

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

Dazublys 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 150 mg trastuzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1 wytwarzanego w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i poddanego procesowi oczyszczania metodami chromatografii powinowactwa i chromatografii jonowymiennej, obejmującemu procedury swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.

Przygotowany roztwór produktu Dazublys zawiera 21 mg/mL trastuzumabu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Liofilizowany proszek o barwie od białej do bladożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

Rak piersi z przerzutami

Dazublys 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. Upřednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracykliny i taksany, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, 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 z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami i które nie były wcześniej leczone trastuzumabem.

Wczesne stadium raka piersi

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

- po operacji, chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli została zastosowana) (patrz punkt 5.1).
- po chemioterapii adjuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem.
- w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny.
- w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią i następnie w terapii adjuwantowej opartej o Dazublys w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza > 2 cm średnicy (patrz punkty 4.4 i 5.1).

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

Rak żołądka z przerzutami

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

Dazublys powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, u których stwierdzono w komórkach guza nadekspresję HER2 określaną jako IHC2+ i potwierdzoną wynikami SISH lub FISH lub przez wynik IHC3+. W diagnostyce guza powinny być zastosowane odpowiednie zwalidowane 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 Trastuzumab powinno zostać wdrożone wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej (patrz punkt 4.4) i powinno być podawane wyłącznie przez personel medyczny.

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

Jeśli wymagana jest alternatywna droga podania, należy zastosować inne produkty zawierające trastuzumab, dla których jest taka możliwość

W celu zapobiegnięcia pomyłkom medycznym ważne jest sprawdzenie etykiet na fiolkach, aby upewnić się, że produktem leczniczym przygotowywanym i podawanym jest Dazublys (trastuzumab), a nie inny produkt leczniczy zawierający trastuzumab (np. trastuzumab emtanzyna lub trastuzumab derukstekan).

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 Trastuzumab wynosi 4 mg/kg masy ciała. Zalecana cotygodniowa dawka podtrzymująca produktu Trastuzumab 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 po podaniu 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 Trastuzumab wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca produktu Trastuzumab 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 Trastuzumab do progresji choroby. Pacjenci z wczesnym rakiem piersi powinni być leczeni produktem Trastuzumab przez rok lub do momentu nawrotu choroby, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpi 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 produktu Trastuzumab. Pacjenci mogli kontynuować leczenie w czasie trwania odwracalnej, wywołanej chemioterapią mielosupresji, powinni jednak być w tym czasie uważnie obserwowani pod kątem występowania powikłań neutropenii. W celu uzyskania informacji dotyczącej redukcji dawek lub opóźnienia podawania paklitakselu, docetakselu lub inhibitora aromatazy, patrz odpowiednie ChPL.

Jeżeli wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) zmniejszy się w stosunku do wartości wyjściowej ≥ 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 rozwinie się objawowa zastoinowa niewydolność serca (ang. *congestive heart failure*, CHF), zdecydowanie zaleca się przerwanie stosowania produktu Trastuzumab, 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 o tydzień lub mniej należy jak najszybciej podać zwykłą dawkę podtrzymującą (schemat tygodniowy: 2 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg). Nie należy czekać na następny zaplanowany cykl. Następne dawki podtrzymujące powinny być podawane odpowiednio po 7 lub 21 dniach zgodnie z tygodniowym lub trzytygodniowym schematem podawania.

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

Szczególne grupy pacjentów

Nie przeprowadzano badań dotyczących farmakokinetyki ukierunkowanych na stosowanie leku u osób starszych ani u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. W populacyjnych analizach farmakokinetyki leku nie stwierdzono, żeby wiek lub niewydolność nerek wpływały na dystrybucję trastuzumabu.

Dzieci i młodzież

Brak wskazań do stosowania trastuzumabu u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Dawka nasycająca powinna zostać podana w 90-minutowym wlewie dożylnym. Nie podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego lub w bolusie. Wlew dożylny produktu Trastuzumab powinien zostać podany przez wykwalifikowany personel przygotowany do leczenia anafilaksji i mający zapewniony dostęp do zestawu ratującego życie. Pacjenci powinni pozostawać pod obserwacją przez co najmniej sześć godzin od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez 2 godziny od rozpoczęcia kolejnych wlewów pod kątem wystąpienia objawów takich jak: gorączka, dreszcze lub innych objawów związanych z wlewem dożylnym (patrz punkty 4.4 i 4.8). Przerwanie lub spowolnienie wlewu może pomóc w kontrolowaniu tych objawów. Wlew może zostać wznowiony po zmniejszeniu nasilenia objawów.

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

Instrukcja dotycząca rozpuszczania dożylniej postaci produktu Trastuzumab przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Worki infuzyjne używane do podawania gotowego produktu leczniczego trastuzumabu powinny być wolne od DEHP.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych nazwa handlowa i numer serii podawanego produktu powinny być czytelnie udokumentowane.

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 dotyczące pacjentów poddawanych powtórnej terapii po wcześniejszej terapii adjuwantowej produktem Trastuzumab.

Zaburzenia czynności serca

Zalecenia ogólne

Pacjenci poddani terapii produktem leczniczym Trastuzumab 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 stosowano trastuzumab 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 produktem Trastuzumab, a zwłaszcza osoby uprzednio leczone antracyklinami i cyklofosfamidem, powinny zostać poddane wstępnej ocenie wydolności 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. Ocenę kardiologiczną należy przeprowadzać przed rozpoczęciem leczenia, a następnie powtarzać ją co 3 miesiące w trakcie terapii oraz co 6 miesięcy po zakończeniu leczenia przez 24 miesiące od podania ostatniej dawki produktu Trastuzumab. Przed rozpoczęciem terapii produktem Trastuzumab należy dokonać dokładnej oceny korzyści i ryzyka.

W oparciu o farmakokinetyczną analizę populacyjną wszystkich dostępnych danych (patrz punkt 5.2) trastuzumab może utrzymywać się w krążeniu przez okres do 7 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem Trastuzumab. Pacjenci otrzymujący antracykliny po odstawieniu produktu Trastuzumab 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 produktu Trastuzumab. W przypadku podawania antracyklin należy uważnie monitorować czynność serca.

Powinno się przeprowadzić odpowiednią ocenę kardiologiczną u chorych, u których występują wątpliwości po wstępnej ocenie wydolności sercowo-naczyniowej. W trakcie terapii należy monitorować czynność serca (np. co 12 tygodni) u wszystkich pacjentów. Monitorowanie może pomóc wyodrębnić grupę pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia kardiologiczne. U pacjentów, u których wystąpiły bezobjawowe zaburzenia kardiologiczne, zaleca się częstsze monitorowanie czynności serca (np. co 6 - 8 tygodni). Jeżeli u pacjentów nasila się niewydolność lewej komory bez objawów klinicznych, lekarz powinien rozważyć odstawienie produktu Trastuzumab, jeśli do tej pory nie zaobserwowano klinicznych korzyści z jego stosowania.

W prospektywnych badaniach klinicznych nie oceniono bezpieczeństwa kontynuacji lub wznowienia terapii produktem Trastuzumab u chorych, u których doszło do zaburzeń czynności serca. 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 jeśli wystąpi objawowa niewydolność serca, zdecydowanie zaleca się przerwanie podawania produktu Trastuzumab, chyba że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni zostać skierowani na konsultację u kardiologa i objęci dalszą obserwacją.

Jeżeli podczas leczenia produktem Trastuzumab rozwinie się objawowa niewydolność mięśnia sercowego, należy wdrożyć standardowe leczenie farmakologiczne. U większości chorych, u których wystąpiła niewydolność serca lub bezobjawowe zaburzenia czynności serca w trakcie kluczowych badań klinicznych, zaburzenie to ustąpiło po zastosowaniu standardowej terapii stosowanej przy niewydolności serca, składającej się z inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) lub blokera receptora angiotensyny (ARB) i beta-adrenolityka. Większość pacjentów z objawami kardiologicznymi, którzy odnieśli kliniczne korzyści z leczenia trastuzumabem, kontynuowało leczenie i nie zaobserwowano u nich dodatkowych zdarzeń sercowych.

Rak piersi z przerzutami

Produkt Trastuzumab w połączeniu z antracyklinami 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 produktem Trastuzumab, aczkolwiek jest ono mniejsze niż u pacjentów, u których produkt Trastuzumab i antracykliny podawano jednocześnie.

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, co 6 miesięcy od chwili przerwania leczenia aż do upływu 24 miesięcy od podania ostatniej dawki produktu Trastuzumab. U pacjentów otrzymujących chemioterapię zawierającą antracykliny zaleca się kontynuację badań kontrolnych, które należy powtarzać raz do roku aż do upływu 5 lat od podania ostatniej dawki produktu Trastuzumab 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 produktem Dazublys.

Leczenie adjuwantowe

Trastuzumab w połączeniu z antracyklinami nie powinien być stosowany jednocześnie w leczeniu adjuwantowym.

