wlew powinien zostać zatrzymany lub zwolniony, a pacjent powinien być obserwowany aż do ustąpienia wszystkich stwierdzonych objawów (patrz punkt 4.2). W leczeniu tych objawów można stosować leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe, takie jak petydyna lub paracetamol, albo leki antyhistaminowe, takie jak difenhydramina. U większości

pacjentów doszło do ustąpienia objawów i następnie otrzymali oni kolejne wlewy trastuzumabu. W leczeniu ciężkich reakcji związanych z wlewem z powodzeniem stosowano leczenie wspomagające, takie jak: tlenoterapia, leki z grupy agonistów receptora beta-adrenergicznego i kortykosteroidy. W rzadkich przypadkach reakcje te związane są z gwałtownym przebiegiem klinicznym kończącym się zgonem pacjenta. U pacjentów z dusznością spoczynkową związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami towarzyszącymi ryzyko wystąpienia kończących się zgonem reakcji związanych z wlewem może być zwiększone. Dlatego też tacy pacjenci nie powinni być leczeni trastuzumabem (patrz punkt 4.3).

Opisywano również początkową poprawę z następnym pogorszeniem stanu klinicznego i reakcjami opóźnionymi z gwałtownym pogorszeniem stanu klinicznego. Zgony następowały w okresie od kilku godzin do jednego tygodnia po wlewie. Bardzo rzadko początek objawów reakcji związanych z wlewem i objawów ze strony układu oddechowego występował u pacjentów po czasie większym niż 6 godzin od rozpoczęcia wlewu trastuzumabu. Pacjenci powinni być ostrzeżeni o możliwości wystąpienia takiego opóźnienia oraz powinni być poinstruowani o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli tylko objawy te wystąpią.

Zdarzenia związane z układem oddechowym

Po wprowadzeniu trastuzumabu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji oddechowych związanych z podawaniem produktu (patrz punkt 4.8). Przypadki te czasem kończyły się zgonem pacjenta. Dodatkowo zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc obejmującej nacieki w płucach, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie płuc (także niezakaźne), wysięk opłucnowy, zaburzenia oddechowe, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechową. Do czynników ryzyka śródmiąższowej choroby płuc należą wcześniejsze lub aktualnie prowadzone inne terapie przeciwnowotworowe, o których wiadomo, że są z nią związane. Terapie te obejmują: stosowanie taksanów, gemcytabiny, winorelbiny i radioterapii. Te zdarzenia mogą wystąpić jako część reakcji związanych z wlewem lub jako reakcje opóźnione. U pacjentów z dusznością spoczynkową związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami towarzyszącymi ryzyko powikłań ze strony układu oddechowego może być zwiększone. Dlatego też tacy pacjenci nie powinni być leczeni trastuzumabem (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia niezakaźnego zapalenia płuc, szczególnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie taksany.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji. Nie obserwowano w badaniach klinicznych istotnych klinicznie interakcji pomiędzy trastuzumabem a innymi równocześnie stosowanymi produktami leczniczymi.

Wpływ trastuzumabu na farmakokinetykę innych leków przeciwnowotworowych

Dane farmakokinetyczne z badań BO15935 i M77004 u kobiet z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami (MBC, ang. *metastatic breast cancer*) sugerowały, że ekspozycja na paklitaksel i doksorubicynę (i ich główne metabolity 6- α -hydroksypaklitaksel [POH] i doksorubicynol [DOL]) nie została zmieniona w obecności trastuzumabu (dawka nasycająca 8 mg/kg lub 4 mg/kg podana we wlewie dożylnym, a następnie odpowiednio dawki 6 mg/kg co 3 tygodnie lub 2 mg/kg co tydzień podawane we wlewie).

Jednakże trastuzumab może podnosić całkowitą ekspozycję na jeden metabolit doksorubicyny (7-deoksy1,3-dihydrodoksorubicynon [D7D]). Bioaktywność D7D i kliniczne znaczenie wpływu podniesienia poziomu tego metabolitu były niejasne.

Dane z badania JP16003 - prowadzonego na jednej grupie badania trastuzumabu (4 mg/kg dawka nasycająca podana we wlewie dożylnym i 2 mg/kg we wlewie raz w tygodniu) i docetakselu (60 mg/m² we wlewie dożylnym) u japońskich kobiet z HER2-dodatnim MBC— sugerują, że jednoczesne stosowanie trastuzumabu nie miało wpływu na farmakokinetykę pojedynczej dawki docetakselu. Badanie JP19959 było badaniem dodatkowym badania BO18255 (ToGA)

prowadzonym u japońskich mężczyzn i kobiet z zaawansowanym rakiem żołądka w celu oceny farmakokinetyki kapecytabiny i cisplatyny stosowanych z trastuzumabem lub bez trastuzumabu. Wyniki tego dodatkowego badania sugerowały, że ekspozycja na bioaktywne metabolity (np. 5-FU) kapecytabiny nie była zmieniona przez jednoczesne stosowanie cisplatyny lub jednoczesne stosowanie cisplatyny z trastuzumabem. Jednak sama kapecytabina wykazywała wyższe stężenie i dłuższy okres półtrwania w połączeniu z trastuzumabem. Dane sugerują również, że farmakokinetyka cisplatyny nie była zmieniona pod wpływem jednoczesnego stosowania kapecytabiny lub jednoczesnego stosowania kapecytabiny z trastuzumabem.

Dane farmakokinetyczne z badania H4613g/GO01305 u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem HER2-dodatnim sugerują, że trastuzumab nie miał wpływu na farmakokinetykę karboplatyny.

Wpływ leków przeciwnowotworowych na farmakokinetykę trastuzumabu

Porównując symulowane stężenia trastuzumabu w surowicy krwi po stosowaniu trastuzumabu w monoterapii (4 mg/kg dawka nasycająca/2 mg/kg raz w tygodniu we wlewie dożylnym) i obserwowane stężenia w surowicy krwi u japońskich kobiet z HER2-dodatnim MBC (badanie JP16003), nie znaleziono dowodów na występowanie efektu farmakokinetycznego jednoczesnego podawania docetakselu w odniesieniu do farmakokinetyki trastuzumabu.

Porównanie wyników farmakokinetycznych z dwóch badań II fazy (BO15935 i M77004) i jednego badania fazy III (H0648g), w których pacjentów leczono jednocześnie trastuzumabem i paklitakselem, oraz z dwóch badań II fazy, w których trastuzumab był podawany w monoterapii (W016229 i MO 16982), u kobiet z HER2-dodatnim MBC wskazuje, że poszczególne i średnie stężenia minimalne trastuzumabu w surowicy są zróżnicowane w obrębie poszczególnych badań, jednak nie stwierdzono wyraźnego wpływu jednoczesnego podawania paklitakselu na farmakokinetykę trastuzumabu. Porównanie danych farmakokinetycznych trastuzumabu z badania M77004, w którym kobiety z HER2-dodatnim MBC leczono równocześnie trastuzumabem, paklitakselem i doksorubicyną, z danymi farmakokinetycznymi trastuzumabu z badań, w których trastuzumab był stosowany jako monoterapia (H0649g) lub w skojarzeniu z antracyklinami i cyklofosfamidem lub paklitakselem (badanie H0648g), sugerowało brak wpływu doksorubicyny i paklitakselu na farmakokinetykę trastuzumabu.

Dane farmakokinetyczne z badania H4613g/GO01305 sugerują, że karboplatyna nie miała wpływu na farmakokinetykę trastuzumabu.

Jednoczesne stosowanie anastrozolu nie wydawało się wpływać na farmakokinetykę trastuzumabu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji w czasie leczenia trastuzumabem i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 5.2).

Ciąża

Badania postaci dożylnej trastuzumabu dotyczące rozrodczości przeprowadzono na małpach *Cynomolgus*, podając im dawkę 25 razy większą od cotygodniowej dawki podtrzymującej u ludzi wynoszącej 2 mg/kg mc. i nie zaobserwowano zmniejszenia się płodności ani szkodliwego działania na płód. Obserwowano transport łożyskowy trastuzumabu w ciągu wczesnego (od 20. do 50. dnia ciąży) i późnego (od 120. do 150. dnia ciąży) okresu rozwoju płodowego. Nie wiadomo, czy trastuzumab może oddziaływać na zdolności rozrodcze. Na podstawie badań dotyczących rozrodczości na zwierzętach nie zawsze można przewidzieć działanie u ludzi, dlatego też nie należy stosować trastuzumabu podczas ciąży, chyba że potencjalna korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u ciężarnych kobiet otrzymujących trastuzumab obserwowano przypadki zaburzeń wzrostu i (lub) czynności nerek płodu w związku z małowodziem, niektóre związane ze śmiertelnym niedorozwojem płuc płodu. Kobiety ciężarne należy poinformować o możliwości wystąpienia uszkodzenia płodu. Jeśli kobieta w ciąży jest leczona trastuzumabem lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas otrzymywania trastuzumabu lub w ciągu 7 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki trastuzumabu, powinna być poddana ścisłej kontroli przez wielodyscyplinarny zespół lekarski.

Karmienie piersią

Badania postaci dożylniej trastuzumabu, przeprowadzone u karmiących małą *Cynomolgus* z zastosowaniem dawki 25 razy większej od cotygodniowej dawki podtrzymującej dla ludzi wynoszącej 2 mg/kg mc., wykazały, że trastuzumab jest wydzielany z mlekiem. Obecność trastuzumabu w surowicy krwi u noworodków małą nie była związana z jakimkolwiek niekorzystnym wpływem na ich wzrost lub rozwój od urodzenia do wieku 1 miesiąca. Nie wiadomo, czy trastuzumab przenika do mleka ludzkiego. Z uwagi na to, że ludzka IgG1 przenika do mleka ludzkiego, a potencjalna szkodliwość trastuzumabu dla noworodka nie jest znana, nie należy karmić piersią podczas leczenia trastuzumabem, jak też przez okres 7 miesięcy od podania ostatniej dawki.

Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ontruzant może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8). Pacjentom, u których stwierdzono reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.4), należy odradzać prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn do momentu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wśród najcięższych i (lub) najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych w czasie stosowania produktu leczniczego Ontruzant do chwili obecnej wymieniane są zaburzenia czynności serca, reakcje związane z wlewem, toksyczność hematologiczna (zwłaszcza neutropenia), zakażenia i reakcje związane z układem oddechowym.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W tej sekcji zostały zastosowane następujące kategorie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości wymieniono według malejącego stopnia ciężkości.

