

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Herceptin, 150 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Przygotowany roztwór produktu Herceptin zawiera 21 mg/ml trastuzumabu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka 150 mg zawiera 0,6 mg polisorbatu 20.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Liofilizowany proszek o barwie od białej do bladożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

Rak piersi z przerzutami

Herceptin 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, nieleczonych wcześniej trastuzumabem.

Wczesne stadium raka piersi

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

- po operacji, chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana) (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 Herceptin w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza > 2 cm średnicy (patrz punkty 4.4 i 5.1).

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

Rak żołądka z przerzutami

Herceptin w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cispłatiną 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 rozsianej.

Herceptin 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 i 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: punkt 4.4 oraz punkt 5.1). Leczenie produktem Herceptin powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej (patrz punkt 4.4) i powinno być podawane wyłącznie przez personel medyczny.

Przed podaniem produktu leczniczego należy sprawdzić etykiety produktu w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest właściwa postać leku (do podawania dożylnego lub postać o stałej dawce do podawania podskórnego), zgodna z zaleceniami. Postać dożylna produktu Herceptin nie jest przeznaczona do podawania podskórnego i należy podawać ją wyłącznie we wlewie dożylnym.

Zamiana leczenia z produktu Herceptin do podawania dożylnego na produkt Herceptin do podawania podskórnego i odwrotnie, w co 3-tygodniowym schemacie dawkowania (q3w), była oceniana w badaniu MO22982 (patrz punkt 4.8).

W celu zapobiegnięcia pomyłkom medycznym ważne jest sprawdzenie etykiet na fiolkach aby upewnić się, że lekiem przygotowywanym i podawanym jest Herceptin (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 Herceptin wynosi 4 mg/kg masy ciała. Zalecana cotygodniowa dawka podtrzymująca produktu Herceptin wynosi 2 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie tygodnia od podania dawki nasycającej.

Stosowanie w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem

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

Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy

W kluczowym badaniu (BO16216) produkt Herceptin i anastrozol były podawane od pierwszego dnia. Nie stosowano ograniczeń odstępów czasowych podawania produktu Herceptin 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 Herceptin wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca produktu Herceptin 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 cyklofosfamid.

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 Herceptin do progresji choroby. Pacjenci z wczesnym rakiem piersi powinni być leczeni

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

Zmniejszenie dawki

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

Jeżeli wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) 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 (CHF ang. *congestive heart failure*), zdecydowanie zaleca się przerwanie stosowania produktu Herceptin, 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 podać jak najszybciej 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 cotygodniowym lub trzytygodniowym schematem podawania.

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

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, że wiek lub niewydolność nerek wpływają na dystrybucję trastuzumabu.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Dawka nasycająca produktu Herceptin powinna być podawana w 90-minutowym wlewie dożylnym. Nie podawać we wstrzyknięciu lub bolusie. Wlew dożylny produktu Herceptin powinien być prowadzony przez wykwalifikowany personel przygotowany do leczenia anafilaksji i mający zapewniony dostęp do zestawu ratującego życie. Pacjenci powinni być obserwowani 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 punkt 4.4 i punkt 4.8). Przerwanie lub spowolnienie wlewu może pomóc w kontrolowaniu tych objawów. Wlew może być wznowiony po zmniejszeniu nasilenia objawów.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na trastuzumab, białka mysie 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 powinna być czytelnie udokumentowana.

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

Obecnie nie są dostępne dane z badań klinicznych, które dotyczą pacjentów poddawanych powtórnej terapii, po wcześniejszej terapii adjuwantowej produktem Herceptin.

Zaburzenia czynności serca

Zalecenia ogólne

Pacjenci poddani terapii produktem leczniczym Herceptin 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 Herceptin w monoterapii, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem, zwłaszcza po chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicynę lub epirubicynę). Nasilenie tych zaburzeń było umiarkowane lub duże i mogły one prowadzić do zgonu pacjenta (patrz punkt 4.8). Dodatkowo należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowych, takich jak nadciśnienie tętnicze, udokumentowana choroba wieńcowa, niewydolność serca, LVEF < 55 %, zaawansowany wiek.

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

W oparciu o farmakokinetyczną analizę populacyjną wszystkich dostępnych danych (patrz punkt 5.2) trastuzumab może być obecny w krążeniu przez okres do 7 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem Herceptin. Pacjenci otrzymujący antracykliny po odstawieniu produktu Herceptin 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 Herceptin. 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 (np. co 6-8 tygodni). Jeżeli u pacjentów nasila się niewydolność lewej komory, bez objawów klinicznych, lekarz powinien rozważyć odstawienie produktu Herceptin, jeśli do tej pory nie zaobserwowano klinicznych korzyści z jego stosowania.

Bezpieczeństwa kontynuacji lub wznowienia terapii produktem Herceptin u chorych, u których doszło do zaburzeń czynności serca, nie oceniono w prospektywnych badaniach klinicznych. Jeżeli wartość LVEF zmniejszy się w stosunku do wartości wyjściowej ≥ 10 punktów procentowych ORAZ wyniesie poniżej 50%, należy wstrzymać leczenie i powtórzyć pomiar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli nie dojdzie do poprawy frakcji wyrzutowej lub nastąpi jej dalsze zmniejszenie, lub wystąpi objawowa niewydolność serca, zdecydowanie zaleca się przerwanie podawania produktu Herceptin, chyba, że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa i następnie poddani obserwacji.

Jeżeli podczas leczenia produktem Herceptin 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 stosowaniu standardowej terapii w 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 produktem Herceptin kontynuowało leczenie i nie obserwowano dodatkowych zdarzeń sercowych.

Rak piersi z przerzutami

Produkt Herceptin 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 Herceptin, jest ono jednak mniejsze niż u pacjentów podczas jednoczesnego podawania produktu Herceptin i antracyklin.

Wczesne stadium raka piersi

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

Pacjenci z przebyłym zawałem mięśnia sercowego, dławicą piersiową wymagającą stosowania leków, przebyłą 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 produktu leczniczego Herceptin, stosowanego w ramach leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego niezaawansowanego raka piersi. Z tego powodu u tych chorych nie zaleca się terapii produktem Herceptin.