U pacjentów z wczesnym rakiem piersi zaobserwowano wzrost częstości objawowych i bezobjawowych zdarzeń sercowych w populacji, w której trastuzumab był podawany po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny, w porównaniu do populacji otrzymującej schemat niezawierający antracyklin, złożony z docetakselu i karboplatyny. Wzrost ten był silniej zaznaczony w przypadkach, gdy trastuzumab był podawany jednocześnie z taksanami, niż gdy lek był stosowany sekwencyjnie po taksanach. Niezależnie od zastosowanego schematu większość objawowych zdarzeń sercowych wystąpiło w ciągu pierwszych 18 miesięcy. W jednym z 3 rejestracyjnych badań, w którym była dostępna mediana obserwacji wynosząca 5,5 roku (BCIRG006), 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 uzupełniającej chorych na raka piersi określono następujące czynniki ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych: starszy wiek (> 50 lat), niska wyjściowa wartość LVEF ($< 55\%$), przed rozpoczęciem lub w trakcie terapii paklitaksem, zmniejszenie wartości LVEF o 10 – 15 punktów procentowych oraz stosowanie leczenia przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi obecnie lub w przeszłości. U pacjentów poddanych terapii trastuzumabem ryzyko wystąpienia zaburzeń kardiologicznych po zakończeniu chemioterapii było większe w przypadku stosowania większej dawki całkowitej antracykliny przed rozpoczęciem terapii trastuzumabem oraz u pacjentów z nadwagą (indeks masy ciała [BMI] $> 25 \text{ kg/m}^2$).

Leczenie neoadjuwantowe – adjuwantowe

U pacjentów z wczesnym rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego-adjuwantowego, produkt Trastuzumab powinien być stosowany jednocześnie z antracyklinami wyłącznie u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią i tylko z użyciem małej dawki antracyklin, tj. o maksymalnej dawce kumulacyjnej: doksorubicyny 180 mg/m^2 lub epirubicyny 360 mg/m^2 .

Jeżeli pacjentów poddano jednoczasowo pełnemu leczeniu składającemu się z produktu Trastuzumab i antracykliny w małej dawce, 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 czynników indywidualnych.

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

W kluczowym badaniu MO16432 trastuzumab podawano równocześnie z chemioterapią neoadjuwantową zawierającą 3 cykle doksorubicyny (skumulowana dawka 180 mg/m^2). Częstość występowania objawowych zaburzeń czynności serca wyniosła 1,7% w ramieniu leczenia trastuzumabem.

Doświadczenia kliniczne u chorych po 65 roku życia są ograniczone.

Reakcje związane z wlewem (ang. *infusion-related reactions*, IRR) i nadwrażliwość

Zgłaszano ciężkie IRR związane z wlewem trastuzumabu, obejmujące duszność, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, 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 powyższych działań niepożądanych występuje podczas lub w ciągu 2,5 godziny od chwili rozpoczęcia pierwszego wlewu. Jeśli wystąpią objawy niepożądane związane z wlewem, wlew powinien zostać zatrzymany lub zwolniony, a pacjent powinien pozostać pod obserwacją 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 poważnych reakcji niepożądanych z powodem stosowano leczenie wspomagające takie jak: tlenoterapia, leki z grupy agonistów receptora beta 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 powikłań kończących się zgonem związanych z wlewem może być zwiększone. Dlatego też tacy pacjenci nie powinni być leczeni produktem Trastuzumab (patrz punkt 4.3).

Zgłaszano również początkową poprawę, po której następowało pogorszenie stanu klinicznego oraz opóźnione reakcje z gwałtownym pogorszeniem stanu klinicznego. Powikłania kończące się zgonem występowały w okresie od kilku godzin aż do jednego tygodnia następującego po wlewie. Bardzo rzadko początek objawów związanych z wlewem i zaburzeniami oddechowymi występował u chorych po okresie czasu większym niż 6 godzin od rozpoczęcia wlewu trastuzumabu. Pacjenci powinni zostać uprzedzeni o możliwości wystąpienia takiego opóźnienia oraz poinstruowani o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli tylko objawy te wystąpią.

Objawy ze strony układu oddechowego

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, śródmiąższowe zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, zaburzenia oddechowe, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechową. Do czynników ryzyka śródmiąższowej choroby płuc należą wcześniejsze lub jednocześnie prowadzone inne terapie przeciwnowotworowe, o których wiadomo, że są z nią związane. Terapie te obejmują: stosowanie taksanów, gemcytabiny, winorelbiny i radioterapii. Te zdarzenia niepożądane 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 produktem Trastuzumab (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących jednocześnie taksany.

Sód

Dazublys zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że jest wolny od sodu.

Polisorbat 20

Ten lek zawiera 0,6 mg polisorbatu 20 w każdej fiole 150 mg (21 mg/mL) co odpowiada 0,6 mg/60 kg/7,4 mL. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji pomiędzy produktem Trastuzumab a innymi równocześnie stosowanymi produktami leczniczymi.

Wpływ trastuzumabu na farmakokinetykę innych leków przeciwnowotworowych

Dane farmakokinetyczne z badań BO15935 i M77004 u kobiet z przerzutowym rakiem piersi (ang. *metastatic breast cancer*, MBC) HER2-dodatnim sugerowały, że ekspozycja na paklitaksel i doksorubicynę (i ich główne metabolity 6- α -hydroksypaklitaksel POH i doksorubicynol DOL) nie została zmieniona w obecności trastuzumabu (8 mg/kg lub 4 mg/kg *iv*. dawka nasycająca, a następnie

odpowiednio dawki 6 mg/kg *iv.* co 3 tygodnie lub 2 mg/kg *iv.* co tydzień).

Jednakże trastuzumab może podnosić całkowitą ekspozycję na jeden metabolit dokсорubicyny (7-deoksy-1,3-dihydro dokсорubicynon D7D). Bioaktywność D7D i kliniczne znaczenie wpływu podniesienia poziomu tego metabolitu były niejasne.

Dane z badania JP16003, jednoramiennego badania trastuzumabu (4 mg/kg dawka nasycająca *iv.* i 2 mg/kg *iv.* raz w tygodniu) i docetakselu (60 mg/m² *iv.*) z udziałem Japonki z MBC HER2-dodatnim, sugerują, że jednoczesne stosowanie trastuzumabu nie miało wpływu na farmakokinetykę pojedynczej dawki docetakselu. Badanie JP19959 było badaniem dodatkowym badania BO18255 (ToGA) z udziałem japońskich pacjentów i pacjentek z zaawansowanym rakiem żołądka w celu oceny farmakokinetyki kapecytabiny i cisplatyny stosowanymi z Trastuzumabem lub bez trastuzumabu. Wyniki tego dodatkowego badania sugerowały, że jednoczesne stosowanie cisplatyny lub jednoczesne stosowanie cisplatyny z trastuzumabem nie miało wpływu na ekspozycję na bioaktywne metabolity (np. 5-FU) kapecytabiny. Jednak sama kapecytabina wykazywała wyższe stężenie i dłuższy okres półtrwania w połączeniu z trastuzumabem. Dane sugerują również, że jednoczesne stosowanie kapecytabiny lub kapecytabiny z trastuzumabem nie miało wpływu na farmakokinetykę cisplatyny.

Dane farmakokinetyczne z badania H4613g/GO 01305 z udziałem 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

Poprzez porównanie symulowanych stężeń trastuzumabu po stosowaniu trastuzumabu w monoterapii (4 mg/kg dawka nasycająca/2 mg/kg raz w tygodniu *iv.*) i obserwowanych stężeniach w surowicy krwi u Japonki z HER2-dodatnim MBC (badanie JP16003) nie znaleziono dowodów na występowanie efektu farmakokinetycznego jednoczesnego podawania docetakselu na farmakokinetykę trastuzumabu.

Porównanie wyników farmakokinetycznych z dwóch badań II fazy (BO15935 i M77004) i jednego badania fazy III (H0648g), w których pacjentów leczono jednocześnie trastuzumabem z paklitaksellem i z dwóch badań II fazy, w których trastuzumab był podawany w monoterapii (W016229 i MO16982) u kobiet z MBC HER2-dodatnim wskazuje, że poszczególne i średnie stężenia minimalne trastuzumabu w surowicy są zróżnicowane w obrębie poszczególnych badań. Nie stwierdzono jednak 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 z paklitaksellem i dokсорubicyną, z danymi farmakokinetycznymi trastuzumabu pochodzącymi z badań, w których trastuzumab był stosowany jako monoterapia (H0649g) lub w kombinacji z antracyklinami i cyklofosfamidem lub paklitaksellem (badanie H0648g), sugerowało brak wpływu dokсорubicyny i paklitakselu na farmakokinetykę trastuzumabu.

Dane farmakokinetyczne pochodzące z badania H4613g/GO 01305 sugerują, że karboplatyna nie miała wpływu na farmakokinetykę trastuzumabu.

Jednoczesne stosowanie anastrozolu nie wpływa 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 produktem Trastuzumab i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 5.2).

Ciąża

Badania postaci dożylniej trastuzumabu dotyczące rozrodczości przeprowadzono na małpach

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

Po wprowadzeniu produktu na rynek, u ciężarnych kobiet otrzymujących trastuzumab zaobserwowano przypadki zaburzeń wzrostu i/lub funkcji nerek płodu w związku z małowodziem, przy czym niektóre wiązały się ze śmiertelnym niedorozwojem płuc płodu. Kobiety ciężarne należy poinformować o możliwości wystąpienia uszkodzenia płodu. Jeśli kobieta w ciąży jest leczona produktem Trastuzumab lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas otrzymywania leku Trastuzumab bądź w ciągu 7 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki produktu Trastuzumab, powinna zostać poddana kontroli przez wielodyscyplinarny zespół lekarski.