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane, które zgłaszano w związku ze stosowaniem dożylnie trastuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w kluczowych badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane procentowo najczęściej w kluczowych badaniach. Ponadto, w Tabeli 1 uwzględniono działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania postaci dożylniej trastuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w kluczowych badaniach klinicznych (n = 8386) oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie	Bardzo często
	Zapalenie nosogardzieli	Bardzo często
	Posocznica neutropeniczna	Często
	Zapalenie pęcherza	Często
	Półpasiec	Często
	Grypa	Często
	Zapalenie zatok	Często
	Zakażenia skóry	Często
	Zapalenie śluzówki nosa	Często
	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Często
	Zakażenia układu moczowego	Często
	Róża	Często
	Zapalenie tkanki łącznej	Często
	Zapalenie gardła	Często
	Posocznica	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Progresja nowotworu złośliwego	Nieznana
	Progresja nowotworu	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna	Bardzo często
	Niedokrwistość	Bardzo często
	Neutropenia	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia	Bardzo często
	Trombocytopenia	Bardzo często
	Hipoprotrombinemia	Nieznana
	Trombocytopenia immunologiczna	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
	+Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	+Wstrząs anafilaktyczny	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często
	Jadłowstręt	Bardzo często
	Zespół rozpadu guza	Nieznana
	Hiperkaliemia	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Bardzo często
	Lęk	Często
	Depresja	Często
	Zaburzenia myślenia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	¹ Drżenia	Bardzo często
	Zawroty głowy	Bardzo często
	Bóle głowy	Bardzo często
	Parestezje	Bardzo często
	Zaburzenia smaku	Bardzo często
	Neuropatia obwodowa	Często
	Hipertonia	Często
	Nadmierna senność	Często
	Ataksja	Często
	Niedowład	Rzadko
	Obrzęk mózgu	Nieznana
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	Zwiększone łzawienie	Bardzo często
	Zespół suchego oka	Często
	Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego	Nieznana
	Krwawienie siatkówkowe	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Głuchota	Niezbyt często
Zaburzenia serca	¹ Obniżenie ciśnienia tętniczego	Bardzo często
	¹ Zwiększenie ciśnienia tętniczego	Bardzo często
	¹ Nieregularne bicie serca	Bardzo często
	¹ Kołatanie serca	Bardzo często
	¹ Trzepotanie serca	Bardzo często
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej*	Bardzo często
	⁺ Niewydolność serca (zastoinowa)	Często
	⁺ ¹ Tachyarytmia nadkomorowa	Często
	Kardiomiopatia	Często
	Wysięk osierdziowy	Niezbyt często
	Wstrząs sercowy	Nieznana
	Zapalenie osierdzia	Nieznana
	Rzadkoskurcz	Nieznana
	Obecność rytmu cwałowego	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Bardzo często
	⁺ ¹ Hipotensja	Często
	Rozszerzenie naczyń	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	⁺ ¹ Świsty	Bardzo często
	⁺ Duszność	Bardzo często
	Kaszel	Bardzo często
	Krwawienie z nosa	Bardzo często
	Wodnisty katar	Bardzo często
	⁺ Zapalenie płuc	Często
	Astma	Często
	Zaburzenia płuc	Często
	⁺ Wysięk opłucnowy	Często
	Niezakaźne zapalenie płuc	Rzadko
	⁺ Zwłóknienie płuc	Nieznana
	⁺ Zaburzenia oddechowe	Nieznana
	⁺ Niewydolność oddechowa	Nieznana
	⁺ Nacieki płucne	Nieznana
	⁺ Ostry obrzęk płucny	Nieznana
	⁺ Zespół ostrych zaburzeń oddechowych	Nieznana
	⁺ Skurcz oskrzeli	Nieznana
	⁺ Niedotlenienie	Nieznana
	⁺ Zmniejszona saturacja tlenem	Nieznana
	Obrzęk krtani	Nieznana
	Orthopnoë	Nieznana
Obrzęk płuc	Nieznana	
Choroba śródmiąższowa płuc	Nieznana	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Wymioty	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	¹ Opuchnięcie wargi	Bardzo często
	Ból brzucha	Bardzo często
	Niestrawność	Bardzo często
	Zaparcia	Bardzo często
	Zapalenie jamy ustnej	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	Żylaki odbytu	Często
	Suchość błon śluzowych jamy ustnej	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Uszkodzenie komórek wątroby	Często
	Zapalenie wątroby	Często
	Tkliwość wątroby	Często
	Żółtaczka	Rzadko
	Niewydolność wątroby	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	Bardzo często
	Wysypka	Bardzo często
	¹ Opuchnięcie twarzy	Bardzo często
	Łysienie	Bardzo często
	Zaburzenia paznokci	Bardzo często
	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	Bardzo często
	Trądzik	Często
	Suchość skóry	Często
	Wybroczyny krwawe	Często
	Nadmierne pocenie się	Często
	Wysypka grudkowo-plamista	Często
	Świąd	Często
	Łamliwość paznokci	Często
	Zapalenie skóry	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawowe	Bardzo często
	¹ Napięcie mięśniowe	Bardzo często
	Bóle mięśniowe	Bardzo często
	Zapalenie stawów	Często
	Bóle pleców	Często
	Bóle kostne	Często
	Skurcze mięśni	Często
	Ból karku	Często
	Ból kończyn	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia nerek	Często
	Błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek	Nieznana
	Glomerulonefropatia	Nieznana
	Niewydolność nerek	Nieznana
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Małowodzie	Nieznana
	Hipoplazja nerek	Nieznana
	Hipoplazja płuc	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zapalenie piersi/zapalenie sutka	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Bardzo często
	Ból w klatce piersiowej	Bardzo często
	Dreszcze	Bardzo często
	Zmęczenie	Bardzo często
	Objawy grypopodobne	Bardzo często
	Reakcje związane z wlewem	Bardzo często
	Ból	Bardzo często
	Gorączka	Bardzo często
	Zapalenie błon śluzowych	Bardzo często
	Obrzęki obwodowe	Bardzo często
	Złe samopoczucie	Często
	Obrzęki	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Stłuczenia	Często

⁺ Oznacza działania niepożądane, które zostały zgłoszone w związku ze zgonem.

¹ Oznacza działania niepożądane, które zostały zgłoszone głównie w związku z reakcjami związanymi z wlewem. Szczegółowe dane procentowe nie są dostępne.

* Obserwowane w terapii skojarzonej po antracyklinach i w skojarzeniu z taksanami.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności serca

Zastoinowa niewydolność serca (klasa II–IV wg NYHA) jest częstym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem trastuzumabu i może prowadzić do zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4). U chorych poddanych terapii trastuzumabem wystąpiły objawy przedmiotowe i podmiotowe zaburzenia czynności serca, takie jak duszność, orthopnoë, nasilenie kaszlu, obrzęk płuc, rytm cwałowy z obecnością trzeciego tonu serca lub zmniejszenie wartości LVEF (patrz punkt 4.4).

W 3 rejestracyjnych badaniach klinicznych z terapią adiuwantową trastuzumabem podawanym w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania zaburzeń czynności serca stopnia 3/4 (w szczególności objawowa zastoinowa niewydolność serca) była podobna u pacjentów, którzy otrzymywali samą chemioterapię (tzn. nie otrzymywali trastuzumabu), i u pacjentów, którzy otrzymali trastuzumab sekwencyjnie po chemioterapii z taksanem (0,3-0,4%). Częstość ta była największa u pacjentów, którzy otrzymywali trastuzumab jednocześnie z taksanem (2,0%). Dane dotyczące jednoczesnego stosowania trastuzumabu i antracykliny w małej dawce w ramach leczenia neoadiuwantowego są ograniczone (patrz punkt 4.4).

Gdy trastuzumab podawano po zakończeniu chemioterapii adiuwantowej, po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 12 miesięcy niewydolność serca klasy III–IV wg NYHA obserwowano u 0,6% pacjentów z grupy leczonej 1 rok. W badaniu BO16348 po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 8 lat częstość występowania ciężkiej zastoinowej niewydolności serca (klasa III i IV wg NYHA) w trakcie 1 roku leczenia trastuzumabem wynosiła 0,8%, a wskaźnik występowania łagodnych objawowych i bezobjawowych zaburzeń czynności lewej komory wynosił 4,6%.

Odwracalność ciężkiej zastoinowej niewydolności serca (zdefiniowanej jako ciąg przynajmniej dwóch kolejnych wartości LVEF \geq 50% po zdarzeniu) obserwowano u 71,4% pacjentów przyjmujących trastuzumab. Odwracalność łagodnych objawowych i bezobjawowych zaburzeń czynności lewej komory wykazano u 79,5% pacjentów. Około 17% kardiologicznych zdarzeń związanych z zaburzeniami czynności serca wystąpiło po zakończeniu terapii trastuzumabem.

W kluczowych badaniach klinicznych dotyczących dożylnego stosowania trastuzumabu w leczeniu choroby przerzutowej częstość zaburzeń czynności serca wyniosła 9% – 12% w przypadku terapii skojarzonej z paklitakselem w porównaniu z 1% – 4% u chorych poddanych leczeniu paklitakselem w monoterapii. Natomiast u chorych, u których trastuzumab stosowano w monoterapii, częstość wzburzeń serca wyniosła 6% – 9%. Zaburzenia czynności serca najczęściej stwierdzano u chorych poddanych jednocześnie terapii trastuzumabem i chemioterapii zawierającej antracyklinę i cyklofosfamid (27%) i była ona istotnie większa w porównaniu z częstością tego powikłania u chorych, u których stosowano jedynie chemioterapię złożoną z antracykliny i cyklofosfamidu (7% – 10%). W kolejnym przeprowadzonym badaniu, w którym czynność serca monitorowano prospektywnie, objawowa niewydolność serca wystąpiła u 2,2% chorych poddanych terapii trastuzumabem i docetakselem, natomiast u chorych w ramieniu z docetakselem w monoterapii nie obserwowano tego powikłania (0%). U większości chorych (79%) biorących udział w badaniach dotyczących leczenia paliatywnego, u których wystąpiły zaburzenia czynności serca, stwierdzono poprawę stanu zdrowia po zastosowaniu standardowego leczenia farmakologicznego CHF.

Reakcje związane z wlewem, reakcje rzekomoalergiczne i nadwrażliwość

Ocenia się, że około 40% pacjentów, którzy byli leczeni trastuzumabem, doświadczyło jakiegokolwiek formy reakcji związanej z wlewem. Jednakże większość reakcji związanych z wlewem ma nasilenie łagodne do umiarkowanego (według kategorii systemu NCI-CTC) i występuje zazwyczaj na początku terapii na przykład podczas pierwszego, drugiego i trzeciego wlewu zmniejszając częstość w kolejnych wlewach. Obserwowano następujące reakcje: dreszcze, gorączkę, duszność, niedociśnienie, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, tachykardię, zmniejszenie saturacji krwi, niewydolność oddechową, wysypkę, nudności, wymioty i ból głowy (patrz punkt 4.4). Częstość wystąpienia reakcji związanych z wlewem, biorąc pod uwagę wszystkie stopnie nasilenia, różniła się pomiędzy badaniami w zależności od wskazania, metodologii zbierania danych oraz od faktu, czy trastuzumab stosowano jednocześnie z chemioterapią, czy w monoterapii.

Ciężkie reakcje anafilaktyczne wymagające natychmiastowej dodatkowej interwencji mogą wystąpić zazwyczaj podczas pierwszego lub drugiego wlewu trastuzumabu (patrz punkt 4.4) i mogą wiązać się ze zgonem pacjenta.

W pojedynczych przypadkach wystąpiły reakcje anafilaktoidalne.

Toksyczność hematologiczna

Gorączka neutropeniczna, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia i neutropenia występowały bardzo często. Częstość występowania hipoprotrombinemii nie jest znana. Ryzyko neutropenii może być nieznacznie zwiększone przy podawaniu trastuzumabu wraz z docetakselem u pacjentów po leczeniu antracyklinami.

Zdarzenia związane z układem oddechowym

Ciężkie działania niepożądane ze strony układu oddechowego występują w związku ze stosowaniem trastuzumabu i mogą wiązać się ze zgonem pacjenta. Należą do nich między innymi nacieki w płucach, ostry zespół zaburzeń oddechowych, zapalenie płuc (także niezakaźne), wysięk w opłucnej, zaburzenia oddechowe, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechowa (patrz punkt 4.4).

Szczegóły dotyczące minimalizacji ryzyka są spójne z europejskim planem zarządzania ryzykiem i przedstawiono je w punkcie 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.

Immunogenność

W badaniu z leczeniem neoadjuwantowym-adjuwantowym EBC (BO22227), przy medianie obserwacji przekraczającej 70 miesięcy, 10,1% (30/296) pacjentów leczonych trastuzumabem w formie dożylniej wytworzyło przeciwciała skierowane przeciwko trastuzumabowi. Neutralizujące przeciwciała przeciw trastuzumabowi wykryto w próbkach po rozpoczęciu leczenia u 2 z 30 pacjentów z grupy leczonej trastuzumabem w formie dożylniej.

Znaczenie kliniczne tych przeciwciał nie jest znane. Obecność przeciwciał przeciwko trastuzumabowi nie miała wpływu na właściwości farmakokinetyczne, skuteczność (określaną przez całkowitą odpowiedź patologiczną [pCR] i przeżycie wolne od zdarzeń [EFS]) i bezpieczeństwo wyrażone przez wystąpienie reakcji związanych z podaniem (ARRs) trastuzumabu w formie dożylniej.

Brak jest dostępnych danych dotyczących immunogenności trastuzumabu w raku żołądka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczeń dotyczących przedawkowania w badaniach klinicznych u ludzi. W badaniach klinicznych nie podawano trastuzumabu w monoterapii w dawkach większych niż 10 mg/kg mc.; w badaniu klinicznym u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami oceniano stosowanie dawki podtrzymującej 10 mg/kg mc. w cotrzytygodniowym schemacie dawkowania po wcześniejszym zastosowaniu dawki nasycającej 8 mg/kg mc.. Dawki nieprzekraczające tego poziomu były dobrze tolerowane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC03

Ontruzant jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się wybiórczo z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptora HER2, ang. *human epidermal growth factor receptor 2*). Nadekspresja receptora HER2 występuje w 20–30% przypadków pierwotnych nowotworów piersi. Badania mające na celu określenie częstości występowania nadekspresji receptora HER2 w raku żołądka z wykorzystaniem badań immunohistochemicznych (IHC) oraz fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, ang. *fluorescence in situ hybridisation*) lub chromogenicznej hybrydyzacji *in situ* (CISH, ang. *chromogenic in situ hybridisation*) wykazały dużą zmienność w tym zakresie z wartościami od 6,8% do 34,0% dla IHC oraz 7,1% do 42,6% w przypadku FISH. Badania dowodzą, że pacjenci z rakiem piersi, u których w guzach występuje nadekspresja receptora HER2, mają krótszy czas przeżycia bez objawów choroby w porównaniu z pacjentami z nowotworami bez nadekspresji receptora HER2. Zewnątrzkomórkowa domena receptora (ECD, p105) może złuszczać się do krwi i można ją oznaczać w próbkach surowicy krwi.