Leczenie adjuwantowe

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

U pacjentów z wczesnym rakiem piersi obserwowano wzrost częstości objawowych i bezobjawowych zdarzeń sercowych w populacji, w której Herceptin był podawany po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny, w porównaniu do populacji otrzymującej schemat niezawierający antracyklin, złożony z docetakselu i karboplatyny i wzrost ten był silniej zaznaczony w przypadkach, gdy Herceptin był podawany jednocześnie z taksanami, niż wówczas gdy lek był stosowany sekwencyjnie po taksanach. Niezależnie od zastosowanego schematu, większość objawowych zdarzeń sercowych występowało w ciągu pierwszych 18 miesięcy. W jednym z 3 rejestracyjnych badań, w którym była dostępna mediana obserwacji 5,5 roku (BCIRG006) zaobserwowano ciągły wzrost skumulowanej częstości objawowych zdarzeń sercowych lub zmian LVEF u pacjentów, którzy otrzymywali Herceptin 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 Herceptin).

Na podstawie analizy 4 dużych badań klinicznych dotyczących terapii uzupełniającej chorych o raka piersi określono następujące czynniki ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych: starszy wiek (> 50 lat), mała LVEF ($< 55\%$) wyjściowo, przed rozpoczęciem lub w trakcie terapii paklitaksemem, zmniejszenie LVEF o 10 – 15 punktów procentowych oraz stosowanie leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu obecnie lub w przeszłości. U pacjentów poddanych terapii produktem Herceptin ryzyko wystąpienia zaburzeń kardiologicznych po zakończeniu chemioterapii było większe w przypadku stosowania większej dawki całkowitej antracykliny przed rozpoczęciem terapii produktem Herceptin 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 Herceptin powinien być stosowany jednocześnie z antracyklinami wyłącznie u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią i tylko z użyciem małej dawki antracyklin np. maksymalna dawka kumulacyjna: dokсорubicyny 180 mg/m^2 lub epirubicyny 360 mg/m^2 .

Jeżeli pacjentów poddano jednoczasowo pełnemu leczeniu składającemu się z produktu Herceptin 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 indywidualnych czynników.

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

W kluczowym badaniu MO16432 produkt Herceptin podawano równocześnie z chemioterapią neoadjuwantową, zawierającą 3 cykle dokсорubicyny (skumulowana dawka 180 mg/m^2)

Częstość występowania objawowego zaburzenia czynności serca wyniosła 1,7 % w ramieniu, w którym stosowano produkt Herceptin.

Kluczowe badanie BO22227 zostało zaprojektowane w celu wykazania równoważności (*non-inferiority*) leczenia produktem Herceptin w formie podskórnej wobec leczenia produktem Herceptin w formie dożylniej na podstawie dwóch równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych, PK i skuteczności leczenia (odpowiednio C_{trough} trastuzumabu przed podaniem dawki w cyklu 8 i współczynnik pCR podczas zabiegu radykalnego) (Patrz punkt 5.1. Charakterystyka Produktu leczniczego Herceptin w formie podskórnej). W kluczowym badaniu BO22227, Herceptin podawano jednocześnie z chemioterapią neoadjuwantową zawierającą 4 cykle epirubicyny (skumulowana dawka 300 mg/m²); przy medianie okresu obserwacji przekraczającej 70 miesięcy częstość występowania niewydolności serca/zastoinowej niewydolności serca wyniosła 0,3% w ramieniu z Herceptin w formie dożylniej.

Doświadczenia kliniczne u chorych po 65 roku życia są ograniczone.

Reakcje związane z wlewem (IRRs) i nadwrażliwość

Raportowano ciężkie IRRs, związane z wlewem produktu Herceptin 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 tych 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 być obserwowany, aż do ustąpienia wszystkich stwierdzonych objawów (patrz punkt 4.2). W leczeniu tych objawów można stosować leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe, takie jak petydyna lub paracetamol, albo leki antyhistaminowe, takie jak difenhydramina. U większości pacjentów doszło do ustąpienia objawów i następnie otrzymali oni kolejne wlewy produktu Herceptin. W leczeniu poważnych reakcji niepożądanych z powodzeniem 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 Herceptin (patrz punkt 4.3).

Opisywano również początkową poprawę z następowym pogorszeniem i reakcjami opóźnionymi z gwałtownym przebiegiem klinicznym. 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 czasie większym niż 6 godzin od rozpoczęcia wlewu produktu Herceptin. Pacjenci powinni być ostrzeżeni o możliwości wystąpienia takiego opóźnienia oraz powinni być poinstruowani o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli tylko objawy te wystąpią.

Objawy ze strony układu oddechowego

Po wprowadzeniu produktu Herceptin 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 aktualnie 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 Herceptin (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc, szczególnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie taksany.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy Herceptin zawiera 0,6 mg polisorbátu 20 w kaŹdej fiołce 150 mg, co odpowiada stęŹeniu 0,083 mg/ml (po rozpuszczeniu w 7,2 ml jałowej wody do wstrzykiwań). Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzano formalnych badań nad interakcjami leków. Nie obserwowano w badaniach klinicznych klinicznie istotnych interakcji pomiędzy produktem Herceptin 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 (MBC) HER2-dodatnim sugerowały, Źe ekspozycja na paklitaksel i doksorubicynę (i ich główny 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).

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

Dane z badania JP16003, jednoramiennego badania produktu Herceptin (4 mg/kg dawka nasycająca *iv.* i 2 mg/kg *iv.* raz w tygodniu) i docetakselu (60 mg/m² *iv.*) u japońskich kobiet z MBC HER2-dodatnim, sugerują, Źe jednoczesne stosowanie produktu Herceptin nie miało wpływu na farmakokinetykę pojedynczej dawki docetakselu. Badanie JP19959 było badaniem dodatkowym badania BO18255 (ToGA) prowadzonym u japońskich męŹczyzn i kobiet jako pacjentów z zaawansowanym rakiem Źołądka w celu oceny farmakokinetyki kapecytabiny i cisplatyny stosowanymi z produktem Herceptin lub bez produktu Herceptin. Wyniki tego małego dodatkowego badania sugerowały, Źe ekspozycja na bioaktywne metabolity (np. 5-FU) kapecytabiny nie była zmieniona przez jednoczesne stosowanie cisplatyny lub jednoczesne stosowanie cisplatyny z produktem Herceptin. Jednak sama kapecytabina wykazywała wyŹsze stęŹenie i dłuŹszy okres półtrwania w połączeniu z produktem Herceptin. Dane sugerują równieŹ, Źe farmakokinetyka cisplatyny nie była zmieniona pod wpływem jednoczesnego stosowania kapecytabiny lub jednoczesnego stosowania kapecytabiny z produktem Herceptin.