Karmienie piersią

Badania postaci dożylniej trastuzumabu przeprowadzone na małpach *Cynomolgus* w okresie od 120. do 150. dnia ciąży z zastosowaniem dawki 25 razy większej od tygodniowej dawki podtrzymującej dla ludzi wynoszącej 2 mg/kg wykazały, że trastuzumab jest wydzielany z mlekiem po porodzie. Ekspozycja na trastuzumab w macicy i obecność trastuzumabu w surowicy krwi niemowląt małp nie wiązały się z żadnym niekorzystnym wpływem na ich wzrost lub rozwój od urodzenia do 1 miesiąca życia. Nie wiadomo, czy trastuzumab jest wydzielany z mlekiem ludzkim. Z uwagi na to, że ludzka IgG1 jest wydzielana z mlekiem, a potencjalna szkodliwość trastuzumabu dla noworodka nie jest znana, nie należy karmić piersią podczas leczenia produktem Trastuzumab, jak również 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

Dazublys ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia produktem Trastuzumab mogą wystąpić zawroty głowy i nadmierna senność (patrz punkt 4.8). Pacjentom, u których stwierdzono reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.4), należy odradzić prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn do momentu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wśród najpoważniejszych i/lub częstych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu trastuzumabu w postaci dożylniej 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 podpunkcie 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 zaobserwowane 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 = 8 386) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów inarządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie	Bardzo często
	Zapalenie nosogardzieli	Bardzo często
	Posocznica neutropeniczna	Często
	Zapalenie pęcherza	Często
	Grypa	Często
	Zapalenie zatok	Często
	Infekcje skóry	Często
	Zapalenie śluzówki nosa	Często
	Infekcje górnych dróg oddechowych	Często
	Infekcje układu moczowego	Często
	Zapalenie gardła	Często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rozwój nowotworu złośliwego	Nieznana
	Progresja choroby nowotworowej	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	Rzadko
	*Wstrząs anafilaktyczny	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często
	Jadłowstręt	Bardzo często
	Zespół rozpadu guza	Nieznana
	Hiperkaliemia	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Bardzo często
	Lęk	Często
	Depresja	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
	Wzmoczone napięcie	Często
	Nadmierna senność	Często
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Bardzo często
	Zwiększone łzawienie	Bardzo często
	Zespół suchego oka	Często
	Tarcza zastoinowa	Nieznana
	Krwawienie siatkówkowe	Nieznana

Klasyfikacja układów inarządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia ucha i błędnika	Głuchota	Niezbyt często
Zaburzenia serca	¹ Obniżenie ciśnienia	Bardzo często
	¹ Zwiększenie ciśnienia	Bardzo często
	¹ Nieregularne bicie serca	Bardzo często
	¹ Trzepotanie serca	Bardzo często
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej*	Bardzo często
	*Niewydolność serca (zastoinowa)	Często
	⁺¹ Tachyarytmia nadkomorowa	Często
	Kardiomiopatia	Często
	¹ Kołatanie serca	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	*Dusznosc	Bardzo często
	Kaszel	Bardzo często
	Krwawienie z nosa	Bardzo często
	Wodnista wydzielina z nosa	Bardzo często
	*Zapalenie płuc	Często
	Astma	Często
	Zaburzenia płuc	Często
	*Wysięk opłucnowy	Często
	⁺¹ Świszczący oddech	Niezbyt często
	Śródmiąższowe zapalenie płuc	Niezbyt często
	*Zwłóknienie płuc	Nieznana
	*Zaburzenia czynności oddechowej	Nieznana
	*Niewydolność oddechowa	Nieznana
	*Nacieki płucne	Nieznana
	*Ostry obrzęk płucny	Nieznana
	*Ostry zespół oddechowy	Nieznana
	*Skurcz oskrzeli	Nieznana
	*Niedotlenienie	Nieznana
	*Zmniejszona saturacja tlenem	Nieznana
	Obrzęk krtani	Nieznana
	Prawidłowe oddychanie tylko w pozycji stojącej	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
	Żylaki odbytu	Często
	Suchość błon śluzowych jamy ustnej	Często
	Uszkodzenie komórek wątroby	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		

Klasyfikacja układów inarządów	Działanie niepożądane	Częstość
	Zapalenie wątroby	Często
	Tkliwość wątroby	Często
	Żółtaczka	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	Bardzo często
	Wysypka	Bardzo często
	¹ Opuchnięcie twarzy	Bardzo często
	Łysienie	Bardzo często
	Schorzenia paznokci	Bardzo często
	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	Bardzo często
	Trądzik	Często
	Suchość skóry	Często
	Wybroczyny	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
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ból kończyn	Często
	Zaburzenia nerek	Często
	Błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek	Nieznana
	Glomerulonefropatia	Nieznana
Cięża, połóg i okres okołoporodowy	Niewydolność nerek	Nieznana
	Małowodzie	Nieznana
	Hipoplazja nerek	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Hipoplazja płuc	Nieznana
	Zapalenie piersi/zapalenie sutka	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie piersi/zapalenie sutka	Często
	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
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Złe samopoczucie	Często
	Obrzęki	Często
	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.

* Zaobserwowane w terapii skojarzonej po antracyklinach w skojarzeniu z taksanami.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności serca

Zastoinowa niewydolność serca (NYHA Klasa II–IV) 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 zaburzenia czynności serca, takie jak duszność (również w pozycji leżącej), nasilenie kaszlu, obrzęk płuc, obecność trzeciego tonu serca lub zmniejszenie wartości LVEF (patrz punkt 4.4).

W 3 kluczowych badaniach klinicznych z terapią adjuwantową trastuzumabem podawanym w skojarzeniu z chemioterapią częstość 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 neoadjuwantowego są ograniczone (patrz punkt 4.4).

Gdy trastuzumab podawano po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 12 miesięcy, niewydolność serca klasy III-IV wg NYHA zaobserwowano 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 (NYHA klasa III i IV) 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, w których trastuzumab stosowano w ramach leczenia paliatywnego, 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 zastosowano w monoterapii, częstość zaburzeń serca wyniosła 6% – 9%. Zaburzenia czynności serca najczęściej stwierdzano u chorych poddanych jednocześnie terapii trastuzumabem i chemioterapii zawierającej antracyklinę i cyklofosfamid (27%). 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 z docetakselem, natomiast u chorych z docetakselem w monoterapii nie zaobserwowano 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 jakiejś 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. Zaobserwowano 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 ich 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 śmiercią 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 śmiercią pacjenta. Obejmują one między innymi nacieki w płucach, ostry zespół zaburzeń oddechowych, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, wysięk w opłucnej, zaburzenia oddechowe, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechową (patrz punkt 4.4).

Szczegóły dotyczące minimalizacji ryzyka są spójne z europejskim planem zarządzania ryzykiem i zostały przedstawione w punkcie „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności” (punkt 4.4).

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 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 produktu Trastuzumab w pojedynczych dawkach większych niż 10 mg/kg mc; w badaniu klinicznym u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami zbadano stosowanie dawki podtrzymującej 10 mg/kg w co 3-tygodniowym schemacie dawkowania po wcześniejszym zastosowaniu dawki nasycającej 8 mg/kg. Dawki nieprzekraczające tego poziomu były dobrze tolerowane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FD01

Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się wybiórczo z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptora HER2). Nadekspresja HER2 występuje w 20% - 30% przypadków pierwotnych nowotworów piersi.

Badania mające na celu określenie częstości występowania nadekspresji HER2 w raku żołądka z wykorzystaniem badań immunohistochemicznych (IHC) oraz fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) lub chromogenicznej hybrydyzacji *in situ* (CISH) 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 występuje nadekspresja receptora HER2, mają krótszy czas przeżycia bez objawów choroby w porównaniu do pacjentów 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 HER2. W rezultacie trastuzumab hamuje proliferację 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 (ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). *In vitro* wykazano, że cytotoksyczność typu ADCC stymulowana trastuzumabem jest preferencyjnie wywierana na komórki guza wykazujące nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji HER2.

Wykrywanie nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacja genu HER2

Wykrywanie nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacja genu HER2 w raku piersi

Produkt Trastuzumab należy podawać wyłącznie pacjentom z nadekspresją receptora HER2 w komórkach guza lub amplifikacją genu HER2 oznaczoną za pomocą odpowiednio walidowanych testów.

Nadekspresję HER2 należy diagnozować za pomocą analizy utrwalonych produktów guza opartej na immunohistochemii (IHC) (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 produktem Trastuzumab kwalifikują się pacjenci, u których występuje silna nadekspresja receptora HER2, oceniana w skali stosowanej metody IHC na 3+ lub dodatni wynik FISH lub CISH.

W celu zapewnienia dokładności i powtarzalności wyników testy powinny 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 HER2
0	Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej	Negatywny

Skala	Wzór barwienia	Wynik oceny nadekspresjiHER2
	obserwowane w < 10% komórek guza	
1+	Blade/ledwie zauważalne wybarwienie wykryte w > 10% komórek guza. W komórkach są wybarwione jedynie części ich błony komórkowej	Negatywny
2+	Lekkie do umiarkowanego całkowite wybarwienie błony komórkowej wykrywane w > 10% komórek guza	Niejednoznaczny
3+	Silne wybarwienie całkowite błony komórkowej wykrywane w > 10% komórek guza	Dodatni

Zasadniczo 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 – jeśli w komórce nowotworowej występują więcej niż 4 kopie genu HER2.

Zasadniczo 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 na załączonych do opakowania ulotkach odpowiednich zaaprobowanych 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 jakości oznaczeń. Oznaczenia takie muszą być wystarczająco precyzyjne i dokładne, aby wykazać nadekspresję HER2, i muszą umożliwiać rozróżnienie pomiędzy umiarkowaną (2+) a silną (3+) nadekspresją HER2.