Mechanizm działania

Trastuzumab wiąże się z dużym powinowactwem i specyficznością z subdomeną IV związaną z błoną w regionie zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2. Związanie trastuzumabu z receptorem HER2 hamuje niezależne od ligandu przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega proteolitycznemu rozszczepieniu zewnątrzkomórkowej domeny jako mechanizmowi aktywacji receptora HER2. W rezultacie trastuzumab hamuje proliferację ludzkich komórek guza, które wykazują nadekspresję receptora HER2, co wykazano zarówno w badaniach *in vitro*, jak i u zwierząt. Dodatkowo trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*).

W warunkach *in vitro* wykazano, że cytotoksyczność typu ADCC stymulowana trastuzumabem jest preferencyjnie wywierana na komórki guza wykazujące nadekspresję receptora HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji receptora HER2.

Wykrywanie nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2

Wykrywanie nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 w raku piersi

Trastuzumab należy podawać wyłącznie pacjentom z nadekspresją receptora HER2 w komórkach guza lub amplifikacją genu HER2, oznaczoną za pomocą dokładnych i walidowanych testów. Nadekspresję receptora HER2 należy diagnozować za pomocą metody immunohistochemicznej (IHC) - analizy tkanki guza utrwalonej w bloczkach parafinowych (patrz punkt 4.4). Amplifikacja genu HER2 powinna być badana przy użyciu metody fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) lub chromogenicznej hybrydyzacji *in situ* (CISH) w tkance guza utrwalonej w bloczkach

parafinowych. Do leczenia trastuzumabem kwalifikują się pacjenci, u których występuje silna nadekspresja receptora HER2, oceniana jako wynik 3+ w skali stosowanej metody immunohistochemicznej (IHC) lub dodatni wynik FISH lub CISH.

W celu zapewnienia dokładności i powtarzalności wyników testy muszą być przeprowadzane w specjalistycznych laboratoriach zapewniających wiarygodność metod diagnostycznych.

Zalecaną skalę oceny barwienia za pomocą metody IHC przedstawiono w tabeli 2:

Tabela 2. Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC w raku piersi.

Skala	Wzór barwienia	Wynik oceny nadekspresji receptora HER2
0	Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej obserwowane w < 10% komórek guza	Ujemny
1+	Błede/ledwie zauważalne wybarwienie wykryte w > 10% komórek guza. W komórkach są wybarwione jedynie części ich błony komórkowej.	Ujemny
2+	Lekkie do umiarkowanego całkowite wybarwienie błony komórkowej wykrywane w >10% komórek guza	Wątpliwy
3+	Silne wybarwienie całkowite błony komórkowej wykrywane w > 10% komórek guza	Dodatni

Generalnie, wynik badania FISH jest określany jako dodatni w przypadku, gdy stosunek liczby kopii genu HER2 w komórce nowotworowej do liczby chromosomu 17 jest większy lub równy 2, a w przypadku gdy nie oznaczano liczby chromosomu 17, gdy w komórce nowotworowej występują więcej niż 4 kopie genu HER2.

Generalnie, wynik badania CISH jest określany jako dodatni w przypadku, gdy liczba kopii genu HER2 w ponad 50% komórek nowotworowych jest większa niż 5 kopii na jądro komórkowe.

W celu uzyskania szczegółowych instrukcji wykonywania analizy i interpretacji wyników badań metodami FISH lub CISH należy zapoznać się z informacjami zawartymi w opakowaniach odpowiednich walidowanych zestawów testów. Należy również uwzględnić obowiązujące zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego w oznaczaniu HER2.

W przypadku stosowania innych metod oznaczania ekspresji białka HER2 lub amplifikacji genu, oznaczenia takie powinny być wykonywane tylko w laboratoriach zdolnych do zapewnienia odpowiedniej, najwyższej jakości oznaczeń z zastosowaniem walidowanych metod. Oznaczenia takie muszą być wystarczająco precyzyjne i dokładne, aby wykazać nadekspresję receptora HER2 i muszą umożliwiać rozróżnienie pomiędzy umiarkowaną (2+) a silną (3+) nadekspresją receptora HER2.

Wykrywanie nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 w raku żołądka

Do wykrywania nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu powinny być używane tylko dokładne i walidowane testy. IHC jest metodą rekomendowaną jako badanie przesiewowe i w przypadku, kiedy ocena statusu amplifikacji genu HER2 jest także wymagana, powinna być używana zarówno metoda hybrydyzacji *in situ* z użyciem srebra (SISH, ang. *silver-enhanced in situ hybridisation*), jak i technika FISH. Technika SISH jest zalecana do jednoczesnej oceny histologii guza i morfologii. W celu zapewnienia walidacji procedur i dokładności oraz powtarzalności wyników badania ocena HER2 musi być wykonywana w pracowniach, gdzie personel był przeszkolony. Pełna instrukcja dotycząca wykonywania analizy i interpretacji wyników powinna być zaczerpnięta z informacji dołączonej do stosowanych testów do oznaczenia HER2.

W badaniu ToGA (BO18255) pacjenci z nadekspresją receptora HER2 wyrażoną przez wynik IHC3+ lub pozytywny wynik FISH byli definiowani jako HER2-dodatni i włączani do badania. W oparciu o wyniki tego badania należy stwierdzić, że korzystne efekty były ograniczone do

pacjentów z najwyższym poziomem nadekspresji białka HER2, zdefiniowanym jako wynik IHC3+ lub wynik IHC2+ z pozytywnym wynikiem oceny FISH.

W badaniu porównującym metody (badanie D008548) zaobserwowano wysoki stopień zgodności (>95%) dla badań technikami SISH i FISH stosowanymi do wykrywania amplifikacji genu HER2 u chorych na raka żołądka.

Nadekspresja receptora HER2 powinna być wykrywana przy użyciu metod immunohistochemicznych (IHC) — analizy tkanki guza utrwalonej w bloczkach parafinowych; amplifikacja genu HER2 powinna być wykazywana metodami hybrydyzacji *in situ* z zastosowaniem SISH albo FISH w utrwalonych bloczkach parafinowych guza.

Zalecaną skalę oceny barwienia za pomocą metody IHC przedstawiono w tabeli 3:

Tabela 3. Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC w raku żołądka.

Skala	Material chirurgiczny — wzór barwienia	Material biopsyjny — wzór barwienia	Wynik oceny nadekspresji receptora HER2
0	Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej obserwowane w < 10% komórek guza	Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej jakiegokolwiek komórki guza	Ujemny
1+	Błede/ledwie zauważalne wybarwienie wykryte w \geq 10% komórek guza; w komórkach są wybarwione jedynie części ich błony komórkowej	Grupa komórek nowotworowych z bladym/ledwie zauważalnym wybarwieniem błony komórkowej niezależnie od odsetka wybarwionych komórek	Ujemny
2+	Lekkie do umiarkowanego całkowite, podstawnoboczne lub boczne wybarwienie błony komórkowej wykrywane w \geq 10% komórek guza	Grupa komórek nowotworowych z lekkim do umiarkowanego całkowitym, podstawnobocznym lub bocznym wybarwieniem błony komórkowej niezależnie od odsetka wybarwionych komórek	Wątpliwy
3+	Silne całkowite, podstawnoboczne lub boczne wybarwienie błony komórkowej wykrywane w \geq 10% komórek guza	Grupa komórek nowotworowych z silnym całkowitym, podstawnobocznym lub bocznym wybarwieniem błony komórkowej niezależnie od odsetka wybarwionych komórek	Dodatni

Zasadniczo wynik badania SISH lub FISH jest określany jako dodatni w przypadku, gdy stosunek liczby kopii genu HER2 w komórce nowotworowej do liczby kopii chromosomu 17 jest większy lub równy 2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi z przerzutami

Trastuzumab był stosowany w badaniach klinicznych w monoterapii u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których w komórkach guza stwierdzono nadekspresję receptora HER2 oraz u pacjentów niereagujących na leczenie rozsiaanej choroby nowotworowej jednym lub więcej niż jednym schematem chemioterapii (tylko trastuzumab).

Trastuzumab stosowano również w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem w leczeniu pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii z powodu

choroby rozsiaanej. Pacjenci, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię uzupełniającą adiuwantową zawierającą antracykliny, byli leczeni paklitakselem (175 mg/m² w ponad 3-godzinnym wlewie dożylnym) w monoterapii lub w skojarzeniu z trastuzumabem. W kluczowym badaniu porównującym docetaksel w monoterapii (podawany w dawce 100 mg/m² w postaci 1-godzinnego wlewu) z terapią skojarzoną z trastuzumabem 60% pacjentów otrzymywało uprzednio chemioterapię uzupełniającą zawierającą antracykliny. Pacjenci byli leczeni trastuzumabem do czasu wystąpienia progresji choroby.

Skuteczność trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia adiuwantowego antracyklinami, nie była badana. Jednakże terapia trastuzumabem w skojarzeniu z docetakselem była równie skuteczna niezależnie od tego, czy pacjenci otrzymywali wcześniej antracykliny w leczeniu adiuwantowym czy nie.

Metodą diagnostyczną oceniającą nadekspresję receptora HER2 stosowaną w celu określenia kwalifikacji pacjentów do kluczowych badań monoterapii trastuzumabem i w skojarzeniu z paklitakselem była metoda barwienia immunohistochemicznego receptora HER2 z komórek guza piersi (produktów utrwalonych) z użyciem mysich przeciwciał monoklonalnych CB11 i 4D5. Tkanki guzów były utrwalane w formalinie lub w środku utrwalającym Bouin. Test wykorzystywany w badaniach klinicznych był wykonany w centralnym laboratorium z wykorzystaniem skali barwienia od 0 do 3+. Pacjenci klasyfikowani w zalecanej skali oceny barwienia na 2+ i 3+ byli włączani do badania, natomiast ci, którzy wykazali 0 lub 1+, nie byli kwalifikowani do badania. Powyżej 70% zakwalifikowanych pacjentów wykazywało nadekspresję 3+. Wyniki badania sugerują, iż większe korzyści z leczenia odnieśli pacjenci z większą nadekspresją HER2 (3+).

Główną metodą diagnostyczną służącą do określenia, czy pacjent jest HER2-dodatni, w kluczowym badaniu porównującym docetaksel w monoterapii z leczeniem trastuzumabem w skojarzeniu z docetakselem była metoda immunohistochemiczna. Mała część pacjentów diagnozowana przy pomocy fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH). W badaniu tym 87% włączonych pacjentów wykazywało nadekspresję na IHC3+, a 95% pacjentów miało nadekspresję na IHC3+ i /lub było FISH-dodatnich.

Tygodniowy schemat dawkowania w raku piersi z przerzutami

Wyniki badań dotyczące skuteczności monoterapii i terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli 4:

Tabela 4. Wyniki badań dotyczące skuteczności monoterapii i terapii skojarzonej.

Parametr	Monoterapia	Leczenie skojarzone			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab plus paklitaksel ² N = 68	Paklitaksel ² N = 77	Trastuzumab plus docetaksel ³ N = 92	Docetaksel ³ N = 94
Odsetek odpowiedzi (95% CI)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (w miesiącach) (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)
Mediana TTP (w miesiącach) (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)
Mediana czasu przeżycia (w miesiącach) (95% CI)	16,4 (12,3-no)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

TTP = czas do wystąpienia progresji (ang. *time to progression*); „no” oznacza, iż nie można było ocenić parametru lub nie został on jeszcze osiągnięty.

1. Badanie H0649g: grupa pacjentów IHC3+
2. Badanie H0648g: grupa pacjentów IHC3+
3. Badanie M77001: wszyscy pacjenci poddani analizie (*intent-to-treat*), wyniki po 24 miesiącach

Terapia skojarzona trastuzumabem i anastrozolem

Trastuzumab był badany w leczeniu skojarzonym z anastrozolem, stosowanym w pierwszej linii terapii raka piersi z przerzutami, u pacjentów z potwierdzoną nadekspresją receptora HER2 i obecnością receptorów hormonalnych (tj. receptorów dla estrogenów [ER, ang. *estrogen receptors*] i (lub) receptorów dla progesteronów [PgR, ang. *progesterone receptors*]). Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) był dwukrotnie wydłużony w grupie badania obejmującego trastuzumab plus anastrozol w stosunku do anastrozolu w monoterapii (4,8 miesiąca *versus* 2,4 miesiąca). Inne parametry opisujące poprawę terapii skojarzonej to: ogólna odpowiedź (16,5% *versus* 6,7%); poziom korzyści klinicznej (42,7% *versus* 27,9%); czas do progresji (4,8 miesiąca *versus* 2,4 miesiąca). Nie zanotowano różnic między grupami badania w ocenie czasu do odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi. Mediana całkowitego czasu przeżycia była wydłużona o 4,6 miesiąca u pacjentów stosujących terapię skojarzoną. Różnica nie była istotna statystycznie, jakkolwiek u ponad połowy pacjentów stosujących anastrozol w monoterapii została włączona terapia trastuzumabem po progresji choroby.