Dane farmakokinetyczne z badania H4613g/GO 01305 u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem HER2-dodatnim sugerują, Źe trastuzumab nie miał wpływu na farmakokinetykę karboplatyny.

Wpływ leków przeciwnowotworowych na farmakokinetykę trastuzumabu

Przez porównanie symulowanych stęŹeń trastuzumabu po stosowaniu produktu Herceptin w monoterapii (4 mg/kg dawka nasycająca /2 mg/kg raz w tygodniu *iv.*) i obserwowanych stęŹeniach w surowicy krwi u japońskich kobiet 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 produktem Herceptin z paklitakselem i z dwóch badań II fazy, w których produkt Herceptin był podawany w monoterapii (W016229 i MO 16982), u kobiet z MBC HER2-dodatnim wskazuje, Źe poszczególne i średnie stęŹenia minimalne trastuzumabu w surowicy są zróżnicowane w obrębie poszczególnych badań, jednak nie stwierdzono wyraźnego wpływu jednoczesnego podawania paklitakselu na farmakokinetykę trastuzumabu. Porównanie danych farmakokinetycznych trastuzumabu z badania

M77004, w którym kobiety z HER2-dodatnim MBC leczono równocześnie produktem Herceptin z paklitaksem i doksorubicyną do danych farmakokinetycznych trastuzumabu w badaniach, w których Herceptin był stosowany jako monoterapia (H0649g) lub w kombinacji z antracyklinami i cyklofosfamidem lub paklitaksem (badanie H0648g) sugerowało brak wpływu doksorubicyny i paklitakselu na farmakokinetykę trastuzumabu.

Dane farmakokinetyczne 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 Herceptin i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 5.2).

Ciąża

Badania postaci dożylniej produktu Herceptin dotyczące rozrodczości przeprowadzono na małpach Cynomolgus podając im dawkę 25 razy większą od cotygodniowej dawki podtrzymującej u ludzi wynoszącej 2 mg/kg mc., nie zaobserwowano zmniejszenia się płodności, ani niekorzystnego działania na płód. Obserwowano 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 produkt Herceptin może oddziaływać na zdolności rozrodcze. Na podstawie badań na zwierzętach nie zawsze można przewidzieć działanie u ludzi, dlatego też nie należy stosować produktu Herceptin podczas ciąży chyba, że potencjalna korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

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

Karmienie piersią

Badania postaci dożylniej produktu Herceptin, przeprowadzone u małp Cynomolgus w okresie od 120. do 150. dnia ciąży z zastosowaniem dawki 25 razy większej od cotygodniowej dawki podtrzymującej dla ludzi wynoszącej 2 mg/kg, wykazały, że trastuzumab jest wydzielany z mlekiem po porodzie. Narażenie na trastuzumab w macicy i obecność trastuzumabu w surowicy krwi u noworodków małp, nie była związana z jakimkolwiek niekorzystnym wpływem na ich wzrost i rozwój od urodzenia do 1 miesiąca życia. Nie wiadomo czy trastuzumab jest wydzielany z mlekiem ludzkim. Z uwagi na to, że ludzka IgG jest wydzielana z mlekiem, a potencjalna szkodliwość trastuzumabu dla noworodka nie jest znana, to nie należy karmić piersią podczas leczenia produktem Herceptin, jak też przez okres 7 miesięcy od podania ostatniej dawki.

Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Herceptin ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia produktem Herceptin mogą wystąpić zawroty głowy i nadmierna senność

(patrz punkt 4.8). Pacjentom, u których stwierdzono reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.4) należy odradzać prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn do momentu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wśród najbardziej ciężkich i (lub) częstych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu produktu Herceptin (postaci dożylniej i podskórnej) do chwili obecnej wymieniane są zaburzenia czynności serca, reakcje związane z wlewem, toksyczność hematologiczna (zwłaszcza neutropenia), zakażenia i reakcje związane z układem oddechowym.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

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

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

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania postaci dożylniej produktu Herceptin w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w kluczowych badaniach klinicznych (n = 8 386) oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie	Bardzo często
	Zapalenie nosogardzieli	Bardzo często
	Posocznica neutropeniczna	Często
	Zapalenie pęcherza	Często
	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
	Nadwrażliwość	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	⁺ 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	Bezsennosc	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
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
	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
	Wodnisty katar	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

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	+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
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Uszkodzenie komórek wątroby	Często
	Zapalenie wątroby	Często
	Tkliwość wątroby	Często
	Żółtaczką	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	Bardzo często
	Wysypka	Bardzo często
	¹ Opuchnięcie twarzy	Bardzo często
	Łysienie	Bardzo często
	Zaburzenia paznokci	Bardzo często
	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	Bardzo często
	Trądzik	Często
	Suchość skóry	Często
	Wybroczyny krwawe	Często
	Nadmierne pocenie się	Często
	Wysypka grudkowo-plamista	Często
	Świąd	Często
	Łamliwość paznokci	Często
	Zapalenie skóry	Często
	Pokrzywka	Niezbędnie często
	Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawowe	Bardzo często
	¹ Napięcie mięśniowe	Bardzo często
	Bóle mięśniowe	Bardzo często
	Zapalenie stawów	Często
	Bóle pleców	Często
	Bóle kostne	Często
	Skurcze mięśni	Często
	Ból karku	Często
	Ból kończyn	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia nerek	Często
	Błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek	Nieznana
	Glomerulonefropatia	Nieznana
	Niewydolność nerek	Nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Cięża, połóg i okres okołoporodowy	Małowodzie	Nieznana
	Hipoplazja nerek	Nieznana
	Hipoplazja płuc	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zapalenie piersi/zapalenie sutka	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oślabienie	Bardzo często
	Ból w klatce piersiowej	Bardzo często
	Dreszcze	Bardzo często
	Zmęczenie	Bardzo często
	Objawy grypopodobne	Bardzo często
	Reakcje związane z wlewem	Bardzo często
	Ból	Bardzo często
	Gorączka	Bardzo często
	Zapalenie błon śluzowych	Bardzo często
	Obrzęki obwodowe	Bardzo często
	Złe samopoczucie	Często
	Obrzęki	Często
	Słuczenia	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		

[†]Oznacza działania niepożądane, które zostały zgłoszone w związku ze zgonem.