Wykrywanie nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 w raku żołądka

Do wykrywania nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genów 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 potrzebna, powinna być używana zarówno metoda hybrydyzacji *in situ* z użyciem srebra (SISH), jak i technika FISH. Technika SISH jest zalecana do jednoczesnej oceny histologii guza i morfologii. W celu zapewnienia walidacji i powtarzalności procedur badania ocena HER2 musi być wykonywana w pracowniach, w których personel został przeszkolony. Pełna instrukcja dotycząca dokładności oceny i interpretacji wyników powinna zostać zaczerpnięta z ulotki dołączonej do komercyjnych testów do oznaczenia HER2.

W badaniu ToGA (BO18255) pacjenci z nadekspresją receptora HER2 wyrażoną przez 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 IHC na 3+ lub IHC na 2+ 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 analizy utrwalonych produktów guza opartej na immunohistochemii (IHC); amplifikacja genu HER2 powinna być wykazywana metodami hybrydyzacji *in situ* używając SISH albo FISH w utrwalonych blockach 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 HER2
0	Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej obserwowane w < 10% komórek guza	Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej jakiegokolwiek komórki guza	Negatywny
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	Negatywny
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	Niejednoznaczny
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 choroby przerzutowej 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 przerzutowej. Pacjenci, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię uzupełniającą zawierającą antracykliny, byli leczeni paklitakselem (175 mg/m^2 w ponad 3-godzinny wlew dożylny) w monoterapii lub w skojarzeniu z trastuzumabem. W kluczowym badaniu porównującym docetaksel w monoterapii (podawany w dawce 100 mg/m^2 w postaci 1-godzinnego wlewu) z terapią skojarzoną z trastuzumabem 60% pacjentów otrzymało 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 uzupełniającego antracyklinami, nie była badana. Jednakże terapia trastuzumabem w skojarzeniu z docetakselem była równie skuteczna niezależnie od tego, czy pacjenci otrzymywali wcześniej antracykliny w leczeniu uzupełniającym, 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 utrwalonego materiału z komórek guza piersi przy użyciu przeciwciał monoklonalnych CB11 i 4D5 pochodzenia mysiego. 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+).

W kluczowym badaniu porównującym docetaksel w monoterapii z leczeniem trastuzumabem w skojarzeniu z docetaksem główną metodą diagnostyczną służącą do określenia, czy pacjent jest HER2-dodatni, była metoda immunohistochemiczna. Niewielka część pacjentów była diagnozowana przy pomocy fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH). 87% pacjentów włączonych do badania 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 leczenia trastuzumabem w monoterapii lub w terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Wyniki badań dotyczące skuteczności leczenia trastuzumabem stosowanym w monoterapii i terapii skojarzonej

Parametry	Monoterapia	Leczenie skojarzone			
	trastuzumab ¹ N = 172	trastuzumab + paklitaksel ² N = 68	paklitaksel ² N = 77	trastuzumab + 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 czasu do progresji (miesiące) (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; „no” oznacza, iż nie można było ocenić parametru lub nie został on jeszcze osiągnięty.

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

Terapia skojarzona z 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 HER2 i obecnością receptorów hormonalnych (tj. receptorów dla estrogenów (ER) i/lub receptorów dla progestagenów (PgR)). Czas wolny od progresji (PFS) był dwukrotnie wydłużony w ramieniu badania obejmującego trastuzumab w skojarzeniu z anastrozolem 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 odnotowano żadnej różnicy między ramionami badania w ocenie czasu do odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi. Mediana ogólnej odpowiedzi była wydłużona do 4,6 miesiąca dla pacjentów stosujących terapię skojarzoną. Różnica nie była istotna statystycznie, jednak u ponad połowy pacjentów stosujących anastrozol w monoterapii została włączona terapia trastuzumabem po progresji choroby.

Trzytygodniowy schemat dawkowania w raku piersi z przerzutami

Wyniki badań oceniających skuteczność trastuzumabu stosowanego w monoterapii lub w terapii skojarzonej, w których nie było ramienia kontrolnego, przedstawiono w tabeli 5.

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

Parametry	Monoterapia		Leczenie skojarzone	
	trastuzumab ¹ N = 105	trastuzumab ² N = 72	trastuzumab + paclitaksel ³ N = 32	trastuzumab + 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)
Mediana czasu do progresji(miesiące) (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; „no” oznacza, iż nie można było ocenić parametru lub nie został on jeszcze osiągnięty.

1. Badanie WO 16229: dawka nasycająca 8 mg/kg, następnie 6 mg/kg co 3 tygodnie
2. Badanie MO 16982: dawka nasycająca 6 mg/kg tygodniowo X 3; następnie 6 mg/kg co 3 tygodnie
3. Badanie BO 15935
4. Badanie MO 16419

Lokalizacja przerzutów

Częstość występowania przerzutów w wątrobie była statystycznie mniejsza u pacjentów leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do monoterapii 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 do leczonych tylko paklitakselem (12,6% versus 6,5%; $p = 0,377$).

Wczesne stadium raka piersi (terapia adjuwantowa)

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

- W badaniu BO16348 porównywano terapię trastuzumabem przez jeden rok i dwa lata co trzy tygodnie z obserwacją grupy 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, a następnie co trzy tygodnie dawkę 6 mg/kg 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 według schematu AC. Dodatkowo przedmiotem badania NCCTG N9831 było sekwencyjne dodawanie trastuzumabu do chemioterapii AC→P u pacjentów z HER2-dodatnim wczesnym stadium raka piersi po zabiegu operacyjnym.
- W badaniu BCIRG 006 porównywano połączenie leczenia trastuzumabem z docetakselem po chemioterapii według schematu AC lub w skojarzeniu z docetakselem i karboplatyną u pacjentów z HER2- dodatnim wczesnym stadium raka piersi po zabiegu operacyjnym.

W badaniu HERA wczesne stadium raka piersi było ograniczone do przypadków operacyjnego,

pierwotnego inwazyjnego gruczolakoraka piersi z występującymi lub niewystępującymi przerzutami w węzłach chłonnych, jeśli średnica guza wynosiła przynajmniej 1 cm.

W połączonej analizie wyników badań NSABP B-31 i NCCTG N9831 wczesne stadium raka piersi było ograniczone do przypadków pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z operacyjnym rakiem piersi, zdefiniowanym jako HER2-dodatni rak z ogniskami w węzłach chłonnych i bez ognisk w 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 stanu hormonalnego).

W badaniu BCIRG 006 wczesny rak piersi HER2-dodatni był rozpoznawany albo u pacjentów z zajętymi 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 badania BO16348 po medianie czasu obserwacji wynoszącej 12 miesięcy* i 8 lat** podsumowano w tabeli 6.

Tabela 6: Wyniki skuteczności z badania BO16348

Parametry	Mediana czasu obserwacji 12 miesięcy*		Mediana czasu obserwacji 8 lat*	
	Obserwacja N = 1 693	trastuzumab ¹ rok N = 1 693	Obserwacja N = 1 697***	trastuzumab ¹ rok N = 1 702***
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	1 474 (87,1%)	1 566 (92,5%)	1 127 (66,4%)	1 231 (72,3%)
Wartość p względem obserwacji	< 0,0001		< 0,0001	
Współczynnik ryzyka względem 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	1 485 (87,7%)	1 580 (93,3%)	1 191 (70,2%)	1 303 (76,6%)
Wartość p względem obserwacji	< 0,0001		< 0,0001	
Współczynnik ryzyka względem obserwacji	0,51		0,73	
Czas przeżycia bez wznowy odległej				
- 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	1 508 (89,1%)	1 594 (94,6%)	1 209 (71,2%)	1 303 (76,6%)
Wartość p względem obserwacji	< 0,0001		< 0,0001	
Współczynnik ryzyka względem obserwacji	0,50		0,76	
Ogólny czas przeżywalności (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	1 653 (97,6%)	1 662 (98,2%)	1 347 (79,4%)	1 424 (83,7%)
Wartość p względem obserwacji	0,24		0,0005	
Współczynnik ryzyka względem obserwacji	0,75		0,76	

* Równorzędny główny punkt końcowy, tj. czas wolny od 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 okresowej analizy skuteczności przekroczyły określony w protokole zakres statystyczny dla porównania rocznej terapii trastuzumabem z wyłączną obserwacją. Po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 12 miesięcy współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) dla czasu przeżycia bez objawów choroby (ang. *disease free survival*, DFS) wynosił 0,54 (95% CI 0,44; 0,67), co przekłada się na bezwzględną korzyść w odniesieniu do odsetka przeżywających 2 lata bez choroby w wysokości 7,6 punktów procentowych (85,8% versus 78,2%) na korzyść ramienia trastuzumabu.

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 bezwzględną korzyść w zakresie 8-letniego wskaźnika czasu wolnego od objawów choroby wynoszącego 6,4 punktów procentowych na korzyść rocznej terapii trastuzumabem.

Analiza ta wykazała również, że dwuletnia terapia trastuzumabem nie zapewnia dodatkowych korzyści w porównaniu z leczeniem prowadzonym przez 1 rok [HR dla DFS w populacji ITT (ang. *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 zaobserwowano 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 z grupy leczonej 2 lata (20,4%) niż w grupie leczonej rok (16,3%).

W badaniach NSABP B-31 i NCCTG N9831 trastuzumab podawano w skojarzeniu z paklitaksem po chemioterapii AC.