Trzytygodniowy schemat dawkowania w raku piersi z przerzutami

Wyniki nieporównawczych badań oceniających skuteczność monoterapii i terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli 5:

Tabela 5. Wyniki nieporównawczych badań oceniających skuteczność monoterapii i terapii skojarzonej.

Parametr	Monoterapia		Leczenie skojarzone	
	Trastuzumab ¹ N = 105	Trastuzumab ² N = 72	Trastuzumab plus paklitaksel ³ N = 32	Trastuzumab plus docetaksel ⁴ N = 110
Odsetek odpowiedzi (95% CI)	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (w miesiącach) (zakres)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)

Parametr	Monoterapia		Leczenie skojarzone	
	Trastuzumab ¹ N = 105	Trastuzumab ² N = 72	Trastuzumab plus paklitaksel ³ N = 32	Trastuzumab plus docetaksel ⁴ N = 110
Mediana TTP (w miesiącach) (95% CI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-no)	13,6 (11-16)
Mediana czasu przeżycia (w miesiącach) (95% CI)	no	no	no	47,3 (32-no)

TTP = czas do wystąpienia progresji (ang. *time to progression*); „no” oznacza, iż nie można było ocenić parametru lub nie został on jeszcze osiągnięty.

1. Badanie WO16229: dawka nasycająca 8 mg/kg mc., następnie 6 mg/kg mc. co 3 tygodnie
2. Badanie MO16982: dawka nasycająca 6 mg/kg mc. tygodniowo × 3; następnie 6 mg/kg mc. co 3 tygodnie
3. Badanie BO15935
4. Badanie MO16419

Lokalizacja przerzutów

Częstość występowania przerzutów w wątrobie była znacząco mniejsza u pacjentów leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu z monoterapią paklitakselem (21,8% *versus* 45,7%; $p = 0,004$). Większa liczba pacjentów leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem wykazywała progresję choroby do ośrodkowego układu nerwowego w porównaniu z leczonymi tylko paklitakselem (12,6% *versus* 6,5%; $p = 0,377$).

Wczesne stadium raka piersi (terapia adiuwantowa)

Wczesne stadium raka piersi jest definiowane jako pierwotny, inwazyjny rak piersi bez przerzutów. Trastuzumab w leczeniu adiuwantowym badano w 4 dużych wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach:

- W badaniu BO16348 porównywano leczenie trastuzumabem przez jeden rok i dwa lata co trzy tygodnie z grupą obserwacji pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium po zabiegu operacyjnym, zakończeniu chemioterapii i radioterapii (jeżeli były stosowane). Przeprowadzono również porównanie terapii trastuzumabem trwającej dwa lata z terapią trastuzumabem trwającą rok. Pacjenci przypisani do grupy leczenia trastuzumabem przyjmowali początkową dawkę nasycającą 8 mg/kg mc., a następnie co trzy tygodnie dawkę 6 mg/kg mc. przez dwa lata lub jeden rok.
- W badaniach NSABP B-31 i NCCTG N9831 objętych połączoną analizą badano kliniczną użyteczność połączenia terapii trastuzumabem i paklitakselem po chemioterapii AC. Dodatkowo przedmiotem badania NCCTG N9831 było sekwencyjne dodawanie trastuzumabu do chemioterapii AC→P u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium po zabiegu operacyjnym.
- W badaniu BCIRG 006 porównywano połączenie leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z docetakselem po chemioterapii AC lub w skojarzeniu z docetakselem i karboplatiną u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium po zabiegu operacyjnym.

W badaniu HERA przypadki raka piersi we wczesnym stadium były ograniczone do przypadków operacyjnego, pierwotnego, inwazyjnego gruczolakoraka piersi z występującymi lub niewystępującymi przerzutami w pachowych węzłach chłonnych, jeśli średnica guza wynosiła przynajmniej 1 cm.

W połączonej analizie wyników badań NSABP B-31 i NCCTG N9831 przypadki raka piersi we wczesnym stadium były ograniczone do przypadków kobiet z grupy wysokiego ryzyka z operacyjnym rakiem piersi, zdefiniowanym jako HER2-dodatni rak z ogniskami w pachowych węzłach chłonnych lub rak HER2-dodatni bez ognisk w węzłach chłonnych z cechami wysokiego

ryzyka (guz wielkości > 1 cm i ER-negatywny lub guz wielkości > 2 cm, niezależnie od statusu hormonalnego).

W badaniu BCIRG 006 HER2-dodatni rak piersi we wczesnym stadium był rozpoznawany albo u pacjentów z zajęтыми węzłami chłonnymi, albo u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka bez zajęcia węzłów chłonnych (pN0) oraz z przynajmniej 1 z następujących czynników: wielkość guza powyżej 2 cm, brak ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, stopień histologiczny i (lub) jądrowy 2–3 lub wiek < 35 lat.

Wyniki skuteczności z badania BO16348 po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 12 miesięcy* i 8 lat** podsumowano w tabeli 6.

Tabela 6. Wyniki dotyczące skuteczności z badania BO16348.

Parametr	Mediana czasu obserwacji 12 miesięcy*		Mediana czasu obserwacji 8 lat**	
	Obserwacja N = 1693	Trastuzumab 1 rok N = 1693	Obserwacja N = 1697***	Trastuzumab 1 rok N = 1702***
Czas przeżycia bez objawów choroby				
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
Wartość p wobec obserwacji	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard względny wobec obserwacji	0,54		0,76	
Czas przeżycia bez nawrotów				
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
Wartość p wobec obserwacji	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard względny wobec obserwacji	0,51		0,73	
Czas przeżycia bez przerzutów odległych				
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
Wartość p wobec obserwacji	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard względny wobec obserwacji	0,50		0,76	

Parametr	Mediana czasu obserwacji 12 miesięcy*		Mediana czasu obserwacji 8 lat**	
	Obserwacja N = 1693	Trastuzumab 1 rok N = 1693	Obserwacja N = 1697***	Trastuzumab 1 rok N = 1702***
Całkowity czas przeżycia (zgon)				
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
Wartość p wobec obserwacji		0,24		0,0005
Hazard względny wobec obserwacji		0,75		0,76

*Równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. czas bez objawów choroby (DFS), wynoszący 1 rok względem obserwacji mieścił się we wcześniej określonym zakresie statystycznym.

**Analiza końcowa (uwzględniająca przeniesienie 52% pacjentów z grupy obserwacji do grupy przyjmującej trastuzumab).

***Istnieje rozbieżność w zakresie całkowitej wielkości próby z powodu małej liczby pacjentów, których zrandomizowano po terminie zakończenia gromadzenia danych do analizy okresu obserwacji o medianie wynoszącej 12 miesięcy.

Dane skuteczności z pośredniej analizy skuteczności przekroczyły wcześniej określony w protokole zakres statystyczny dla porównania rocznej terapii trastuzumabem z obserwacją. Po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 12 miesięcy hazard względny (HR, ang. *hazard ratio*) dla czasu bez objawów choroby (DFS, ang. *disease-free survival*) wynosił 0,54 (95% CI: 0,44; 0,67), co przekłada się na bezwzględną korzyść w odniesieniu do odsetka przeżywających 2 lata bez objawów choroby w wysokości 7,6 punktu procentowego (85,8% versus 78,2%) na korzyść grupy otrzymującej trastuzumab.

Analizę końcową przeprowadzono po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 8 lat. Wykazała ona, że roczne leczenie trastuzumabem jest związane ze zmniejszeniem ryzyka o 24% w porównaniu z obserwacją (HR = 0,76; 95% CI: 0,67; 0,86). Przekłada się to na korzyść bezwzględną w zakresie 8-letniego wskaźnika czasu przeżycia bez objawów choroby wynoszącego 6,4 punktu procentowego na korzyść rocznej terapii trastuzumabem.

Analiza ta wykazała również, że wydłużona terapia trastuzumabem wynosząca dwa lata nie zapewnia dodatkowych korzyści w porównaniu z leczeniem prowadzonym przez 1 rok [HR dla DFS w populacji ITT (*intent-to-treat*) leczonej przez 2 lata w porównaniu z 1 rokiem = 0,99 (95% CI: 0,87; 1,13), wartość p = 0,90 oraz HR dla OS = 0,98 (0,83; 1,15), wartość p = 0,78]. W grupie leczonej 2 lata obserwowano zwiększony wskaźnik bezobjawowych zaburzeń czynności serca (8,1% względem 4,6% w grupie leczonej rok). Przynajmniej jedno działanie niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiło u większej liczby pacjentów w grupie leczonej 2 lata (20,4%) niż w grupie leczonej rok (16,3%).

W badaniach NSABP B-31 i NCCTG N9831 trastuzumab był podawany w skojarzeniu z paklitakselem, po chemioterapii AC.

Dokсорubicynę i cyklofosfamid podawano w następujący sposób:

- dokсорubicyna dożylnie – 60 mg/m², co 3 tygodnie przez 4 cykle;
- cyklofosfamid dożylnie – 600 mg/m² przez 30 minut, co 3 tygodnie przez 4 cykle.

Paklitaksel w skojarzeniu z trastuzumabem, podawano w następujący sposób:

- paklitaksel dożylnie – 80 mg/m² w postaci ciągłego wlewu dożylnego co tydzień przez 12 tygodni;

lub

- paklitaksel dożylnie – 175 mg/m² w postaci ciągłego wlewu dożylnego co 3 tygodnie przez 4 cykle (dzień 1. każdego cyklu).

Wyniki skuteczności z połączonej analizy badań NSABP B 31 i NCCTG 9831 w chwili ostatecznej analizy DFS* podsumowano w tabeli 7. Mediana długości obserwacji wyniosła 1,8 roku u pacjentów w grupie AC→P oraz 2,0 roku u pacjentów w grupie AC→PH.

Tabela 7. Wyniki skuteczności z połączonej analizy badań NSABP B-31 i NCCTG N9831 w chwili ostatecznej analizy DFS*.

Parametr	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Współczynnik ryzyka względny AC→P (95% CI) Wartość p
Czas przeżycia bez objawów choroby Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Odległy nawrót Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Zgon (zdarzenie określające OS) Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014**

A: doksorubicyna; C: cyklofosfamid; P: paklitaksel; H: trastuzumab

*Mediana długości obserwacji wyniosła 1,8 roku u pacjentów w grupie AC→P oraz 2,0 roku u pacjentów w grupie AC→PH.

**Wartość p dla OS nie przekroczyła wstępnie określonej granicy statystycznej dla porównania AC→PH wobec AC→P.

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, czasu przeżycia bez objawów choroby, dodanie trastuzumabu do chemioterapii paklitakselem spowodowało 52% spadek ryzyka nawrotu choroby. Hazard względny przekłada się na bezwzględną korzyść w odniesieniu do odsetka 3-letniego czasu przeżycia bez objawów choroby w wysokości 11,8 punktu procentowego (87,2% *versus* 75,4%) na korzyść grupy AC→PH (trastuzumab).

W chwili aktualizacji danych o bezpieczeństwie stosowania po upływie średnio 3,5–3,8 roku obserwacji analiza DFS ponownie potwierdziła zakres korzyści wykazanych w ostatecznej analizie DFS. Pomimo przechodzenia na trastuzumab w grupie kontrolnej (*cross-over*) dołączenie trastuzumabu do chemioterapii z paklitakselem zapewniło 52% spadek ryzyka nawrotu choroby. Dołączenie trastuzumabu do chemioterapii z paklitakselem wiązało się również z 37% spadkiem ryzyka zgonu.

Zaplanowana wcześniej ostateczna analiza OS dla wspólnej analizy badań NSABP B-31 i NCCTG N9831 została przeprowadzona, gdy wystąpiło 707 zgonów (mediana czasu obserwacji 8,3 roku w grupie AC→PH). Leczenie AC→PH spowodowało statystycznie istotną poprawę OS wobec AC→P (stratyfikowany HR = 0,64; 95% CI [0,55, 0,74]; wartość p w logarytmicznym teście rang < 0,0001). W ciągu 8 lat wskaźnik przeżycia oszacowano na 86,9% w grupie AC→PH i 79,4% w grupie AC→P, przy korzyści bezwzględnej 7,4% (95% CI 4,9%, 10,0%).

Ostateczne wyniki OS dla wspólnej analizy badań NSABP B-31 i NCCTG N9831 przedstawiono poniżej w tabeli 8:

Tabela 8. Ostateczna analiza całkowitego czasu przeżycia dla łącznej analizy badań NSABP B-31 i NCCTG N9831.