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

* Obserwowane w terapii skojarzonej po antracyklinach 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 produktu Herceptin i może prowadzić do zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4). U chorych poddanych terapii produktem Herceptin 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 rejestracyjnych badaniach klinicznych z terapią adjuwantową produktem Herceptin 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 produktu Herceptin), i u pacjentów, którzy otrzymali Herceptin sekwencyjnie po chemioterapii z taksanem (0,3-0,4%). Częstość ta była największa u pacjentów, którzy otrzymywali Herceptin jednocześnie z taksanem (2,0%). Dane dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Herceptin i antracykliny w małej dawce w ramach leczenia neoadjuwantowego są ograniczone (patrz punkt 4.4).

Gdy Herceptin podawano po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej, po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 12 miesięcy, niewydolność serca klasy III-IV wg NYHA obserwowano u 0,6 % pacjentów z grupy leczonej 1 rok. W badaniu BO16348 po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 8 lat, częstość występowania ciężkiej zastoinowej niewydolności serca (NYHA klasa III i IV) w trakcie 1 roku leczenia produktem Herceptin 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 Herceptin. 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 produktem Herceptin.

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

Reakcje związane z wlewem, reakcje rzekomoalergiczne i nadwrażliwość

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

Ciężkie reakcje anafilaktyczne wymagające natychmiastowej dodatkowej interwencji mogą wystąpić zazwyczaj podczas pierwszego lub drugiego wlewu produktu Herceptin (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 produktu Herceptin i mogą wiązać się ze śmiercią pacjenta. Zawierają one wymieniane poniżej, ale nieograniczone tylko do tych wymienianych nacieki w płucach, ostry zespół zaburzeń oddechowych, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, wysięk w opłucnej, zaburzenia oddechowe, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechowa (patrz punkt. 4.4).

Szczegóły dotyczące minimalizacji ryzyka są spójne z europejskim planem zarządzania ryzykiem i są przedstawione w (sekcji 4.4) Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.

Immunogenność

W badaniu z leczeniem neoadjuwantowym-adjuwantowym EBC (BO22227), przy medianie obserwacji przekraczającej 70 miesięcy, 10,1% (30/296) pacjentów leczonych produktem Herceptin w formie dożylniej wytworzyło przeciwciała skierowane przeciwko trastuzumabowi. Neutralizujące

przeciwciała przeciw trastuzumabowi wykryto w próbkach po rozpoczęciu leczenia u 2 z 30 pacjentów z grupy leczonej produktem Herceptin 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) produktu Herceptin w formie dożylniej.

Brak jest dostępnych danych dotyczących immunogenności produktu Herceptin w raku żołądka.

Zamiana leczenia z produktu Herceptin do podawania dożylnego na produkt Herceptin do podawania podskórnego i odwrotnie.

Badanie MO22982 oceniało zmianę leczenia z produktu Herceptin do podawania dożylnego na produkt Herceptin do podawania podskórnego z pierwszorzędnym celem końcowym oceniającym preferencję pacjenta w dożylniej lub podskórnej drodze podania trastuzumabu. W badaniu tym 2 kohorty (jedna stosująca formę podskórną w fiolce druga stosująca formę podskórną w urządzeniu do iniekcji) były oceniane w dwóch ramionach badania z zaplanowaną zamianą leczenia (*cross-over*), po randomizacji 488 pacjentów do dwóch różnych 3-tygodniowych cykli leczenia (IV [cykle 1-4] → SC [cykle 5-8], lub SC [cykle 1-4] → IV [cykle 5-8]). Byli to zarówno pacjenci nieleczeni (20,3 %) jak i lečení wcześniej (79,7 %) produktem Herceptin IV. Dla sekwencji IV→SC (połączone kohorty dla SC w fiolce i SC w urządzeniu do iniekcji), częstość działań niepożądanych (wszystkie stopnie) przed zmianą leczenia (cykle 1-4) i po zmianie leczenia (cykle 5-8) wyniosła odpowiednio 53,8% versus 56,4%; dla sekwencji SC→IV (połączone kohorty SC w fiolce i SC w urządzeniu do iniekcji) częstość działań niepożądanych (wszystkie stopnie) przed zmianą leczenia i po zmianie leczenia wyniosła odpowiednio 65,4% versus 48,7%.

Częstość poważnych zdarzeń nieożądanych przed zamianą leczenia (cykle 1-4), zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była niska (<5 %) i porównywalna z częstością po zamianie leczenia (cykle 5-8). Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w stopniu 4 i stopniu 5.

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 Herceptin w pojedynczych dawkach większych niż 10 mg/kg mc; w badaniu klinicznym u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami oceniano 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, w 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 (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 Herceptin 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 metody immunohistochemicznej (IHC) – analizy utrwalonych produktów guza (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 Herceptin kwalifikują się pacjenci, u których występuje silna nadekspresja receptora HER2, oceniana w skali stosowanej metody immunohistochemicznej (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 obserwowane w < 10% komórek guza	Negatywny
1+	Błade/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	Wątpliwy
3+	Silne wybarwienie całkowite błony komórkowej wykrywane w > 10% komórek guza	Dodatni

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

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

W celu uzyskania szczegółowych instrukcji wykonywania analizy i interpretacji wyników badań metodami FISH lub CISH należy zapoznać się z informacjami zawartymi w opakowaniach odpowiednich 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, gdzie personel był przeszkolony. Pełna instrukcja dotycząca dokładności oceny i interpretacji wyników powinna być zaczerpnięta z informacji 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 stosowaną do wykrywania amplifikacji genu HER2 u chorych na raka żołądka.

Nadekspresja receptora HER2 powinna być wykrywana przy użyciu metod immunohistochemicznych (IHC) - utrwalonych bloczków guza; amplifikacja genu HER2 powinna być wykazywana metodami hybrydyzacji *in situ* używając SISH albo FISH w utrwalonych bloczkach 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	Materiał chirurgiczny – wzór barwienia	Materiał 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 jakiejkolwiek komórki guza	Negatywny
1+	Błade/ledwie zauważalne wybarwienie wykryte w ≥ 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 ≥ 10% komórek guza	Grupa komórek nowotworowych z lekkim do umiarkowanego całkowitym, podstawnobocznym lub bocznym wybarwieniem błony komórkowej niezależnie od odsetka wybarwionych komórek	Wątpliwy
3+	Silne całkowite, podstawnoboczne lub boczne wybarwienie błony komórkowej wykrywane w ≥ 10% komórek guza	Grupa komórek nowotworowych z silnym całkowitym, podstawnobocznym lub bocznym wybarwieniem błony komórkowej niezależnie od odsetka wybarwionych komórek	Dodatni

Generalnie, 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

Produkt Herceptin 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 rozlanej choroby nowotworowej jednym lub więcej niż jednym schematem chemioterapii (tylko Herceptin).