Doksorubicynę i cyklofosfamid podawano w następujący sposób:

- doksorubicyna dożylnie w bolusie – 60 mg/m², co 3 tygodnie przez 4 cykle
 - cyklofosfamid dożylnie – 600 mg/m² przez 30 minut, co 3 tygodnie przez 4 cykle
- lub

Paklitaksel w skojarzeniu z trastuzumabem podawano w następujący sposób:

- paklitaksel dożylnie – 80 mg/m² w postaci ciągłego wlewu dożylnego co tydzień przez 12 tygodni
 - 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 ramieniu AC→P oraz 2 lata u pacjentów w ramieniu AC→PH.

Tabela 7: Podsumowanie wyników skuteczności z połączonej analizy badań NSABP B-31 i NCCTG 9831 w chwili ostatecznej analizy DFS*

Parametr	AC→P (n = 1 679)	AC→PH (n = 1 672)	Współczynnik ryzyka względno 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) $p < 0,0001$
Wznowa odległa Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) $p < 0,0001$
Zgon (zdarzenie w zakresie ogólnego czasu przeżywalności) 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 ramieniu AC→P oraz 2 lata u pacjentów w ramieniu AC→PH.

** współczynnik p dla OS nie przekroczył wstępnie określonej granicy statystycznej dla porównania AC→P H wobec AC→P

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego – czasu przeżycia bez objawów choroby – dodanie trastuzumabu do chemioterapii paklitaksem spowodowało 52% spadek ryzyka nawrotu choroby. Współczynnik ryzyka przekłada się na bezwzględną korzyść w odniesieniu do odsetka 3-letniego czasu przeżycia bez objawów choroby w wysokości 11,8 punktów procentowych (87,2% versus 75,4%) na korzyść ramienia AC→PH (trastuzumab).

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

Zaplanowana 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→P H). Leczenie AC→PH spowodowało statystycznie istotną poprawę w OS wobec AC→P (stratyfikowany HR = 0,64; 95% CI [0,55, 0,74]; log-rank p-value < 0,0001). W ciągu 8 lat wskaźnik przeżycia oszacowano na 86,9% w ramieniu AC→PH i 79,4% w ramieniu 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: Końcowa analiza całkowitego przeżycia dla łącznej analizy badań NSABPB-31 i NCCTG N9831

Parametr	AC→P (N = 2 032)	AC→PH (N = 2 031)	Współczynnik znamienności statystycznej p wobec AC→P	Współczynnik Ryzyka (HR) wobec AC→P (95% CI)
Zgon (zdarzenie w zakresie ogólnego czasu przeżywalności): 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

W ramach końcowej analizy całkowitego przeżycia przeprowadzono również analizę czasu przeżycia bez objawów choroby (ang. *disease-free survival*, DFS) 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 pierwszorzędowej analizie, mimo że 24,8% pacjentek w ramieniu AC→P przeszło na leczenie trastuzumabem. W 8-letniej obserwacji wskaźnik przeżycia bez objawów choroby oszacowano na 77,2% (95% CI: 75,4, 79,1) w ramieniu AC→PH przy korzyści bezwzględnej 11,8% w porównaniu z ramieniem AC→P.

W badaniu BCIRG 006 trastuzumab podawano w skojarzeniu z docetaksem, po chemioterapii według schematu AC (AC→DH) lub w skojarzeniu z docetaksem i karboplatiną (DCarbH).

Docetaksel podawano 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:

- karboplatinę – w docelowym AUC = 6 mg/mL /min we wlewie dożylnym trwającym 30 - 60 minut podawanym co 3 tygodnie przez 6 cykli

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

Wyniki analizy skuteczności badania BCIRG 006 podsumowano w tabeli 9. i 10. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 2,9 lat w ramieniu AC→D oraz 3 lata w ramionach AC→DH i DCarbH.

Tabela 9: Przegląd analiz skuteczności BCIRG 006 AC→D względem AC→DH

Parametr	AC→D (N = 1 073)	AC→DH (N = 1 074)	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
Wznowa odległa Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p< 0,0001
Zgon (zdarzenie w zakresie ogólnego czasu przeżywalności) 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

Tabela 10: Przegląd analiz skuteczności BCIRG 006 AC→D względem DcarbH

Parametr	AC→D (N = 1 073)	DcarbH (N = 1 074)	Współczynnik ryzyka względnego 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
Wznowa odległa Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Zgon (zdarzenie w zakresie ogólnego czasu przeżywalności) 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

W badaniu BCIRG 006 w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego – czasu przeżycia bez objawów choroby – współczynnik ryzyka przekłada się na bezwzględną korzyść w odniesieniu do 3-letniego czasu przeżycia bez objawów choroby w wysokości 5,8 punktów procentowych (86,7% versus 80,9%) na korzyść ramienia AC→DH (trastuzumab) i 4,6 punktów procentowych (85,5% versus 80,9%) na korzyść ramienia DCarbH (trastuzumab) w porównaniu do ramienia AC→D.

W badaniu BCIRG 006, 213/1 075 pacjentów w ramieniu DCarbH (TCH), 221/1 074 pacjentów w ramieniu AC→DH (AC→TH) oraz 217/1 073 pacjentów w ramieniu AC→D (AC→T) charakteryzowało się stanem ogólnym według skali Karnofsky'ego wynoszącym ≤ 90 (80 lub 90). W tej podgrupie pacjentów nie stwierdzono korzyści pod względem czasu przeżycia bez objawów choroby (ang. *disease-free survival*, DFS) (współczynnik ryzyka = 1,16, 95% CI [0,73, 1,83] dla DCarbH (TCH) w porównaniu z AC→D (AC→T); współczynnik ryzyka 0,97, 95% CI [0,60, 1,55] dla AC→DH (AC→TH) w porównaniu z AC→D).

Dodatkowo przeprowadzono eksploracyjną analizę *post hoc* na zestawach danych ze wspólnej analizy (ang. *joint analysis*, JA) badań klinicznych NSABP B-31/NCCTG N9831* i BCIRG006, zestawiającą

zdarzenia takie jak czas przeżycia bez objawów choroby (DFS) i objawowe zdarzenia sercowe. Wyniki analizy podsumowano w tabeli 11.

Tabela 11: Wyniki eksploracyjnej analizy post hoc na zestawach danych ze wspólnej analizy badań klinicznych NSABP B-31/NCCTG N9831* i BCIRG006, zestawiającej zdarzenia takie jak 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 Współczynnik ryzyka 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** Współczynnik ryzyka 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
Eksploracyjna analiza <i>post hoc</i> obejmująca zdarzenia DFS i objawowe zdarzenia sercowe Długoterminowa analiza skuteczności** Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doksorubicyna; C: cyklofosfamid; P: paklitaksel; D: docetaksel; Carb: karboplatyna; H: trastuzumab, CI – przedział ufności

* W chwili ostatecznej analizy dla DFS. Mediana długości czasu obserwacji wyniosła 1,8 roku w ramieniu AC→P i 2 lata w ramieniu AC→PH

** Mediana czasu trwania długoterminowej obserwacji dla wspólnej analizy badań klinicznych wyniosła 8,3 roku (zakres: 0,1 to 12,1) dla ramienia AC→PH oraz 7,9 roku (zakres: 0,0 to 12,2) dla ramienia AC; Mediana czasu trwania długoterminowej obserwacji w badaniu BCIRG 006 wyniosła 10,3 roku zarówno w ramieniu AC→D (zakres: 0,0 - 12,6 roku), jak i w ramieniu DCarbH (zakres: 0,0 - 13,1 roku) oraz 10,4 roku w ramieniu AC→DH (zakres: 0,0 - 12,7 roku)

Wczesne stadium raka piersi (leczenie neoadjuwantowe-adjuwantowe)

Dotychczas nie są dostępne wyniki, które porównują skuteczność trastuzumabu podawanego skojarzeniu z chemioterapią w terapii adjuwantowej z uzyskanymi w terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej.

W terapii neoadjuwantowej-adjuwantowej wieloośrodkowe randomizowane badanie MO16432 zostało opracowane w celu oceny skuteczności klinicznej jednoczesnego stosowania trastuzumabu z chemioterapią neoadjuwantową z zastosowaniem antracyklin i taksanów, a następnie uzupełniającego zastosowania trastuzumabu przy łącznej długości leczenia przez 1 rok. Do badania włączano pacjentów z nowo rozpoznaną miejscowo zaawansowaną chorobą (stopień III) lub zapalnym rakiem piersi we wczesnym stadium. Pacjenci z HER2+ guzami byli randomizowani do grupy otrzymującej chemioterapię neoadjuwantową stosowaną równocześnie z neoadjuwantowo-adjuwantowo stosowanym trastuzumabem lub do samej chemioterapii neoadjuwantowej.

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

- Doksorubicyna 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,

następnie po zabiegu operacyjnym

- dodatkowe cykle adjuwantowe trastuzumabu (aż do ukończenia 1 roku terapii)

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

Tabela 12: Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu MO16432

Parametr	Chemioterapia + trastuzumab (n = 115)	Sama chemioterapia (n = 116)	
Przeżycie wolne od zdarzeń		59	Współczynnik ryzyka (95% CI)
Liczba pacjentów ze zdarzeniem	46		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
Przeżycie całkowite			Współczynnik ryzyka (95% CI)
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	22	33	0,59 (0,35, 1,02)
			p = 0,0555

*definiowana jako brak jakiegokolwiek raka inwazyjnego zarówno w piersi, jak i węzłach pachowych

Bezwzględna korzyść w postaci 3-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń została oszacowana na 13 punktów procentowych (65% versus 52%) na korzyść ramienia z leczeniem trastuzumabem.