Parametr	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	Współczynnik znamienności statystycznej p wobec AC→P	Współczynnik Ryzyka (HR) wobec AC→P (95% CI)
Zgon (zdarzenie określające OS) Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doksorubicyna; C: cyklofosfamid; P: paklitaksel; H: trastuzumab

Przeprowadzono również analizę czasu przeżycia bez objawów choroby (DFS) w ramach ostatecznej analizy całkowitego czasu przeżycia dla łącznej analizy badań NSABP B-31 i NCCTG N9831. Zaktualizowane wyniki analizy DFS (stratyfikowany HR = 0,61, 95% CI [0,54, 0,69]) wykazały podobną korzyść w zakresie DFS wobec DFS w ostatecznej pierwotnej analizie, pomimo że 24,8% pacjentów w grupie AC→P przeszło (*cross-over*) na leczenie trastuzumabem. W 8-letniej obserwacji wskaźnik przeżycia wolnego od choroby oszacowano na 77,2% (95%CI: 75,4, 79,1) w grupie AC→PH — bezwzględna korzyść na poziomie 11,8% w porównaniu z grupą AC→P.

W badaniu BCIRG 006 trastuzumab był podawany w skojarzeniu z docetakselem, po chemioterapii AC (AC→DH) lub w skojarzeniu z docetakselem i karboplatyną (DCarbH).

Docetaksel był podawany w następujący sposób:

- docetaksel dożylnie – 100 mg/m² w postaci wlewu dożylnego trwającego 1 godzinę, podawanego co 3 tygodnie przez 4 cykle (dzień 2. pierwszego cyklu docetakselu, a następnie dzień 1. każdego kolejnego cyklu)

lub

- docetaksel dożylnie – 75 mg/m² w postaci wlewu dożylnego trwającego 1 godzinę, podawanego co 3 tygodnie przez 6 cykli (dzień 2. cyklu 1., a następnie dzień 1. każdego cyklu);

następnie podawano:

- karboplatynę – w docelowym AUC = 6 mg/ml/min we wlewie dożylnym trwającym 30–60 minut podawanym co 3 tygodnie przez sześć cykli.

Trastuzumab był podawany co tydzień wraz z chemioterapią, a następnie co 3 tygodnie przez łączny okres 52 tygodni.

Wyniki analizy skuteczności z badania BCIRG 006 podsumowano w tabeli 9. i 10. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 2,9 roku w grupie AC→D oraz 3,0 roku w grupach AC→DH i DCarbH.

Tabela 9. Przegląd analiz skuteczności z badania BCIRG 006 AC→D względem AC→DH.

Parametr	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Współczynnik ryzyka względego AC→D (95% CI) Wartość p
Czas przeżycia bez objawów choroby Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Odległy nawrót Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Zgon (zdarzenie określające OS) Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

AC→D = dokсорubicyna plus cyklofosfamid, a następnie docetaksel; AC→DH = dokсорubicyna plus cyklofosfamid, a następnie docetaksel plus trastuzumab; CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Tabela 10. Przegląd analiz skuteczności z badania BCIRG 006 AC→D względem DCarbH.

Parametr	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Współczynnik ryzyka względego AC→D (95% CI)
Czas przeżycia bez objawów choroby Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Odległy nawrót Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Zgon (zdarzenie określające OS) Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

AC→D = dokсорubicyna plus cyklofosfamid, a następnie docetaksel; DCarbH = docetaksel, karboplatyna i trastuzumab; CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*)

W badaniu BCIRG 006 w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, czasu przeżycia bez objawów choroby, hazard względny przekłada się na bezwzględną korzyść w odniesieniu do 3-letniego czasu przeżycia bez objawów choroby w wysokości 5,8 punktu procentowego (86,7% *versus* 80,9%) na korzyść grupy AC→DH (trastuzumab) i 4,6 punktu procentowego (85,5% *versus* 80,9%) na korzyść grupy DCarbH (trastuzumab) w porównaniu z grupą AC→D

W badaniu BCIRG 006 213/1075 pacjentów w grupie DCarbH (TCH), 221/1074 pacjentów w grupie AC→DH (AC→TH) oraz 217/1073 pacjentów w grupie AC→D (AC→T) charakteryzowało się stanem ogólnym wg Karnofsky'ego ≤ 90 (80 lub 90). W tej podgrupie pacjentów nie stwierdzono korzyści pod względem czasu przeżycia bez objawów choroby (DFS) (hazard względny = 1,16, 95% CI [0,73, 1,83] dla DCarbH (TCH) w porównaniu z AC→D (AC→T); hazard względny = 0,97, 95% CI [0,60, 1,55] dla AC→DH (AC→TH) w porównaniu z AC→D).

Dodatkowo retrospektywna analiza eksploracyjna została przeprowadzona na danych z analizy łączonej (ang. *JA, joint analysis*) badań klinicznych NSABP B-31/NCCTG N9831* i BCIRG 006 zdarzeń przeżycia bez progresji choroby (DFS) i objawowych zdarzeń sercowych, wyniki podsumowano w tabeli 11:

Tabela 11. Wyniki retrospektywnej analizy eksploracyjnej przeprowadzonej na danych z połączonej analizy badań klinicznych NSABP B-31/NCCTG N9831* i BCIRG 006 obejmującej czas przeżycia bez objawów choroby (DFS) i objawowe zdarzenia sercowe.

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 i NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Pierwszorzędowa analiza skuteczności Hazard względny w zakresie DFS (95% CI) Wartość 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
Długoterminowa analiza skuteczności** Hazard względny w zakresie DFS (95% CI) Wartość 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
Analiza retrospektywna eksploracyjna w zakresie DFS i objawowych zdarzeń sercowych Długoterminowa obserwacja** wartości hazardu względnego (95% CI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: dokсорubicyna; C: cyklofosfamid; P: paklitaksel; D: docetaksel; Carb: karboplatyna; H: trastuzumab; CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*)

* W chwili ostatecznej analizy DFS. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 1,8 roku w grupie AC→P i 2,0 roku w grupie AC→PH.

** Mediana czasu trwania długoterminowej obserwacji dla połączonej analizy badań klinicznych wyniosła 8,3 roku (zakres: 0,1–12,1 roku) dla grupy AC→PH oraz 7,9 roku (zakres: 0,0–12,2 roku) dla grupy AC→P; mediana czasu trwania długoterminowej obserwacji w badaniu BCIRG 006 wyniosła 10,3 roku zarówno w grupie AC→D (zakres: 0,0–12,6 roku), jak i w grupie DCarbH (zakres: 0,0–13,1 roku) oraz 10,4 roku w grupie AC→DH (zakres: 0,0–12,7 roku).

Rak piersi we wczesnym stadium (leczenie neoadiuwantowe-adiuwantowe)

Dotychczas nie są dostępne wyniki, które porównywałyby skuteczność trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią w terapii adiuwantowej ze skutecznością w terapii neoadiuwantowej/adiuwantowej.

W terapii neoadiuwantowej-adiuwantowej wielośrodkowe randomizowane badanie MO16432 zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności klinicznej jednoczesnego stosowania trastuzumabu z chemioterapią neoadiuwantową z zastosowaniem antracyklin i taksanów i następnie uzupełniającego zastosowania trastuzumabu, do łącznej długości leczenia wynoszącej 1 rok. Do badania włączano pacjentów z nowo rozpoznaną miejscowo zaawansowaną chorobą (stopień III) lub zapalnym rakiem piersi we wczesnym stadium. Pacjenci z guzami HER2+ byli randomizowani do grupy otrzymującej chemioterapię neoadiuwantową podawaną równocześnie z neoadiuwantowo-adiuwantowo stosowanym trastuzumabem lub samą chemioterapię neoadiuwantową.

W badaniu MO16432 trastuzumab (dawka nasycająca 8 mg/kg mc., następnie dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc. co trzy tygodnie) podawany był równocześnie z 10 cyklami chemioterapii neoadiuwantowej w następującej kolejności:

- dokсорubicyna 60 mg/m² i paklitaksel 150 mg/m² podawane co 3 tygodnie przez 3 cykle, następnie:
 - paklitaksel 175 mg/m² podawany co 3 tygodnie przez 4 cykle,

następnie:

- CMF w dniu 1. i 8. co 4 tygodnie przez 3 cykle,

a następnie, po zabiegu operacyjnym:

- dodatkowe cykle adiuwantowe trastuzumabu (do ukończenia 1 roku terapii).

Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu MO16432 podsumowano w tabeli 12. Mediana czasu obserwacji w grupie z trastuzumabem wyniosła 3,8 roku.

Tabela 12. Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu MO16432.

Parametr	Chemioterapia + trastuzumab (n = 115)	Sama chemioterapia (n = 116)	
Czas przeżycia bez zdarzeń			Hazard względny (95% CI)
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Całkowita odpowiedź patologiczna* (95% CI)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	p = 0,0014
Całkowity czas przeżycia			Hazard względny (95% CI)
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

* Definiuje się jako brak jakiegokolwiek raka inwazyjnego zarówno w piersi, jak i węzłach pachowych.

Bezwzględna korzyść w postaci 3-letniego czasu przeżycia bez zdarzeń została oszacowana na 13 punktów procentowych (65% *versus* 52%) na korzyść grupy z leczeniem trastuzumabem.

Rak żołądka z przerzutami

Trastuzumab był oceniany w jednym randomizowanym, otwartym badaniu fazy III ToGA (BO18255) w połączeniu z chemioterapią *vs.* wyłącznie chemioterapia.

Chemioterapia była podawana w następujący sposób:

- kapecytabina – 1000 mg/m² doustnie dwa razy na dobę przez 14 dni co 3 tygodnie przez 6 cykli (od wieczoru dnia 1. do rana dnia 15. każdego cyklu)

lub

- dożylnie 5-fluorouracyl – 800 mg/m²/dobę w postaci ciągłego dożylnego wlewu przez 5 dni, podawana co 3 tygodnie przez 6 cykli (od dnia 1. do 5. każdego cyklu).

Każdy z nich był podawany z:

- cisplatyną – 80 mg/m² co 3 tygodnie przez 6 cykli, dnia 1. każdego cyklu.

Wyniki skuteczności z badania BO18225 podsumowano w tabeli 13:

Tabela 13. Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu BO18225.

Parametr	FP N = 290	FP +H N = 294	HR (95% CI)	Wartość p
Całkowity czas przeżycia, mediana w miesiącach	11,1	13,8	0,74 (0,60–0,91)	0,0046
Czas przeżycia bez progresji choroby, mediana w miesiącach	5,5	6,7	0,71 (0,59–0,85)	0,0002
Czas do progresji choroby, mediana w miesiącach	5,6	7,1	0,70 (0,58–0,85)	0,0003
Całkowity odsetek odpowiedzi, %	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Czas trwania odpowiedzi, mediana w miesiącach	4,8	6,9	0,54 (0,40–0,73)	< 0,0001

FP + H: fluoropirymidyna/cisplatyna + trastuzumab

FP: fluoropirymidyna/cisplatyna

^a Iloraz szans

Pacjenci rekrutowani do badania nie byli wcześniej leczeni z powodu HER2-dodatniego nieoperacyjnego lokalnie zaawansowanego lub po wznowie i (lub) z przerzutami raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego o typie gruczolakoraka, niekwalifikującego się do leczenia. Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie całkowite definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W czasie analizy w sumie 349 zrandomizowanych pacjentów zmarło: 182 (62,8%) w ramieniu kontrolnym i 167 pacjentów (56,8%) w ramieniu aktywnie leczonym. Większość zgonów była związana z podstawową chorobą nowotworową.

Analizy retrospektywne w podgrupach wykazały, że uzyskane korzyści są ograniczone do guzów z wyższym poziomem białka receptorowego HER2 (IHC2+/FISH+ lub IHC3+). Mediana całkowitego czasu przeżycia dla grupy z wysokim poziomem ekspresji HER2 wynosiła 11,8 miesiąca *versus* 16 miesięcy, HR: 0,65 (95% CI: 0,51–0,83), a mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wynosiła odpowiednio 5,5 miesiąca *vs* 7,6 miesiąca, HR: 0,64 (95% CI: 0,51–0,79) dla FP *versus* FP+H. Dla całkowitego czasu przeżycia HR wynosił 0,75 (95% CI: 0,51–1,11) w grupie IHC2+/FISH+ i 0,58 (95% CI: 0,41–0,81) w grupie IHC3+/FISH+.

Eksploracyjna analiza podgrup wykonana w badaniu ToGA (BO18255) wykazała brak widocznych korzyści w zakresie całkowitego czasu przeżycia z dodania trastuzumabu u pacjentów z ECOG PS 2 w momencie wejścia do badania [HR: 0,96 (95% CI: 0,51–1,79)], o niemierzalnej [HR: 1,78 (95% CI: 0,87–3,66)] i lokalnie zaawansowanej chorobie [HR: 1,20 (95% CI: 0,29–4,97)].