Produkt Herceptin stosowano również w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem w leczeniu pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii z powodu choroby rozlanej. Pacjenci, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię uzupełniającą zawierającą antracykliny, byli leczeni paklitakselem (175 mg/m² w ponad 3-godzinny wlew dożylny) w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem Herceptin. W kluczowym badaniu porównującym docetaksel w monoterapii (podawany w dawce 100 mg/m² w postaci 1-godzinnej wlewu) z terapią

skojarzoną z produktem Herceptin, 60% pacjentów otrzymywało uprzednio chemioterapię uzupełniającą zawierającą antracykliny. Pacjenci byli leczeni produktem Herceptin do czasu wystąpienia progresji choroby.

Skuteczność produktu Herceptin stosowanego w skojarzeniu z paklitaksem u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia uzupełniającego antracyklinami nie była badana. Jednakże terapia skojarzona Herceptin plus docetaksel 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 produktem Herceptin i w skojarzeniu z paklitaksem, była metoda barwienia immunohistochemicznego receptora HER2 z komórek guza piersi (produktów utrwalonych) z użyciem mysich przeciwciał monoklonalnych CB11 i 4D5. Tkanki guzów były utrwalane w formalinie lub w środku utrwalającym Bouin. Test wykorzystywany w badaniach klinicznych był wykonany w centralnym laboratorium z wykorzystaniem skali barwienia od 0 do 3+. Pacjenci klasyfikowani w zalecanej skali oceny barwienia na 2+ i 3+ byli włączani do badania, natomiast ci, którzy wykazali 0 lub 1+ nie byli kwalifikowani do badania. Powyżej 70% zakwalifikowanych pacjentów wykazywało nadekspresję 3+. Wyniki badania sugerują, iż większe korzyści z leczenia odnieśli pacjenci z większą nadekspresją HER2 (3+).

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

Tygodniowy schemat dawkowania w raku piersi z przerzutami

Wyniki badań dotyczące skuteczności leczenia produktem Herceptin w monoterapii lub w terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4 Wyniki badań dotyczące skuteczności leczenia produktem Herceptin stosowanym w monoterapii i terapii skojarzonej

Parametry	Monoterapia	Leczenie skojarzone			
	Herceptin ¹ N=172	Herceptin + paklitaksel ² N=68	paklitaksel ² N=77	Herceptin + 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 produktem Herceptin i anastrozolem

Produkt Herceptin 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 progesteronów (PgR)). Czas wolny od progresji (PFS) był dwukrotnie wydłużony w ramieniu badania obejmującego produkt Herceptin plus anastrozol w stosunku do anastrozolu w monoterapii. (4,8 miesiąca versus 2,4 miesiąca. Inne parametry opisujące poprawę terapii skojarzonej to; ogólna odpowiedź (OR; 16,5% versus 6,7%); poziom korzyści klinicznej (42,7% versus 27,9%); czas do progresji (4,8 miesiąca versus 2,4 miesiąca. Nie zanotowano różnic między ramionami badania w ocenie czasu do odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi. Mediana ogólnej odpowiedzi (OR) 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 produktem Herceptin po progresji choroby.

Trzytygodniowy schemat dawkowania w raku piersi z przerzutami

Wyniki badań oceniających skuteczność produktu Herceptin 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	
	Herceptin ¹ N=105	Herceptin ² N=72	Herceptin plus paclitaxel ³ N=32	Herceptin plus docetaxel 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 produktem Herceptin w skojarzeniu z paklitaksem w porównaniu do monoterapii paklitaksem (21,8% versus 45,7%; p=0,004). Większa liczba pacjentów leczonych produktem Herceptin w skojarzeniu z paklitaksem wykazywała progresję choroby do ośrodkowego układu nerwowego w porównaniu do leczonych tylko paklitaksem (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. Produkt Herceptin w leczeniu adjuwantowym badano w 4 dużych wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach:

- W badaniu BO16348 porównywano leczenie produktem Herceptin przez jeden rok i dwa lata co trzy tygodnie do grupy obserwacji pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium po zabiegu operacyjnym, zakończeniu chemioterapii i radioterapii (jeżeli były stosowane). Przeprowadzono również porównanie terapii produktem Herceptin trwającej dwa lata z terapią produktem Herceptin trwającą rok. Pacjenci przypisani do grupy leczenia produktem Herceptin 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 produktem Herceptin i paklitaksemem po chemioterapii AC. Dodatkowo przedmiotem badania NCCTG N9831 było także sekwencyjne dodawanie produktu Herceptin do chemioterapii AC→P, u pacjentów z HER2-dodatnim wczesnym stadium raka piersi po zabiegu operacyjnym.
- W badaniu BCIRG 006 porównywano połączenie leczenia produktem Herceptin z docetakselem po chemioterapii AC lub w skojarzeniu z docetakselem i karboplatiną 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 statusu hormonalnego).

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

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

Tabela 6 Wyniki badania BO16348

Parametry	Mediana czasu obserwacji 12 miesięcy*		Mediana czasu obserwacji 8 lat*	
	Obserwacja N=1693	Herceptin 1 rok N = 1693	Obserwacja N= 1697***	Herceptin 1 rok N = 1702***
Czas wolny od objawów choroby				
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
Wartość p względem obserwacji	< 0,0001		< 0,0001	
Współczynnik ryzyka względem obserwacji	0,54		0,76	
Czas wolny od nawrotu				
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
Wartość p względem obserwacji	< 0,0001		< 0,0001	
Współczynnik ryzyka względem obserwacji	0,51		0,73	
Czas wolny od przerzutów odległych				
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
Wartość p względem obserwacji	< 0,0001		< 0,0001	
Współczynnik ryzyka względem obserwacji	0,50		0,76	
Całkowity czas przeżycia (zgon)				
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
Wartość p 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 Herceptin)

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

Dane skuteczności z pośredniej analizy skuteczności przekroczyły określony w protokole zakres statystyczny dla porównania rocznej terapii produktem Herceptin z wyłączną obserwacją. Po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 12 miesięcy współczynnik ryzyka (HR) dla czasu wolnego od objawów choroby (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 produktu Herceptin.

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

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

W badaniach NSABP B-31 i NCCTG N9831 produkt Herceptin był podawany w skojarzeniu z paklitaksem, po chemioterapii AC.