Rak żołądka z przerzutami

Trastuzumab był oceniany w jednym randomizowanym, otwartym badaniu fazy III ToGA (BO18255) w połączeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią.

Chemioterapia była podawana w następujący sposób:

- kapecytabina – 1000 mg/m² doustnie dwa razy na dobę przez 14 dni co 3 tygodnie przez 6cykli (wieczorem dnia 1. do rana dnia 15. każdego cyklu)
- lub
- dożylnie 5-fluorouracyl – 800 mg/m²/dobę w postaci dożylnego wlewu stałego przez 5 dni, podawana co 3 tygodnie przez 6 cykli (dzień 1. do 5. każdego cyklu)

Każdy z nich był podawany z:

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

Wyniki skuteczności pochodzące 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
Przeżycie całkowite, Mediana w miesiącach	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Czas wolny od progresji, 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 Iloraz szans

Pacjenci włączeni do badania nie byli wcześniej leczeni z powodu HER2-dodatniego, nieoperacyjnego, lokalnie zaawansowanego lub po wznowie i/lub z przerzutami, niekwalifikującego

się do leczenia raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego o typie gruczolakoraka. Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie całkowite definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny. W czasie analizy w grupie 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.

Dodatkowa analiza *post hoc* wykazała, że uzyskane korzyści ograniczają się do guzów z wyższym poziomem białka receptorowego HER2 (IHC 2+/FISH+ lub IHC 3+). Mediana przeżycia całkowitego dla grupy z wysokim poziomem ekspresji HER2 wynosiła 11,8 miesięcy w porównaniu z 16 miesiącami HR 0,65 (95% CI 0,51 - 0,83), a mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła odpowiednio 5,5 miesiąca w porównaniu z 7,6 miesiąca HR 0,64 (95% CI 0,51 - 0,79) dla FP w porównaniu z FP+H. Dla przeżycia całkowitego HR wynosił 0,75 (95% CI 0,51 - 1,11) w grupie IHC 2+/FISH+, a w grupie IHC 3+/ FISH+ wynosił 0,58 (95% CI 0,41 - 0,81).

Eksploracyjna analiza podgrup przeprowadzona w badaniu ToGA (BO18255) wykazała brak widocznych korzyści na przeżycie całkowite z dodania trastuzumabu u pacjentów z ECOG PS2 wraz z rozpoczęciem badania [HR 0,96 (95% CI 0,51 - 1,79)], których choroba była niemierzalna [HR 1,78 (95% CI 0,87 - 3,66)] i miejscowo zaawansowana [HR 1,20 (95% CI 0,29 - 4,97)].

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu medycznego we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku raka piersi i raka 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 1 582 badanych osób, wśród których byli pacjenci z HER2-dodatnim MBC, EBC, AGC 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. $T_{1/2}$ spada wraz ze spadkiem stężenia pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz Tab 16). Pacjenci z MBC i EBC mieli podobne parametry PK (np. klirens (CL), objętość kompartmentu centralnego (V_c)) i przewidywaną dla badanej grupy ekspozycję w stanie stacjonarnym (C_{min} , C_{max} i AUC). Klirens liniowy wynosił 0,136 l/dzień dla MBC, 0,112 l/dzień dla EBC i 0,176 l/dzień dla AGC. Wartości nieliniowego parametru eliminacji wynosiły 8,81 mg/dzień 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 i 3,63 l u pacjentów z AGC. W ostatecznym farmakokinetycznym modelu wykorzystującym dane otrzymane w badanej grupie oprócz rodzaju guza pierwotnego, masa ciała oraz poziom aminotransferazy asparaginianowej i albumin w surowicy były określone 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.

Przewidywane dla badanej grupy farmakokinetyczne wartości ekspozycji (mediana od 5-ego - 95-ego percentyla) i wartości parametrów farmakokinetycznych przy stężeniach klinicznie istotnych (C_{max} i C_{min}) u pacjentów 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 (PK)).

Tabela 14: Przewidywane dla badanej grupy farmakokinetyczne wartości ekspozycji w cyklu 1 (mediana od 5-ego do 95-ego percentyla) dla schematu dawkowania trastuzumabu w podaniu

dożylnym u pacjentów z MBC, EBC i AGC

Schemat	Pierwotny typ nowotworu	N	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-21dni} (µg.dzień/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg co trzy tygodnie	MBC	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1 376 (728 - 1 998)
	EBC	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1 390 (1 039 - 1 895)
	AGC	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1 109 (588 - 1 938)
4 mg/kg + 2 mg/kg cotydzień	MBC	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1 073 (597 - 1 584)
	EBC	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1 074 (783 - 1 502)

Tabela 15: Przewidywane dla badanej grupy farmakokinetyczne wartości parametru w stanie równowagi (mediana od 5-ego do 95-ego percentyla) dla schematu dawkowania trastuzumabu w podaniu dożylnym u pacjentów z MBC, EBC i AGC

Schemat	Pierwotny typ Nowotworu	N	C _{min,ss*} (µg/mL)	C _{max,ss**} (µg/mL)	AUC _{0-21dni} (µg.dzień/mL)	Czas do osiągnięcia stanu równowagi *** (tydzień)
8 mg/kg + 6 mg/kg co trzy tygodnie	MBC	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1 736 (618 - 2 756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1 927 (1 332 - 2 771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1 338 (557 - 2 875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg cotydzień	MBC	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1 710 (581 - 2 715)	12
	EBC	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1 893 (1 309 - 2 734)	14

* C_{min,ss} – C_{min} w stanie równowagi

** C_{max,ss} = C_{max} w stanie równowagi

*** czas do osiągnięcia 90% stanu równowagi

Tabela 16: Przewidywane dla badanej grupy farmakokinetyczne wartości parametru w stanie równowagi dla schematu dawkowania trastuzumabu w podaniu 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 + 6 mg/kg co trzytygodnie	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 cotydzień	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 w czasie 1- lub 3-tygodniowych wlewów dożylnych przy użyciu farmakokinetycznego modelu wykorzystującego dane otrzymane w badanej grupie. Wyniki tych symulacji wskazują, że co najmniej 95% pacjentów osiąga stężenia poniżej < 1 µg/mL (około 3% przewidywanej populacji osiągnie C_{min,ss}, a 97% wyeliminuje lek) w ciągu 7 miesięcy.

Krzęca złuszczonej domena zewnątrzkomórkowa HER2-ECD

Analizy eksploracyjne zmiennych towarzyszących pochodzących z informacji tylko u podgrupy pacjentów sugerują, że pacjenci z większym poziomem złączonej domeny zewnątrzkomórkowej HER2-ECD mieli szybszy nieliniowy klirens (niższy K_m) ($P < 0,001$). Zaobserwowano korelację pomiędzy złączonym antygenem a poziomem SGOT/AST; wpływ złączonej domeny na klirens może być częściowo wyjaśniony przez poziomy SGOT/AST.

Poziomy wyjściowe złączonej domeny zewnątrzkomórkowej HER2-ECD obserwowane u pacjentów z mgC (rak żołądka z przerzutami) były porównywalne do poziomów u pacjentów zMBC oraz EBC i nie zaobserwowano widocznego wpływu na klirens trastuzumabu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach w ciągu 6 miesięcy podawania leku nie zaobserwowano ostrej czy związanej z wielokrotną dawką toksyczności ani też toksycznego wpływu na reprodukcję lub płodność kobiet w badaniach teratologicznych oraz później w badaniach toksyczności ciąży/przenikania leku przez łożysko. Produkt Trastuzumab nie jest genotoksyczny. Badanie trehalozy, głównej substancji pomocniczej, nie ujawniło żadnej toksyczności.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna

Jednowodny chlorowodorek L-histydyny

α, α -trehalozy dwuwodnian

polisorbat 20 (E 432)**

** Ten lek zawiera 0,6 mg polisorbatu 20 w każdej 150 mg/fiolka (21 mg/mL) co odpowiada 0,6 mg/60 kg/7,4 mL. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

3 lata.

Aseptyczne przygotowanie roztworu i rozcieńczanie:

Po aseptycznym przygotowaniu roztworu w sterylnej wodzie do wstrzykiwań wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po jego przygotowaniu przez 48 godzin w temperaturze $2 - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Po aseptycznym rozcieńczeniu w workach worki z polichlorku winylu, polietylenu lub polipropylenu zawierających roztwór chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań wykazano chemiczną i fizyczną stabilność trastuzumabu przez okres do 48 godzin w temperaturze $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ i $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór oraz roztwór trastuzumabu do infuzji powinien zostać zużyty natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik i zwykle czas przechowywania nie powinien być w takim przypadku dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 °C do 8 °C, o ile przygotowanie roztworu i rozcieńczanie przeprowadzono w kontrolowanych i poddanych walidacji warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać roztworu po przygotowaniu

Informacje dotyczące przechowywania produktu leczniczego po otwarciu – patrz punkt 6.3 i 6.6.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

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

Produkt Dazublys 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.

Każdą fiolkę produktu Dazublys rozpuszcza się w 7,2 ml jałowej wody do iniekcji (nie załączonej w opakowaniu). Należy unikać stosowania innych rozpuszczalników.