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego trastuzumab we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu do stosowania w raku piersi i żołądka (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka trastuzumabu była oceniana w modelu populacyjnej analizy farmakokinetycznej przy wykorzystaniu danych zbiorczych pochodzących z 1582 badanych, wśród których byli pacjenci z HER2-dodatnim MBC, EBC, AGC (zaawansowany rak żołądka, ang. *advanced gastric cancer*) lub innymi typami nowotworów oraz zdrowi ochotnicy w 18 badaniach fazy I, II i III otrzymujący trastuzumab w formie dożylniej. Model dwukompartментowy z równoległą liniową i nieliniową eliminacją z kompartmentu centralnego opisywał profil stężenia trastuzumabu zależnego od czasu. Z powodu nieliniowej eliminacji całkowity klirens wzrósł wraz ze spadkiem stężenia. Dlatego nie można przewidzieć stałej wartości dla okresu półtrwania trastuzumabu. Wartość $t_{1/2}$ spada wraz ze spadkiem stężenia pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz tabela 16). Pacjenci z MBC i EBC mieli podobne parametry PK (np. klirens [CL], objętość kompartmentu centralnego [Vc]) i populacyjnie

oczekiwaną ekspozycję w stanie stacjonarnym (C_{min} , C_{max} i AUC). Klirens liniowy wynosił 0,136 l/dobę dla MBC, 0,112 l/dobę dla EBC i 0,176 l/dobę dla AGC. Wartości nieliniowego parametru eliminacji wynosiły 8,81 mg/dobę dla maksymalnego poziomu eliminacji (V_{max}) i 8,92 $\mu\text{g/ml}$ dla stałej Michaelisa-Menten (K_m) u pacjentów z MBC, EBC i AGC. Objętość kompartmentu centralnego wynosiła 2,62 l u pacjentów z MBC i EBC oraz 3,63 l u pacjentów z AGC. W ostatecznym farmakokinetycznym modelu populacyjnym masa ciała, poziom aminotransferazy asparaginianowej i albumin w surowicy były określone, w dodatku rodzaju guza pierwotnego, jako istotnie statystycznie zmienne wpływające na ekspozycję na trastuzumab. Jednakże wielkość wpływu tych zmiennych na ekspozycję na trastuzumab nie wskazuje, aby miały one klinicznie istotny wpływ na stężenia trastuzumabu.

Populacyjne przewidywane farmakokinetyczne wartości ekspozycji (mediana od 5. do 95. percentyla) i wartości parametrów farmakokinetycznych przy stężeniach klinicznie istotnych (C_{max} i C_{min}) u pacjentów z MBC, EBC i AGC leczonych w zatwierdzonych 1- i 3 tygodniowych schematach dawkowania przedstawiono w tabeli 14 (cykl 1), tabeli 15 (stan stacjonarny) i tabeli 16 (parametry farmakokinetyczne).

Tabela 14. Populacyjne przewidywane farmakokinetyczne wartości ekspozycji w cyklu 1 (mediana od 5. do 95. percentyla) dla schematów dawkowania trastuzumabu we wlewie dożylnym u pacjentów z MBC, EBC i AGC.

Schemat	Pierwotny typ nowotworu	N	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{0-21 dni} ($\mu\text{g} \cdot \text{dzień/ml}$)
8 mg/kg mc. + 6 mg/kg mc. co trzy tygodnie	MBC	805	28,7 (2,9–46,3)	182 (134–280)	1376 (728–1998)
	EBC	390	30,9 (18,7–45,5)	176 (127–227)	1390 (1039–1895)
	AGC	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1109 (588–1938)
4 mg/kg mc. + 2 mg/kg mc. co tydzień	MBC	805	37,4 (8,7–58,9)	76,5 (49,4–114)	1073 (597–1584)
	EBC	390	38,9 (25,3–58,8)	76,0 (54,7–104)	1074 (783–1502)

Tabela 15. Populacyjne przewidywane farmakokinetyczne wartości ekspozycji w stanie stacjonarnym (mediana od 5. do 95. percentyla) dla schematów dawkowania trastuzumabu we wlewie dożylnym u pacjentów z MBC, EBC i AGC.

Schemat	Pierwotny typ nowotworu	N	$C_{min,ss}^*$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{max,ss}^{**}$ ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{ss, 0-21 dni} ($\mu\text{g} \cdot \text{dzień/ml}$)	Czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego*** (tydzień)
8 mg/kg mc. + 6 mg/kg mc. co trzy tygodnie	MBC	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1736 (618–2756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7–85,8)	184 (134–247)	1927 (1332–2771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1338 (557–2875)	9
4 mg/kg mc. + 2 mg/kg mc. co tydzień	MBC	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1710 (581–2715)	12
	EBC	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1893 (1309–2734)	14

* $C_{min,ss}$ – C_{min} w stanie stacjonarnym

** $C_{max,ss}$ – C_{max} w stanie stacjonarnym

***Czas do osiągnięcia 90% stanu stacjonarnego

Tabela 16. Populacyjne przewidywane farmakokinetyczne wartości parametrów w stanie stacjonarym dla schematów dawkowania trastuzumabu we wlewie dożylnym u pacjentów z MBC, EBC i AGC.

Schemat	Pierwotny typ nowotworu	N	Całkowity zakres CL od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (l/dzień)	Zakres $t_{1/2}$ od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (dzień)
8 mg/kg mc. + 6 mg/kg mc. co trzy tygodnie	MBC	805	0,183–0,302	15,1–23,3
	EBC	390	0,158–0,253	17,5–26,6
	AGC	274	0,189–0,337	12,6–20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg mc. co tydzień	MBC	805	0,213–0,259	17,2–20,4
	EBC	390	0,184–0,221	19,7–23,2

Eliminacja trastuzumabu

Okres eliminacji trastuzumabu był oceniany po wlewach dożylnych wykonywanych raz w tygodniu lub co trzy tygodnie przy użyciu farmakokinetycznego modelu populacyjnego. Wyniki tych symulacji wskazują, że co najmniej 95% pacjentów osiąga stężenia o wartości $< 1 \mu\text{g/ml}$ (około 3% przewidywanej populacji osiągnie $C_{min,ss}$, a 97% wyeliminuje lek) w ciągu 7 miesięcy.

Krążąca odszczepiona domena zewnątrzkomórkowa HER2-ECD

Analizy badawcze zmiennych towarzyszących z informacji dotyczących jedynie podgrupy pacjentów sugerują, że pacjenci z większym poziomem odszczepionej domeny zewnątrzkomórkowej HER2-ECD mieli szybszy nieliniowy klirens (niższą wartość K_m) ($p < 0,001$). Zaobserwowano korelację pomiędzy złuszczonego antygenem a poziomem SGOT/AST; częściowo wpływ odszczepionej domeny na klirens może być wyjaśniony przez poziomy SGOT/AST.

Poziomy wyjściowe odszczepionej domeny zewnątrzkomórkowej HER2-ECD obserwowane u pacjentów z MGC były porównywalne z poziomami u pacjentów z MBC oraz EBC i nie zaobserwowano widocznego wpływu na klirens trastuzumabu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach w okresie do 6 miesięcy nie obserwowano ostrej toksyczności czy toksyczności związanej z dawką wielokrotną ani toksycznego wpływu na reprodukcję w badaniach teratogenności, badaniach płodności u kobiet czy badaniach toksyczności odległej dotyczącej ciąży i (lub) transportu łożyskowego. Trastuzumab nie jest genotoksyczny. Badanie trehalozy, głównej substancji pomocniczej, nie ujawniło żadnej toksyczności.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego trastuzumabu ani określających wpływu na płodność u mężczyzn.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyny chlorowodorek jednowodny
L-histydyna
 α, α -trehaloza dwuwodna
Polisorbat 20

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać, ani nie rozcieńczać, tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Do rozcieńczania produktu leczniczego nie należy stosować roztworów glukozy, ponieważ powodują one agregację białek.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki: 4 lata.

Aseptyczne rozpuszczenie i rozcieńczenie produktu:

Wykazano, że po dokonaniu aseptycznego rozpuszczenia w jałowej wodzie do iniekcji roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 7 dni w temperaturze 2°C–8°C.

Wykazano, że po dokonaniu aseptycznego rozcieńczenia w pojemnikach z chlorku poliwinylu, polietylenu lub polipropylenu zawierających chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań, produkt Ontruzant zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres do 30 dni w temperaturze od 2°C–8°C, i przez 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozpuszczony roztwór, jak również sporządzony, rozcieńczony roztwór produktu leczniczego Ontruzant do wlewu dożylnego, powinien być zużyty natychmiast. W przypadku, gdy roztwór nie został zużyty natychmiast za okres i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialna jest osoba przygotowująca i podająca produkt. Okres ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozpuszczenie i rozcieńczenie produktu miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać rozpuszczonego roztworu.

Warunki przechowywania otwartego produktu leczniczego, patrz punkty 6.3 i 6.6.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ontruzant 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka 15 ml, wykonana ze szkła typu I, przezroczysta, z butylowym gumowym korkiem powlekanym warstwą fluorożywicy zawiera 150 mg trastuzumabu.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Ontruzant 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka 40 ml, wykonana ze szkła typu I, przezroczysta, z butylowym gumowym korkiem powlekanym warstwą fluorożywicy zawiera 420 mg trastuzumabu.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt Ontruzant do podawania dożylnego jest dostępny w sterylnych, niepirogennych, jednorazowych fiolkach bez zawartości substancji konserwujących.

Należy przestrzegać właściwych technik aseptyki podczas procedury rozpuszczania i rozcieńczania. Należy zachować ostrożność, by zapewnić sterylność przygotowanych roztworów. Ponieważ ten produkt leczniczy nie zawiera żadnych przeciwbakteryjnych substancji konserwujących ani substancji bakteriostatycznych, należy stosować techniki aseptyczne.

Aseptyczne przygotowanie, postępowanie i przechowywanie produktu:

Podczas przygotowania infuzji należy postępować z produktem zachowując zasady aseptyki.

Przygotowanie powinno:

- Być wykonywane w warunkach aseptycznych przez przeszkolony personel zgodnie z zasadami dobrej praktyki, zwłaszcza w odniesieniu do aseptycznego przygotowania produktów podawanych drogą pozajelitową.
- Być wykonywane w komorze z przepływem laminarnym lub komorze bezpieczeństwa biologicznego z zachowaniem standardowych środków ostrożności dotyczących bezpiecznego postępowania z substancjami podawanymi dożylnie.
- Po przygotowaniu przygotowany roztwór do infuzji dożylnej powinien być odpowiednio przechowywany, aby zapewnić utrzymanie warunków aseptycznych.

Zaleca się ostrożność podczas rozpuszczania produktu leczniczego Ontruzant. Nadmierne spienienie podczas rozcieńczania lub wstrząsanie rozcieńczonego roztworu może spowodować trudności w pobraniu odpowiedniej ilości produktu leczniczego Ontruzant z fiolki.

Przygotowanego roztworu nie należy zamrażać.

Ontruzant 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każdą fiolkę zawierającą 150 mg produktu leczniczego Ontruzant rozpuszcza się w 7,2 ml jałowej wody do iniekcji (niezałączonej w opakowaniu). Należy unikać stosowania innych rozpuszczalników.

W wyniku tego powstaje 7,4 ml roztworu do pojedynczego użycia o pH około 6,0 zawierającego 21 mg/ml trastuzumabu. Nadmiar objętości wynoszący 4% zapewnia uzyskanie deklarowanej dawki 150 mg z każdej fiolki.

Ontruzant 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każdą fiolkę zawierającą 420 mg produktu leczniczego Ontruzant rozpuszcza się w 20 ml jałowej wody do iniekcji (niezałączonej w opakowaniu). Należy unikać stosowania innych rozpuszczalników.

W wyniku tego powstaje 21 ml roztworu do pojedynczego użycia o pH około 6,0 zawierającego 21 mg/ml trastuzumabu. Nadmiar objętości wynoszący 5% zapewnia uzyskanie deklarowanej dawki 420 mg z każdej fiolki.

Fiolka Ontruzant		Objętość wody do wstrzykiwań		Końcowe stężenie
Fiolka 150 mg	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
Fiolka 420 mg	+	20 ml	=	21 mg/ml

Instrukcja aseptycznego przygotowywania roztworu

1) Z użyciem jałowej igły powoli wprowadzić prawidłową objętość (jak wskazano powyżej) jałowej wody do iniekcji do fiolki zawierającej liofilizat produktu leczniczego Ontruzant, kierując strumień bezpośrednio na liofilizowany krążek.

2) W celu rozpuszczenia delikatnie poruszać fiolką. **NIE WSTRZĄSAĆ!**

Czasami może wystąpić lekkie spienienie roztworu podczas rozpuszczania. Fiolkę należy odstawić na około 5 minut. Rozpuszczony produkt leczniczy Ontruzant jest roztworem bezbarwnym do bladożółtego i nie powinien zawierać widocznych cząsteczek.