Doksorubicynę i cyklofosfamid podawano w następujący sposób:

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

Paklitaksel w skojarzeniu z produktem Herceptin podawano w następujący sposób:

- paklitaksel dożylnie – 80 mg/m² w postaci wlewu ciągłego dożylnego co tydzień przez 12 tygodni
- lub
- paklitaksel dożylnie – 175 mg/m² w postaci wlewu ciągłego 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 2,0 lata u pacjentów w ramieniu AC→PH.

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

Parametr	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Współczynnik ryzyka względnego AC→P (95% CI) wartość p
Czas przeżycia bez objawów choroby	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p <0,0001
Liczba pacjentów ze zdarzeniem (%)			
Odległy nawrót	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p <0,0001
Liczba pacjentów ze zdarzeniem			
Zgon (zdarzenie w zakresie całkowitego czasu przeżycia)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014**
Liczba pacjentów ze zdarzeniem			

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

* Mediana długości obserwacji wyniosła 1,8 roku u pacjentów w ramieniu AC→P oraz 2,0 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 głównego punktu końcowego, czasu przeżycia bez choroby, dodanie produktu Herceptin do chemioterapii paklitakselem spowodowało 52% spadek ryzyka nawrotu choroby. Współczynnik ryzyka przekłada się na bezwzględną korzyść w odniesieniu do odsetka 3-letniego czasu przeżycia bez choroby w wysokości 11,8 punktów procentowych (87,2% versus 75,4%) na korzyść ramienia AC→PH (Herceptin).

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 Herceptin w ramieniu kontrolnym (cross-over), dołączenie Herceptin do chemioterapii z paklitakselem zapewniło 52% spadek ryzyka nawrotu choroby. Dołączenie Herceptin do chemioterapii z paklitakselem 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. Ostateczna analiza przeżycia całkowitego dla łącznej analizy badań NSABP B-31 i NCCTG N9831:

Parametr	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	Współczynnik znamienności statystycznej p wobec AC→P	Współczynnik Ryzyka (HR) wobec AC→P (95% CI)
Zgony (zdarzenia dla OS): Liczba pacjentów ze zdarzeniem (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

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

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

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

Docetaksel był podawany w następujący sposób:

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

lub

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

następnie podawano:

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

Herceptin był podawany 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 3,0 lata w ramionach AC→DH i DCarbH.

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

Parametr	AC→D (N=1073)	AC→DH (N=1074)	Współczynnik ryzyka względego AC→D (95% CI) wartość p
Czas przeżycia bez choroby			
Liczba pacjentów ze zdarzeniem	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p< 0,0001
Odległy nawrót			
Liczba pacjentów ze zdarzeniem	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p<0,0001
Ogólne przeżycie (zgon)			
Liczba pacjentów ze zdarzeniem	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=1073)	DCarbH (N=1074)	Współczynnik ryzyka względego AC→D (95% CI)
Czas przeżycia bez choroby			
Liczba pacjentów ze zdarzeniem	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Odległy nawrót			
Liczba pacjentów ze zdarzeniem	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p=0,0008
Zgon (zdarzenie w zakresie ogólnego czasu przeżycia)			
Liczba pacjentów ze zdarzeniem	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 głównego punktu końcowego, czasu przeżycia bez choroby, współczynnik ryzyka przekłada się na bezwzględną korzyść w odniesieniu do 3-letniego czasu przeżycia bez choroby w wysokości 5,8 punktów procentowych (86,7 % versus 80,9 %) na korzyść ramienia AC→DH (Herceptin) i 4,6 punktów procentowych (85,5 % versus 80,9 %) na korzyść ramienia DCarbH (Herceptin), w porównaniu do ramienia AC→D.

W badaniu BCIRG 006, 213/1075 pacjentów w ramieniu DCarbH (TCH), 221/1074 pacjentów w ramieniu AC→DH (AC→TH) oraz 217/1073 pacjentów w ramieniu AC→D (AC→T) charakteryzowało się stanem ogólnym wg Karnofsky'ego ≤90 (80 lub 90). W tej podgrupie pacjentów nie stwierdzono korzyści pod względem przeżycia wolnego od choroby (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 retrospektywna analiza eksploracyjna została przeprowadzona na danych z analizy łączonej (ang. JA - joint analysis) badań klinicznych NSABP B-31/NCCTG N9831 i BCIRG006 zdarzeń przeżycia bez progresji choroby (DFS) i objawowych incydentów sercowych, wyniki podsumowano w tabeli 11.

Tabela 11 Wyniki retrospektywnej analizy eksploracyjnej przeprowadzonej na danych z połączonej analizy badań klinicznych NSABP B-31/NCCTG N9831* i BCIRG006 obejmującej czas wolny od objawów choroby (DFS) i objawowe incydenty 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)
Pierwotna 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
Analiza retrospektywna eksploracyjna Współczynnik ryzyka w zakresie DFS i objawowych incydentów sercowych w długoterminowej obserwacji** (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 2,0 lata w ramieniu AC→PH

** Mediana czasu trwania długoterminowej obserwacji dla połączonej 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 produktu Herceptin podawanego w skojarzeniu z chemioterapią w terapii adjuwantowej z uzyskanymi w terapii neo-adjuwantowej/adjuwantowej.

W terapii neoadjuwantowej-adjuwantowej, wieloośrodkowe randomizowane badanie MO16432, zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności klinicznej jednoczesnego stosowania produktu Herceptin z chemioterapią neoadjuwantową z zastosowaniem antracyklin i taksanów i następnie uzupełniającego zastosowania Herceptin, do 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 produktem Herceptin, lub samej chemioterapii neoadjuwantowej.