Roztwór produktu trastuzumabu w objętości 7,4 ml zawiera 21 mg/ml trastuzumabu do pojedynczego użycia o pH około 6,0. Nadmiar objętości wynoszący 4% zapewnia uzyskanie dawki 150 mg trastuzumabu z każdej fiołki.

Zaleca się ostrożność podczas rozpuszczania produktu Dazublys. Nadmierne spienienie podczas rozcieńczania lub wstrząsanie rozcieńczonego roztworu może spowodować trudności w pobraniu odpowiedniej ilości produktu trastuzumabu z fiołki.

Przygotowanego roztworu nie należy zamrażać.

Instrukcja aseptycznego przygotowywania roztworu:

- 1) Z użyciem jałowej igły powoli wprowadzić 7,2 ml jałowej wody do iniekcji do fiolki zawierającej liofilizat produktu Trastuzumab, 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 Trastuzumab jest roztworem o kolorze bezbarwnym do bladożółtego i nie powinien zawierać widocznych cząstek stałych.

Instrukcja aseptycznego rozcieńczania przygotowanego roztworu:

Ustalenie właściwej objętości roztworu:

- odpowiednio dla dawki nasycającej 4 mg trastuzumabu/kg masy ciała oraz dla dawki podtrzymującej 2 mg trastuzumabu/kg masy ciała podawanej raz w tygodniu, jest następujące:

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

- dla dawki nasycającej 8 mg trastuzumabu na kg masy ciała lub kolejnych, podawanych co 3 tygodnie dawek 6 mg trastuzumabu na 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 zostać pobrana z fiolki przy użyciu jałowej igły i strzykawki i dodana do worka infuzyjnego zawierającego 250 mL roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9%. Nie należy stosować roztworów zawierających glukozę (patrz punkt 6.2). W celu wymieszania roztworu opakowanie powinno być delikatnie odwracane, tak aby uniknąć spienienia.

Przed parenteralnym podaniem produktów leczniczych należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany produkt nie zawiera żadnych widocznych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia.

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

Nie zaobserwowano niezgodności między trastuzumabem a worki z polichlorku winylu, polietylenu lub polipropylenu. Worki infuzyjne używane do podawania gotowego produktu leczniczego trastuzumab powinny być wolne od DEHP.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9,
Czechy.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) 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(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej(ych) substancji czynnej(ych)

CuraTeQ Biologics Private Limited,
Survey No. 77/78, Indrakaran Village,
Kandi Mandal, SangaReddy District
Hyderabad - 502329,
Indie

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

APL Swift Services Malta Ltd.
HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

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, PSUR)**

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 za pośrednictwem europejskiego portalu internetowego dotyczącego leków.

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

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

Podmiot odpowiedzialny podejmuje 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**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dazublys 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trastuzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 150 mg trastuzumabu. Po przygotowaniu 1 mL koncentratu zawiera 21 mg trastuzumabu. Należy rozpuścić w 7,2 mL jałowej wody do wstrzykiwań

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Jednowodny chlorowodorek L-histydyny, L-histydynę, polisorbat 20 (E 432), dwuwodnian α,α -trehalozy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) 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.
Nie zamrażać roztworu po przygotowaniu.
Pojemnik należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Niewykorzystaną część roztworu należy zutylizować.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9,
Czechy.

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1949/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Nie wstrząsać po przygotowaniu roztworu.
Wyłącznie do użytku jednorazowego.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Uzasadnienie nieuwzględnienia brajla zaakceptowane.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod kreskowy 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(I) PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Dazublys 150 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 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 dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym jakiegokolwiek możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Dazublys zawiera aktywną substancję trastuzumab, będącą przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne wiążą się ze specyficznymi białkami lub antygenami. Trastuzumab został tak opracowany, by 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 rozrost. Trastuzumab wiąże się z HER2, przez co hamuje wzrost takich komórek i powoduje ich śmierć.

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

- u pacjenta z wczesnym stadium raka piersi 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. Trastuzumab 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 Dazublys

Nie stosować leku Dazublys, jeżeli

- pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na trastuzumab, białka pochodzenia mysiego lub

- którykolwiek z pozostałych składników leku Dazublys (wymienione w punkcie 6).
- u pacjenta występują 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 Dazublys 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 ciężkich 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 Dazublys. 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 Dazublys.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Dazublys należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta stwierdzono wcześniej niewydolność serca, chorobę wieńcową, wadę zastawkową serca (szmery serca) lub nadciśnienie tętnicze, lub jeśli pacjent stosował w przeszłości bądź stosuje obecnie leki przeciw nadciśnieniu tętniczemu;
- pacjent otrzymywał kiedyś lub otrzymuje obecnie leki o nazwie doksorubicyna lub epirubicyna (leki stosowane w terapii nowotworowej). Leki te (lub inne antracykliny) mogą uszkadzać mięsień sercowy i zwiększać ryzyko wystąpienia chorób serca pod wpływem terapii lekiem Dazublys;
- u pacjenta występuje duszność, zwłaszcza gdy jednocześnie stosuje się taksany. Dazublys 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 Dazublys;
- pacjent był kiedykolwiek poddawany innej terapii przeciwnowotworowej.

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

Dzieci i młodzież

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

Lek Dazublys a inne leki

Należy powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Może upłynąć do 7 miesięcy, zanim lek zostanie całkowicie wydalony z organizmu. Dlatego należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o przyjmowaniu leku Dazublys do 7 miesięcy od zakończenia jego przyjmowania 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, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.
- Należy stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia lekiem Dazublys oraz przez

- przynajmniej 7 miesięcy po zakończeniu leczenia.
- Lekarz udzieli pacjentce porady na temat ryzyka i korzyści wynikających z leczenia lekiem Dazublys podczas ciąży. W rzadkich przypadkach u kobiet ciężarnych otrzymujących Trastuzumab zaobserwowano zmniejszenie ilości płynu (owodniowego), który otacza rozwijające się w macicy dziecko. Ten stan może być szkodliwy dla dziecka w macicy i może być związany z nieprawidłowym rozwojem jego płuc, prowadzącym do zgonu.

Karmienie piersią

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

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Sód

Dazublys zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że jest praktycznie wolny od sodu.

Polisorbat 20

Ten lek zawiera 0,6 mg polisorbatu 20 w każdej 150 mg/fiolka (21 mg/mL) co odpowiada 0,6 mg/60 kg/7,4 mL. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Dazublys

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

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

Produkt leczniczy Dazublys 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.

W celu zapobiegnięcia pomyłkom medycznym ważne jest sprawdzenie etykiet na fiolkach, aby upewnić się, że lekiem przygotowywanym i podawanym jest Dazublys (trastuzumab), a nie inny lek zawierający trastuzumab (np. trastuzumab emtanzyna lub trastuzumab derukstekan).

We wczesnym stadium raka piersi, raka piersi z przerzutami lub raka żołądka z przerzutami lek Dazublys jest podawany co 3 tygodnie. W przypadku raka piersi z przerzutami produkt Dazublys

może być podawany raz w tygodniu.

Przerwanie podawania leku Dazublys

Nie należy przerywać stosowania leku bez konsultacji z lekarzem. Wszystkie dawki leku należy przyjmować w określonym czasie co 1 tydzień lub co 3 tygodnie (w zależności od stosowanego schematu leczenia). Takie postępowanie pomaga w osiągnięciu największej skuteczności terapii.

Zanim lek 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, Trastuzumab może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z nich mogą być poważne i prowadzić do zatrzymania pacjenta w szpitalu.

W trakcie wlewu produktu Dazublys mogą wystąpić dreszcze, gorączka i inne objawy grypopodobne. Te objawy są bardzo częste (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób). Inne działania niepożądane związane z wlewem to: nudności, wymioty, ból, zwiększenie napięcia mięśni i drżenie, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia oddechowe, wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze krwi, zaburzenia rytmu serca (kołatanie serca, trzepotanie serca lub nieregularne uderzenia serca), obrzęk twarzy i warg, wysypka oraz osłabienie. Niektóre z tych objawów mogą być ciężkie, a 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 6 godzin od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez 2 godziny od rozpoczęcia kolejnych wlewów. W razie wystąpienia jakiegokolwiek reakcji, personel zmniejszy tempo podawania wlewu lub przerwie wlew, jak również może zastosować odpowiednie leczenie w celu zwalczania działań ubocznych. 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.

Poważne działania niepożądane

Inne ciężkie działania niepożądane mogą wystąpić w każdej chwili podczas leczenia produktem Dazublys, nie tylko w związku z podawaniem wlewu.

W przypadku zauważenia któregośkolwiek z następujących działań niepożądanych należy natychmiast powiadomić o tym lekarza lub pielęgniarkę:

- 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 lub po leczeniu. 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 Dazublys należy skontaktować się z lekarzem i poinformować go o wcześniejszym leczeniu lekiem Dazublys.