Instrukcja aseptycznego rozcieńczenia przygotowanego roztworu

Ustalenie właściwej objętości roztworu:

- odpowiednio dla dawki nasycającej 4 mg trastuzumabu/kg masy ciała lub dla kolejnych podawanych co tydzień dawek 2 mg trastuzumabu/kg masy ciała:

$$\text{Objętość (ml)} = \frac{\text{Masa ciała (kg)} \times \text{dawka (4 mg/kg dla nasycającej lub 2 mg/kg dla podtrzymującej)}}{21 \text{ (mg/ml, stężenie przygotowanego roztworu)}}$$

- odpowiednio dla dawki nasycającej 8 mg trastuzumabu/kg masy ciała lub kolejnych, podawanych co 3 tygodnie dawek 6 mg trastuzumabu/kg masy ciała:

$$\text{Objętość (ml)} = \frac{\text{Masa ciała (kg)} \times \text{dawka (8 mg/kg dla nasycającej lub 6 mg/kg dla podtrzymującej)}}{21 \text{ (mg/ml, stężenie przygotowanego roztworu)}}$$

Właściwa ilość przygotowanego roztworu powinna być pobrana z fiolki i dodana do worka do wlewu zawierającego 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu. Nie należy stosować roztworów zawierających glukozę (patrz punkt 6.2). W celu wymieszania roztworu opakowanie powinno być delikatnie odwracane, tak aby uniknąć spienienia.

Przed podaniem produktów leczniczych podawanych pozajelitowo należy je sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i odbarwień.

Nie obserwowano niezgodności między produktem leczniczym Ontruzant a chlorkiem poliwinylu, polietylenem ani polipropylenem używanymi w workach do wlewów.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1241/001
EU/1/17/1241/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, DK-3400
Dania

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, DK-3400
Dania

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ontruzant 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trastuzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Fiolka zawiera 150 mg trastuzumabu. Po przygotowaniu 1 ml koncentratu zawiera 21 mg
trastuzumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-histydyna, α,α -trehaloza dwuwodna, polisorbat 20.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do podawania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1241/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Ontruzant 150 mg proszek do sporządzania koncentratu
trastuzumab
Wyłącznie do podawania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ontruzant 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trastuzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Fiolka zawiera 420 mg trastuzumabu. Po przygotowaniu 1 ml koncentratu zawiera 21 mg trastuzumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-histydyna, α,α -trehaloza dwuwodna, polisorbat 20.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do podawania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1241/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Ontruzant 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trastuzumab
Wyłącznie do podawania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ontruzant 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji Ontruzant 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji trastuzumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ontruzant i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ontruzant
3. Jak stosować lek Ontruzant
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ontruzant
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ontruzant i w jakim celu się go stosuje

Lek Ontruzant zawiera substancję czynną trastuzumab, przeciwciało monoklonalne. Przeciwciała monoklonalne wiążą się ze specyficznymi białkami lub antygenami. Trastuzumab jest zaprojektowany, aby wiązać się wybiórczo z antygenem nazywanym receptorem ludzkiego czynnika wzrostu naskórka typu 2 (HER2). HER2 występuje w dużych ilościach na powierzchni niektórych komórek rakowych i pobudza ich wzrost. Lek Ontruzant wiąże się z HER2, przez co hamuje wzrost takich komórek i powoduje ich śmierć.

Lekarz może przepisać lek Ontruzant w leczeniu raka piersi i żołądka:

- U pacjenta z rakiem piersi we wczesnym stadium, z wysokim poziomem białka o nazwie HER2.
- U pacjenta z rakiem piersi z przerzutami (rak piersi, który rozprzestrzenił się poza ognisko pierwotne), z dużą ilością receptora HER2 w komórkach guza. Lek Ontruzant może być przepisany w skojarzeniu z chemioterapeutykami paklitakselem lub docetakselem jako leczenie pierwszego rzutu raka piersi z przerzutami lub może być przepisany samodzielnie, jeśli inne leczenie okazało się nieskuteczne. Lek może być także stosowany w terapii skojarzonej z lekami nazywanymi inhibitorami aromatazy, u pacjentów z wysokim poziomem receptora HER2 i u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych w raku piersi z przerzutami (rak, który jest wrażliwy na obecność żeńskich hormonów płciowych).
- U pacjenta z rakiem żołądka z przerzutami, z wysokim poziomem receptora HER2 – w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu nowotworów: kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ontruzant

Kiedy nie stosować leku Ontruzant

- jeśli pacjent ma uczulenie na trastuzumab, białka mysie lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występują ciężkie spoczynkowe zaburzenia oddechowe spowodowane chorobą nowotworową lub jeśli konieczne jest stosowanie tlenoterapii.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lekarz będzie ściśle nadzorował terapię.

Kontrola serca

Leczenie lekiem Ontruzant w monoterapii lub w skojarzeniu z taksanem może wpływać na czynność serca, zwłaszcza jeśli w przeszłości pacjent był leczony antracykliną (taksany i antracykliny to dwa inne rodzaje leków stosowane w leczeniu raka).

Objawy mogą mieć nasilenie umiarkowane do ciężkiego, i mogą powodować zgon pacjenta. Z tego względu lekarz zbada czynność serca pacjenta przed, podczas (co 3 miesiące) i po (do 2–5 lat) leczeniu z użyciem leku Ontruzant. W przypadku wystąpienia objawów niewydolności serca (niewłaściwego pompowania krwi przez serce) czynność serca może być sprawdzana częściej (co 6–8 tygodni), pacjent może zostać poddany leczeniu niewydolności serca lub będzie musiał przerwać terapię lekiem Ontruzant.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ontruzant należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeżeli:

- u pacjenta stwierdzono wcześniej niewydolność serca, chorobę wieńcową, wadę zastawkową serca (szmery serca) lub nadciśnienie tętnicze lub jeśli pacjent stosował w przeszłości lub stosuje obecnie leki przeciw nadciśnieniu tętniczemu.
- pacjent kiedykolwiek otrzymywał lub otrzymuje leki o nazwie doksorubicyna lub epirubicyna (leki stosowane w terapii nowotworowej). Leki te (lub jakiegokolwiek inne antracykliny) mogą uszkadzać mięsień sercowy i zwiększać ryzyko wystąpienia chorób serca pod wpływem terapii lekiem Ontruzant.
- u pacjenta występuje duszność, zwłaszcza gdy jednocześnie stosuje się taksany. Lek Ontruzant może powodować trudności w oddychaniu, zwłaszcza podczas pierwszego podania leku. Objawy te mogą być bardziej nasilone, jeżeli u pacjenta już wcześniej występowała duszność. Bardzo rzadko u pacjentów, u których przed leczeniem występowały ciężkie zaburzenia oddechowe, nastąpił zgon podczas stosowania leku Ontruzant.
- pacjent był kiedykolwiek poddawany innej terapii przeciwnowotworowej.

W przypadku terapii lekiem Ontruzant w połączeniu z jakimkolwiek innym lekiem stosowanym w leczeniu raka, np. paklitakselem, docetakselem, inhibitorem aromatazy, kapecytabiną, 5-fluorouracylem lub cisplatyną, należy zapoznać się również z ulotkami tych leków.

Dzieci i młodzież

Lek Ontruzant nie jest zalecany u pacjentów poniżej 18. roku życia.

Lek Ontruzant a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Może upłynąć do 7 miesięcy, zanim lek Ontruzant zostanie całkowicie wydalony z organizmu. Dlatego należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o przyjmowaniu leku Ontruzant do 7 miesięcy od jego zakończenia przed rozpoczęciem przyjmowania innego leku.

Ciąża

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.
- Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia lekiem Ontruzant oraz przez przynajmniej 7 miesięcy po zakończeniu leczenia.
- Lekarz udzieli pacjentce porady na temat ryzyka i korzyści wynikających z leczenia lekiem Ontruzant podczas ciąży. W rzadkich przypadkach u kobiet ciężarnych otrzymujących Ontruzant obserwowano zmniejszenie ilości płynu (owodniowego), który otacza rozwijające się dziecko w macicy. Ten stan może być szkodliwy dla dziecka w macicy i może być związany z nieprawidłowym rozwojem płuc prowadzącym do zgonu.

Karmienie piersią

Nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia lekiem Ontruzant oraz przez 7 miesięcy od otrzymania ostatniej dawki leku Ontruzant, ponieważ lek Ontruzant może przenikać do organizmu dziecka z mlekiem matki.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Ontruzant może wpływać na zdolność prowadzenia samochodu i obsługi maszyn. Jeżeli w czasie leczenia u pacjenta wystąpią objawy takie jak dreszcze lub gorączka, to nie powinien prowadzić samochodu ani obsługiwać maszyn aż do ustąpienia objawów.

3. Jak stosować lek Ontruzant

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien oznaczyć ilość receptora HER2 w guzie. Tylko pacjenci z dużą ilością receptora HER2 mogą być leczeni lekiem Ontruzant. Lek Ontruzant powinien być podawany wyłącznie przez lekarza lub pielęgniarkę. Lekarz ustali dawkę i schemat leczenia, które będą najbardziej korzystne dla *indywidualnego pacjenta*. Dawka leku Ontruzant zależy od masy ciała pacjenta.

Lek Ontruzant jest podawany w postaci wlewu do żyły (infuzja dożylna, „kroplówka”). Ta postać dożylna nie jest przeznaczona do podawania podskórnego i należy podawać ją wyłącznie we wlewie dożylnym.

Pierwsza dawka leku jest podawana przez 90 minut i pacjent będzie obserwowany przez fachowy personel medyczny podczas wlewu na wypadek wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Jeśli pierwsza dawka była dobrze tolerowana, następne dawki mogą być podawane w 30-minutowych wlewach. Liczba wlewów, które pacjent otrzyma, będzie zależała od pozytywnej reakcji na leczenie. Lekarz omówi te sprawy z pacjentem.

W celu zapobiegnięcia pomyłkom medycznym ważne jest sprawdzenie etykiet na fiolkach, aby upewnić się, że lekiem przygotowywanym i podawanym jest Ontruzant (trastuzumab), a nie trastuzumab emtanzyna.

W raku piersi we wczesnym stadium, raku piersi z przerzutami oraz raku żołądka z przerzutami lek Ontruzant jest podawany co 3 tygodnie. W przypadkach raka piersi z przerzutami lek Ontruzant może być podawany również raz w tygodniu.

Przerwanie podawania leku Ontruzant

Nie należy przerywać stosowania tego leku bez konsultacji z lekarzem. Wszystkie dawki leku należy przyjmować w określonym czasie co tydzień lub co trzy tygodnie (w zależności od stosowanego schematu leczenia). Takie postępowanie pomaga w osiągnięciu największej skuteczności terapii.

Zanim lek Ontruzant zostanie usunięty z organizmu pacjenta, może minąć do 7 miesięcy. W związku z tym lekarz może zdecydować o kontynuacji sprawdzania czynności pracy serca nawet po zakończeniu terapii.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek Ontruzant może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z nich mogą być ciężkie i prowadzić do zatrzymania pacjenta w szpitalu.

W trakcie wlewu leku Ontruzant mogą wystąpić dreszcze, gorączka i inne objawy grypopodobne. Te objawy są bardzo częste (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób). Inne związane z wlewem działania to: mdłości (nudności), wymioty, ból, zwiększenie napięcia mięśni i drżenie, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia oddechowe, świszczący oddech, wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze krwi, zaburzenia rytmu serca (kołatanie serca, trzepotanie serca lub nieregularne bicie serca), obrzęk twarzy i warg, wysypka i zmęczenie. Niektóre z tych objawów mogą być ciężkie, w niektórych przypadkach wystąpił zgon (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Objawy te zwykle występują podczas pierwszego wlewu dożylnego („kroplówki” podawanej do żyły) i podczas pierwszych kilku godzin od jego rozpoczęcia. Są one zwykle przemijające. Pacjent będzie nadzorowany przez personel medyczny w trakcie wlewu i przynajmniej przez sześć godzin od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez dwie godziny od rozpoczęcia kolejnych wlewów. W razie wystąpienia reakcji personel zmniejszy tempo podawania wlewu lub przerwie wlew, jak również może zastosować odpowiednie leczenie w celu zwalczania działań niepożądanych. Wlew może być kontynuowany po zmniejszeniu nasilenia objawów.

Niekiedy objawy pojawiają się po upływie więcej niż sześciu godzin od rozpoczęcia wlewu. W takim wypadku należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. W niektórych przypadkach po początkowej poprawie objawy mogą się nasilić w późniejszym czasie.

Ciężkie działania niepożądane

Inne działania niepożądane mogą wystąpić w każdej chwili podczas leczenia lekiem Ontruzant, nie tylko w związku z podawaniem wlewu. **W przypadku zauważenia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce:**

- Niekiedy w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu mogą występować problemy z sercem, które w niektórych przypadkach mogą być poważne. Obejmują one osłabienie mięśnia sercowego, które może prowadzić do niewydolności serca, zapalenie błony otaczającej serce i zaburzenia rytmu serca. Może to prowadzić do wystąpienia następujących objawów: duszności (w tym duszności występujących w nocy), kaszlu, zatrzymania płynów (obrzęku) w obrębie kończyn dolnych i górnych, kołatania serca (trzepotania serca lub nieregularnych uderzeń serca) (Patrz punkt 2. Kontrola serca).