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

- Dokсорubicyna 60 mg/m² i paklitaksel 150 mg/m² podawane co 3 tygodnie przez 3 cykle,

Następnie

- Paklitaksel 175 mg/m² podawany co 3 tygodnie przez 4 cykle,

następnie

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

Następnie, po zabiegu operacyjnym

- dodatkowe cykle adjuwantowe produktu Herceptin (do ukończenia 1 roku terapii)

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

Tabela 12 Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu MO16432

Parametr	Chemioterapia + Herceptin (n=115)	Sama chemioterapia (n=116)	
Przeżycie wolne od zdarzenia			Współczynnik ryzyka (95% CI)
Liczba pacjentów ze zdarzeniem	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Całkowita odpowiedź patologiczna* (95 % CI)	40 % (31,0, 49,6)	20,7 % (13,7, 29,2)	P=0,0014
Przeżycie całkowite			Współczynnik ryzyka (95 % CI)
Liczba pacjentów ze zdarzeniem	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

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

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

Rak żołądka z przerzutami

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

Chemioterapia była podawana w następujący sposób:

- kapecytabina – 1000 mg/m² doustnie dwa razy na dobę przez 14 dni co 3 tygodnie przez 6 cykli (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 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
Przeżycie wolne 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 odpowiedzi, Mediana w miesiącach	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropirymidyna/cisplatyna+Herceptin

FP: Fluoropirymidyna/cisplatyna

a Iloraz szans

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

Dodatkowa późniejsza analiza wykazała, że uzyskane korzyści są ograniczone 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 *versus* 16 miesięcy, HR 0,65 (95% CI 0,51-0,83) a mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła odpowiednio 5,5 miesiąca *vs.* 7,6 miesiąca, HR 0,64 (95 % CI 0,51-0,79) dla FP *versus* FP+H. Dla przeżycia całkowitego [HR] wynosił 0,75 (95% CI 0,51-1,11) w grupie IHC 2+/FISH+ i HR 0,58 (95% CI 0,41-0,81) w grupie IHC 3+/ FISH+.

Eksploracyjna analiza podgrup wykonana w badaniu ToGA (BO18255) wykazała brak widocznych korzyści na przeżycie całkowite z dodania produktu Herceptin u pacjentów z ECOG PS2 w momencie wejścia do badania [HR 0,96 (95 % CI 0,51-1,79)], o niemierzalnej [HR 1,78 (95 % CI 0,87-3,66)] i lokalnie zaawansowanej chorobie [HR 1,20 (95 % CI 0,29-4,97)].

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek złożenia wyników badań z produktem Herceptin we wszystkich podgrupach populacji pacjentów pediatrycznych w raku piersi i raku żołądka patrz punkt 4.2 informacje dotyczące stosowania u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka trastuzumabu była oceniana w modelu populacyjnej analizy farmakokinetycznej przy wykorzystaniu danych zbiorczych pochodzących z 1582 badanych, wśród których byli pacjenci z HER2- dodatnim MBC, EBC, AGC lub innymi typami nowotworów oraz zdrowi ochotnicy w 18 badaniach fazy I, II i III otrzymujący produkt Herceptin 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 Tabela 16). Pacjenci z MBC i EBC mieli podobne parametry PK (np. klirens (CL), objętość kompartmentu centralnego (V_c)) i populacyjnie oczekiwaną 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 Michaelis-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 populacyjnym, oprócz rodzaju guza pierwotnego, masa ciała, poziom w surowicy aminotransferazy asparaginianowej i albumin 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.

Populacyjne przewidywane 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 Populacyjne przewidywane farmakokinetyczne wartości ekspozycji w cyklu 1 (mediana od 5-ego - 95-ego percentyla) dla schematu dawkowania Herceptin IV u pacjentów z MBC, EBC i AGC

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

Tabela 15 Populacyjne przewidywane farmakokinetyczne wartości ekspozycji w stanie równowagi (od 5-ego - 95-ego percentyla) dla schematu dawkowania Herceptin IV u pacjentów z MBC, EBC i AGC

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

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

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

*** time to 90% stnu równowagi

Tabela 16 Populacyjne przewidywane farmakokinetyczne wartości parametru w stanie równowagi dla schematu dawkowania Herceptin IV 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)
8mg/kg + 6mg/kg co trzy tygodnie	MBC	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	EBC	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	AGC	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4mg/kg + 2mg/kg co tydzień	MBC	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	EBC	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Eliminacja trastuzumabu

Okres eliminacji trastuzumabu był oceniany w czasie 1- lub 3-tygodniowych wlewow dożylnych przy użyciu farmakokinetycznego modelu populacyjnego. Wyniki tych symulacji wskazują, że co najmniej 95% pacjentów osiąga stężenia poniżej $<1 \mu\text{g/ml}$ (około 3% przewidywanej populacji osiągnie $C_{min,ss}$ a 97% wyeliminuje lek) w ciągu 7 miesięcy.

Krążąca odszczepiona domena zewnątrzkomórkowa HER2-ECD

Analizy badawcze zmiennych towarzyszących z informacji tylko w podgrupie pacjentów sugerują, że pacjenci z większym poziomem odszczepionej domeny zewnątrzkomórkowej HER2-ECD mieli szybszy nieliniowy klirens (niższy K_m) ($P < 0,001$). Zaobserwowano korelację pomiędzy złuszczonym antygenem a poziomem SGOT/AST; częściowo wpływu odszczepionej domeny na klirens może być wyjaśniony przez poziomy SGOT/AST.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach w ciągu 6 miesięcy podawania nie obserwowano ostrej, czy związanej z wielokrotną dawką toksyczności ani też toksycznego wpływu na reprodukcję w teratologii, na płodność kobiet, czy też późnej toksyczności ciąży/w badaniach transportu łożyskowego. Produkt Herceptin nie jest genotoksyczny. Badanie trehalozy, głównej substancji pomocniczej, nie ujawniło żadnej toksyczności.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Jednowodny chlorowodorek histydyny
Histydyna
 α, α -trehalozy dwuwodnian
Polisorbat 20 (E432)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

4 lata

Aseptyczne rozpuszczenie i rozcieńczenie produktu:

Wykazano, że po dokonaniu aseptycznego rozpuszczenia w jałowej wodzie do iniekcji roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 48 godzin w temperaturze od 2°C - 8°C.

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać rozpuszczonego roztworu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po otwarciu, patrz punkt 6.3 i 6.6.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka Produktu Herceptin:

Jedna fiolka 15 ml, wykonana ze szkła typu I, przezroczysta, z butylowym gumowym korkiem powlekany warstwą fluoro-żywicy zawiera 150 mg trastuzumabu.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

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

Produkt Herceptin 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 Herceptin rozpuszcza się w 7,2 ml jałowej wody do iniekcji (nie załączonej w opakowaniu). Należy unikać stosowania innych rozpuszczalników.

Roztwór produktu Herceptin 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 fiolki.

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

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 Herceptin, 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 Herceptin jest roztworem o kolorze bezbarwnym do bladożółtego i nie powinien zawierać widocznych cząsteczek.

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 być pobrana z fiolki z użyciem jałowej igły oraz strzykawki i dodana do 250 ml 0,9 % roztworu chlorku sodu. Nie należy stosować roztworów zawierających glukozę (patrz punkt 6.2). W celu wymieszania roztworu opakowanie powinno być delikatnie odwracane, tak aby uniknąć spienienia.