Bardzo częste działania niepożądane trastuzumabu: mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób:

- zakażenia
- biegunka
- zaparcia
- zgaga (niestrawność)
- uczucie zmęczenia
- wysypki skórne
- ból w klatce piersiowej
- bóle brzucha
- bóle stawów
- mała liczba czerwonych krwinek lub białych krwinek (które uczestniczą w walce z infekcjami), czasem w połączeniu z gorączką
- bóle mięśni
- zapalenie spojówek
- łzawienie oczu
- krwawienia z nosa
- katar
- łysienie
- drżenie mięśni
- uderzenia gorąca
- zawroty głowy
- choroby paznokci
- utrata masy ciała
- utrata apetytu
- trudności w zasypianiu (bezsenność)
- zmiana odczuwania smaku
- mała liczba płytek krwi
- siniaki
- drętwienie lub mrowienie palców dłoni i stóp, które czasami może obejmować pozostałe części kończyny
- 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 trastuzumabu: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób:

- reakcje alergiczne
- infekcje gardła
- zakażenia pęcherza i skóry
- zapalenie piersi

- zapalenie wątroby
- zaburzenia czynności nerek
- zwiększone napięcie mięśni (hipertonie)
- ból kończyn górnych i/lub kończyn dolnych
- swędząca wysypka
- nadmierna senność
- hemoroidy
- świąd
- suchość jamy ustnej i skóry
- suchość oczu
- poty
- osłabienie i zmęczenie
- niepokój
- depresja
- astma
- zakażenie płuc
- zaburzenia czynności płuc
- ból pleców
- ból szyi
- bóle kostne
- trądzik
- skurcze mięśni nóg

Niezbyt częste działania niepożądane trastuzumabu: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób:

- głuchota
- grudkowa wysypka
- świszczący oddech
- zapalenie lub bliznowacenie płuc

Rzadkie działania niepożądane trastuzumabu: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób:

- żółtaczka
- reakcje anafilaktyczne

Inne działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania trastuzumabu podano poniżej: na podstawie dostępnych danych nie można oszacować częstości ich występowania:

- zaburzenia krzepnięcia krwi
- wysokie stężenie potasu
- obrzęk lub krwawienie w obrębie tylnej części oka
- wstrząs
- zaburzenia rytmu serca
- zaburzenia czynności oddechowych
- niewydolność oddechowa
- ostre nagromadzenie płynu w płucach
- ostre zwężenie dróg oddechowych
- obniżenie poziomu tlenu w krwi poniżej wartości prawidłowych
- trudności w oddychaniu w pozycji leżącej
- uszkodzenie wątroby
- obrzęk twarzy, warg i gardła
- niewydolność nerek
- zmniejszenie ilości płynu otaczającego dziecko w macicy poniżej wartości prawidłowych
- 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 – rakiem. W przypadku, gdy pacjent otrzymuje lek Dazublys w skojarzeniu z chemioterapią, niektóre działania niepożądane mogą być wywołane chemioterapią.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiadomić o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę. 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 Dazublys

Dazublys 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 i etykiecie na fiolce po (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nieotwarta fiolka powinna być przechowywana w lodówce (2 °C - 8 °C).
- Nie zamrażać przygotowanego roztworu.
- Roztwory do infuzji powinny zostać zużyte bezpośrednio po przygotowaniu. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik i zwykle taki czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 48 godziny w temperaturze od 2 °C do 8 °C.
- Nie stosować leku Dazublys w przypadku zauważenia widocznych cząstek stałych lub zmiany zabarwienia przed podaniem.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Dazublys

- Substancją czynną leku Dazublys jest trastuzumab. Każda fiolka zawiera: 150 mg trastuzumabu, który należy rozpuścić w 7,2 mL jałowej wody do wstrzykiwań. Przygotowany roztwór zawiera około 21 mg/mL trastuzumabu.
- Ponadto lek zawiera jednowodny chlorowodorek L-histydyny, L-histydynę, dwuwodnian α,α -trehalozy, polisorbata 20 (E 432).
- Ten lek zawiera 0,6 mg polisorbata 20 w każdej 150 mg/fiolka (21 mg/mL) co odpowiada 0,6 mg/60 kg/7,4 mL. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Jak wygląda lek Trastuzumab i co zawiera opakowanie

Trastuzumab to proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji dożyłnej, dostarczany w szklanej fiolce zawierającej 150 mg trastuzumabu, która jest zamknięta gumowym korkiem. Proszek ma postać liofilizowanych płatków barwy białej do bladożółtej. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę z proszkiem.

Podmiot odpowiedzialny

CuraTeQ Biologics s.r.o
 Trtinova 260/1, Cakovice,
 19600, Prague 9,
 Czechy.

Wytwórca

APL Swift Services Malta Ltd.
 HF26, Hal Far Industrial Estate,
 Qasam Industrijali Hal Far,
 Birzebbugia, BBG 3000
 Malta

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

België/Belgique/Belgien Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540	Lietuva UAB Orion Pharma Tel: +370 5 276 9499
България Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Luxembourg/Luxemburg Aurobindo NV/SA Tel/Tél: +32 24753540
Česká republika Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Magyarország Orion Pharma Kft. Tel.: +36 1 239 9095
Danmark Orion Pharma A/S Tlf.: +45 8614 0000	Malta Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Deutschland PUREN Pharma GmbH Co. KG Tel: + 49 895589090	Nederland Aurobindo Pharma B.V. Tel: +31 35 542 99 33
Eesti Orion Pharma Eesti OÜ Tel: +372 66 44 550	Norge Orion Pharma AS Tlf: +47 4000 42 10
Ελλάδα Curateq Biologics s.r.o. Τηλ: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Österreich Orion Pharma GmbH Tel: +49 40 899 6890
España Aurovitas Spain, S.A.U Tel: +34 91 630 86 45	Polska Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 311 20 00
France ARROW GENERIQUES Tél: + 33 4 72 72 60 72	Portugal Generis Farmaceutica S. A Tel: +351 21 4967120
Hrvatska Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	România Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Ireland Curateq Biologics s.r.o.	Slovenija Orion Pharma d.o.o.

Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Tel: +386 (0) 1 600 8015
Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000	Slovenská republika Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Italia Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. Tel: +39 02 9639 2601	Suomi/Finland Orion Corporation Puh/Tel: +358 10 4261
Κύπρος Curateq Biologics s.r.o. Τηλ.: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Sverige Orion Pharma AB Tel: + 46 8 623 6440
Latvija Orion Corporation Orion Pharma pārstāvniecība Tel: +371 20028332	

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników opieki zdrowotnej

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

W celu uniknięcia błędów w podawaniu produktu leczniczego ważne jest, aby sprawdzić etykietę fiołki i upewnić się, że sporządzanym produktem leczniczym jest Dazublys, a nie inny produkt leczniczy zawierający trastuzumab (np. trastuzumab emtanzyna lub trastuzumab derukstekan).

Lek należy przechowywać 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 produktu Dazublys w jałowej wodzie do wstrzykiwań (niedołączonej do opakowania) fiołka z roztworem zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 48 godzin w temperaturze od 2 °C – 8 °C. Przygotowanego roztworu nie wolno zamrażać.

Po aseptycznym rozcieńczeniu w worki z polichlorku winylu, polietylenu lub polipropylenu zawierających roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań wykazano chemiczną i fizyczną stabilność Dazublys przez okres do 48 godzin w temperaturze 5 °C ± 3 °C i 30 °C ± 2 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór po przygotowaniu, jak również roztwór trastuzumabu do infuzji powinien zostać zużyty natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik i zwykle taki czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 °C do 8 °C, o ile przygotowanie roztworu i rozcieńczanie przeprowadzono w kontrolowanych i poddanych walidacji 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.

Każdą fiolkę produktu Dazublys rozpuszcza się w 7,2 ml wody do iniekcji (nie załączonej w opakowaniu). Nie należy stosować innych rozpuszczalników. Roztwór produktu trastuzumabu w objętości 7,4 ml zawiera 21 mg/ml trastuzumabu do jednorazowego użycia. Nadmiar objętości wynoszący 4% zapewnia uzyskanie dawki 150 mg trastuzumabu z każdej fiołki.

Zaleca się ostrożność podczas rozpuszczania produktu Dazublys. Nadmierne spienienie podczas rozpuszczania lub wstrząsanie rozcieńczonego roztworu może spowodować trudności w pobraniu odpowiedniej ilości leku trastuzumabu z fiołki.

Instrukcja aseptycznego przygotowywania roztworu:

- 1) Z użyciem jałowej igły powoli wprowadzić 7,2 ml wody do iniekcji do fiołki zawierającej liofilizat produktu trastuzumabem, kierując strumień bezpośrednio na liofilizowany krążek.
- 2) W celu rozpuszczenia delikatnie poruszać fiołką. **NIE WSTRZĄSAĆ!**

Czasami może wystąpić lekkie spienienie roztworu podczas rozpuszczania. Fiołkę należy odstawić na około 5 minut. Rozpuszczony Dazublys jest roztworem o kolorze bezbarwnym do bladożółtego i nie powinien zawierać widocznych cząstek stałych.

Ustalenie właściwej objętości roztworu:

- odpowiednio dla dawki nasycającej 4 mg trastuzumabu/kg masy ciała oraz dla dawki podtrzymującej 2 mg trastuzumabu/kg masy ciała podawanej raz w tygodniu, jest następujące:

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

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

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

Właściwą ilość roztworu należy pobrać z fiołki sterylną igłą i strzykawką oraz dodać do worka do worki z polichloroku winylu, polietylenu lub polipropylenu 250 mL roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9%. Nie należy stosować roztworów zawierających glukozę. Nie należy stosować roztworów zawierających glukozę. W celu wymieszania roztworu delikatnie odwracać worek, tak aby uniknąć spienienia. Roztwory do stosowania pozajelitowego należy obejrzeć przed podaniem w celu oceny zabarwienia i klarowności. Roztwór rozcieńczony w warunkach aseptycznych można przechowywać przez 48 godzin w temperaturze 5 °C ± 3 °C i 30 °C ± 2 °C.