Lekarz będzie regularnie kontrolował stan serca w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu. W przypadku wystąpienia któregokolwiek z powyższych objawów należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza.

- Zespół rozpadu guza (grupa powikłań metabolicznych występujących po leczeniu raka, charakteryzująca się dużym stężeniem potasu i fosforanów we krwi i małym stężeniem wapnia we krwi). Objawy mogą obejmować zaburzenia nerek (osłabienie, duszność, uczucie zmęczenia i splątanie), zaburzenia serca (trzepotanie serca lub szybsze lub wolniejsze bicie serca), napady drgawkowe, wymioty lub biegunkę oraz mrowienie w obrębie jamy ustnej, dłoni lub stóp.

W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych powyżej objawów po zakończeniu leczenia lekiem Ontruzant należy skontaktować się z lekarzem i poinformować o wcześniejszym leczeniu lekiem Ontruzant.

Poniższa lista zawiera działania niepożądane, które mogą wystąpić w każdej chwili podczas leczenia lekiem Ontruzant, nie tylko w związku z podawaniem wlewu.

Bardzo częste działania niepożądane po zastosowaniu leku Ontruzant (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- zakażenia;
- biegunka;
- zaparcia;
- niestrawność (zgaga);
- uczucie zmęczenia;
- wysypki skórne;
- ból w klatce piersiowej;
- bóle brzucha;
- bóle stawów;
- mała liczba czerwonych krwinek i białych krwinek (które uczestniczą w walce z zakażeniami), której czasem towarzyszy gorączka;
- bóle mięśni;
- zapalenie spojówek;
- łzawienie oczu;
- krwawienia z nosa;
- katar;
- łysienie;
- drżenie;
- uderzenia gorąca;
- zawroty głowy;
- choroby paznokci;
- utrata masy ciała;
- utrata apetytu;
- bezsenność (trudności w zasypianiu);
- zmiana odczuwania smaku;
- mała liczba płytek krwi;
- siniaki;
- drętwienie lub mrowienie palców dłoni i stóp;
- zaczerwienienie, obrzęk i owrzodzenie w jamie ustnej i (lub) gardle;
- ból, obrzęk, zaczerwienienie lub mrowienie rąk i (lub) stóp;
- duszność;
- ból głowy;
- kaszel;
- wymioty;
- nudności.

Częste działania niepożądane po zastosowaniu leku Ontruzant (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób):

- reakcje alergiczne;
- zakażenia gardła;
- zakażenia pęcherza i skóry;
- półpasiec;
- zapalenie piersi;
- zapalenie wątroby;
- zaburzenia czynności nerek;
- hipertonia (zwiększone napięcie mięśni);
- suchość jamy ustnej i skóry;
- suchość oczu;
- poty;
- osłabienie i zmęczenie;
- niepokój;
- depresja;
- zaburzenia myślenia;
- astma;
- zakażenie płuc;

- ból kończyn górnych i (lub) kończyn dolnych;
- swędząca wysypka;
- nadmierna senność;
- hemoroidy;
- świąd;
- skurcze mięśni nóg;
- zaburzenia czynności płuc;
- ból pleców;
- ból szyi;
- bóle kostne;
- trądzik.

Niezbyt częste działania niepożądane po zastosowaniu leku Ontruzant (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób):

- głuchota;
- grudkowa wysypka;
- zakażenie krwi.

Rzadkie działania niepożądane po zastosowaniu leku Ontruzant (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1 000 osób):

- osłabienie mięśni;
- żółtaczka (żółtawe przebarwienie skóry lub oczu);
- zapalenie lub bliznowacenie płuc.

Inne działania niepożądane po zastosowaniu leku Ontruzant (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zaburzenia krzepnięcia krwi;
- reakcje anafilaktyczne (ciężkie reakcje alergiczne);
- wysokie stężenie potasu;
- obrzęk mózgu;
- obrzęk lub krwawienie w obrębie tylnej części oka;
- wstrząs;
- obrzęk błony otaczającej serce;
- zmniejszona częstość bicia serca;
- zaburzenia rytmu serca;
- zaburzenia oddechowe;
- niewydolność oddechowa;
- ostre nagromadzenie płynu w płucach;
- ostre zwężenie dróg oddechowych;
- obniżenie poziomu tlenu w krwi poniżej prawidłowych wartości;
- trudności w oddychaniu w pozycji leżącej;
- uszkodzenie/niewydolność wątroby;
- obrzęk twarzy, warg i gardła;
- niewydolność nerek.

W czasie ciąży:

- zmniejszenie ilości płynu otaczającego dziecko w macicy poniżej prawidłowych wartości;
- zaburzenia rozwoju płuc u dziecka w życiu płodowym;
- zaburzenia rozwoju nerek u dziecka w życiu płodowym.

Niektóre z występujących działań niepożądanych mogą być związane z chorobą podstawową - nowotworem złośliwym. W przypadku gdy pacjent otrzymuje lek Ontruzant w skojarzeniu z chemioterapią, niektóre działania niepożądane mogą być wywołane chemioterapią.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarce.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ontruzant

Ontruzant będzie przechowywany przez fachowy personel medyczny w szpitalu lub przychodni.

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykietce fiolki po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Numer serii podany jest po skrócie (Lot).
- Nieotwarta fiolka powinna być przechowywana w lodówce (2°C–8°C).
- Nie zamrażać przygotowanego roztworu.
- Roztwory do infuzji powinny być zużyte bezpośrednio po przygotowaniu. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za okres i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialna jest osoba przygotowująca i podająca produkt. Okres ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C–8°C.
- Nie stosować leku Ontruzant w przypadku zauważenia widocznych cząstek lub zmiany zabarwienia przed podaniem.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ontruzant

- Substancją czynną leku jest trastuzumab. Każda fiolka zawiera:
 - 150 mg trastuzumabu, który należy rozpuścić w 7,2 ml wody do iniekcji, lub
 - 420 mg trastuzumabu, który należy rozpuścić w 20 ml wody do iniekcji.
- Przygotowany roztwór zawiera około 21 mg/ml trastuzumabu.
- Pozostałe składniki to: L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-histydyna, α,α -trehaloza dwuwodna, polisorbit 20.

Jak wygląda lek Ontruzant i co zawiera opakowanie

Lek Ontruzant jest proszkiem do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji dożylniej, który dostarczany jest w szklanej fiolce zawierającej albo 150 mg, albo 420 mg trastuzumabu, zamkniętej korkiem z gumy. Proszek ma postać liofilizowanych płatków barwy białej do bladożółtej. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę z proszkiem.

Podmiot odpowiedzialny

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

Wytwórca

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, DK-3400
Dania

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
d poc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
d poc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
d poc_greece@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
d poc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel.: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd_lv@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 5204 201

msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Produkt Ontruzant IV jest dostępny w sterylnych, niepirogennych, jednorazowych fiolkach bez zawartości substancji konserwujących.

Lek musi być przechowywany w oryginalnym opakowaniu w temperaturze 2°C–8°C w lodówce.

Należy przestrzegać właściwych technik aseptyki podczas procedury rozpuszczania i rozcieńczania produktu. Należy zachować ostrożność, by zapewnić sterylność przygotowanych roztworów. Ponieważ ten produkt leczniczy nie zawiera żadnych przeciwbakteryjnych substancji konserwujących ani substancji bakteriostatycznych, należy stosować techniki aseptyczne.

Po aseptycznym rozpuszczeniu w sterylnej wodzie do iniekcji roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 7 dni w temperaturze od 2°C–8°C. Przygotowanego roztworu nie wolno zamrażać.

Wykazano, że po dokonaniu aseptycznego rozcieńczenia w pojemnikach z chlorku poliwinylnego, polietylenu lub polipropylenu zawierających chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań produkt Ontruzant zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres do 30 dni w temperaturze od 2°C–8°C, i przez 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozpuszczony roztwór, jak również sporządzony, rozcieńczony roztwór produktu Ontruzant do wlewu dożylnego powinien być zużyty natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za okres i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialna jest osoba przygotowująca i podająca produkt. Okres ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C–8°C, chyba że rozpuszczenie i rozcieńczenie produktu miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Aseptyczne przygotowanie, postępowanie i przechowywanie produktu:

Podczas przygotowania infuzji należy postępować z produktem zachowując zasady aseptyki.

Przygotowanie powinno:

- Być wykonywane w warunkach aseptycznych przez przeszkolony personel zgodnie z zasadami dobrej praktyki, zwłaszcza w odniesieniu do aseptycznego przygotowania produktów podawanych drogą pozajelitową.
- Być wykonywane w komorze z przepływem laminarnym lub komorze bezpieczeństwa biologicznego z zachowaniem standardowych środków ostrożności dotyczących bezpiecznego postępowania z substancjami podawanymi dożylnie.
- Po przygotowaniu przygotowany roztwór do infuzji dożylnej powinien być odpowiednio przechowywany, aby zapewnić utrzymanie warunków aseptycznych

Ontruzant 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każdą fiolkę zawierającą 150 mg produktu leczniczego Ontruzant rozpuszcza się w 7,2 ml wody do iniekcji (niezałączonej w opakowaniu). Należy unikać stosowania innych rozpuszczalników. W wyniku tego powstaje 7,4 ml roztworu do pojedynczego użycia zawierającego 21 mg/ml trastuzumabu. Nadmiar objętości wynoszący 4% zapewnia uzyskanie deklarowanej dawki 150 mg z każdej fiołki.

Ontruzant 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każdą fiolkę zawierającą 420 mg produktu leczniczego Ontruzant rozpuszcza się w 20 ml wody do iniekcji (niezałączonej w opakowaniu). Należy unikać stosowania innych rozpuszczalników. W wyniku tego powstaje 21 ml roztworu do pojedynczego użycia zawierającego 21 mg/ml trastuzumabu. Nadmiar objętości wynoszący 5% zapewnia uzyskanie deklarowanej dawki 420 mg z każdej fiołki.

Fiolka Ontruzant		Objętość wody do wstrzykiwań		Końcowe stężenie
Fiolka 150 mg	+	7,2 ml	=	21 mg/ml

Fiolka 420 mg	+	20 ml	=	21 mg/ml
---------------	---	-------	---	----------

Aseptyczne przygotowanie, postępowanie i przechowywanie produktu:

Zaleca się ostrożność podczas rozpuszczania produktu leczniczego Ontruzant. Nadmierne spienienie podczas rozcieńczania lub wstrząsanie rozcieńczonego produktu leczniczego Ontruzant może spowodować trudności w pobraniu odpowiedniej ilości produktu leczniczego Ontruzant z fiolki.

1) Z użyciem jałowej igły powoli wprowadzić prawidłową objętość (jak wskazano powyżej) wody do iniekcji do fiolki zawierającej liofilizat produktu leczniczego Ontruzant, kierując strumień bezpośrednio na liofilizowany krążek.

2) W celu rozpuszczenia delikatnie poruszać fiolką. **NIE WSTRZĄSAĆ!**

Czasami może wystąpić lekkie spienienie roztworu podczas rozpuszczania. Fiolkę należy odstawić na około 5 minut. Rozpuszczony produkt leczniczy Ontruzant jest roztworem bezbarwnym do białego i nie powinien zawierać widocznych cząsteczek.

Instrukcja aseptycznego przygotowywania roztworu:

Ustalenie właściwej objętości roztworu:

- odpowiednio dla dawki nasycającej 4 mg trastuzumabu/kg masy ciała lub kolejnych podawanych co tydzień dawek 2 mg trastuzumabu/kg masy ciała:

$$\text{Objętość (ml)} = \frac{\text{Masa ciała (kg)} \times \text{dawka (4 mg/kg dla nasycającej lub 2 mg/kg dla podtrzymującej)}}{21 \text{ (mg/ml, stężenie przygotowanego roztworu)}}$$

- odpowiednio dla dawki nasycającej 8 mg trastuzumabu/kg masy ciała lub kolejnych, podawanych co 3 tygodnie dawek 6 mg trastuzumabu/kg masy ciała:

$$\text{Objętość (ml)} = \frac{\text{Masa ciała (kg)} \times \text{dawka (8 mg/kg dla nasycającej lub 6 mg/kg dla podtrzymującej)}}{21 \text{ (mg/ml, stężenie przygotowanego roztworu)}}$$

Właściwa ilość przygotowanego roztworu pobrać z fiolki i dodać do worka z chlorku poliwinylu, polietylenu lub polipropylenu zawierającego 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu. Nie należy stosować roztworów zawierających glukozę. W celu wymieszania roztworu delikatnie odwracać worek, tak aby uniknąć spienienia. Roztwory do stosowania pozajelitowego należy obejrzyć przed podaniem w celu oceny zabarwienia i klarowności.