Przed 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 usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Nie obserwowano niezgodności między produktem Herceptin, a chlorkiem poliwinylu, polietylenem czy polipropylenem używanych w pojemnikach do wlewów.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/145/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 lipca 2010

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Herceptin, 600 mg, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 600 mg/5 ml trastuzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1 produkowanego w zawiesinie kultur komórkowych ssaków (jajnika chomika chińskiego) i oczyszczanego metodą chromatografii powinowactwa i chromatografii jonowymiennej włączając specyficzną inaktywację wirusów i procedury usuwania.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 2,0 mg polisorbatu 20.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty lub opalizujący roztwór, bezbarwny lub żółtawy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

Rak piersi z przerzutami (MBC – Metastatic Breast Cancer)

Produkt Herceptin jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami:

- w monoterapii w leczeniu tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Uprzednio 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 w leczeniu tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracykliny są niewskazane.
- w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami.
- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem.

Wczesne stadium raka piersi (EBC – Early Breast Cancer)

Produkt Herceptin jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium:

- po operacji, chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana) (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 chemioterapią neoadjuwantową i następnie w terapii adjuwantowej opartej o lek Herceptin w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza o średnicy > 2 cm (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Produkt Herceptin powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z przerzutowym lub wczesnym rakiem piersi, u których za pomocą odpowiednio zwalidowanych testów w komórkach guza stwierdzono albo nadekspresję receptora HER2 albo amplifikację genu HER2 (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). Stosowanie leku Herceptin powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej (patrz punkt 4.4).

Ważne jest, aby każdorazowo sprawdzać etykiety produktu w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest właściwa postać leku (do podawania dożylnego lub postać o stałej dawce do podawania podskórnego), zgodna z zaleceniami. Produkt Herceptin o stałej dawce do podawania podskórnego nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być stosowany wyłącznie w formie wstrzyknięcia podskórnego.

Zamiana leczenia z produktu Herceptin do podawania dożylnego na produkt Herceptin do podawania podskórnego i odwrotnie, w co 3-tygodniowym schemacie dawkowania (q3w), była oceniana w badaniu MO22982 (patrz punkt 4.8).

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

Dawkowanie

Zalecana stała dawka leku Herceptin do podawania podskórnego wynosi 600 mg niezależnie od masy ciała pacjenta. Nie ma konieczności podawania dawki nasycającej. Dawkę należy podawać podskórną przez 2–5 minut co 3 tygodnie.

W badaniu rejestracyjnym (BO22227) produkt Herceptin do podawania podskórnego był stosowany w chemioterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium. Schemat chemioterapii przedoperacyjnej obejmował stosowanie docetakselu (75 mg/m²), po którym podawano FEC (5FU, epirubicynę i cyklofosfamid) w standardowej dawce.

Informacje dotyczące dawkowania w skojarzeniu z chemioterapią, patrz punkt 5.1.

Czas trwania leczenia

Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami powinni być leczeni lekiem Herceptin do progresji choroby. Pacjenci z wczesnym rakiem piersi powinni otrzymywać lek Herceptin przez 1 rok lub do momentu nawrotu choroby, w zależności, co wystąpi pierwsze. Nie zaleca się leczenia chorych na niezaawansowanego raka piersi dłużej niż 1 rok (patrz punkt 5.1).

Zmniejszenie dawki

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

W przypadku zmniejszenia wartości frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 10 punktów procentowych ORAZ poniżej poziomu 50% leczenie należy wstrzymać, a następnie powtórzyć ocenę parametru LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeśli wartość LVEF nie uległa poprawie, lub doszło do jej dalszego zmniejszenia lub jeśli rozwinęła się objawowa zastoinowa niewydolność serca (CHF ang. *congestive heart failure*), zdecydowanie zaleca się przerwanie podawania leku Herceptin, chyba że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa, a następnie poddani obserwacji.

Dawki pominięte

W przypadku pominięcia dawki leku Herceptin do podawania podskórnego zaleca się jak najszybsze podanie dawki 600 mg (tj. dawki pominiętej). Przerwa między kolejnymi podaniami leku Herceptin do podawania podskórnego nie powinna być krótsza niż 3 tygodnie.

Szczególne grupy pacjentów

Nie przeprowadzano badań dotyczących farmakokinetyki ukierunkowanych na stosowanie leku u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z niewydolnością nerek czy wątroby. W populacyjnych analizach farmakokinetyki leku nie stwierdzono, że wiek lub niewydolność nerek wpływają na dystrybucję trastuzumabu.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu Herceptin u dzieci i młodzieży nie jest wskazane.

Sposób podawania

Dawkę 600 mg należy podawać wyłącznie w postaci wstrzyknięcia podskórnego trwającego 2–5 minut co trzy tygodnie. Zastrzyk należy podawać zamiennie w lewe i prawe udo. Kolejne zastrzyki należy podawać w miejscu oddalonym od miejsca podawania poprzedniego o przynajmniej 2,5 cm. Nie należy podawać zastrzyku w miejscu, w którym skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, bolesna lub stwardniała. Jeżeli podczas terapii produktem Herceptin stosowane są inne leki podawane podskórnym, należy wstrzykiwać je w innym miejscu. Pacjentów należy obserwować, przez 30 minut po pierwszym wstrzyknięciu leku oraz przez 15 minut po kolejnych wstrzyknięciach pod kątem objawów reakcji związanych z podaniem leku (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Instrukcja dotycząca stosowania i podawania leku Herceptin do podawania podskórnego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na trastuzumab, białka mysie 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 powinna być czytelnie udokumentowana.

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

Obecnie nie są dostępne dane z badań klinicznych, które dotyczą pacjentów poddawanych powtórnej terapii, po wcześniejszej terapii adjuwantowej lekiem Herceptin.

Zaburzenia czynności serca

Zalecenia ogólne

Pacjenci leczeni lekiem Herceptin są obarczeni podwyższonym ryzykiem wystąpienia CHF (New York Heart Association [NYHA] Klasa II-IV) lub bezobjawowego zaburzenia czynności serca. Zaburzenia te obserwowano u pacjentów przyjmujących lek Herceptin w monoterapii lub w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem, zwłaszcza po chemioterapii z użyciem antracykliny (doksorubicyna lub epirubicyna). Zaburzenia mogą mieć nasilenie umiarkowane lub ciężkie, a nawet kończyć się zgonem (patrz punkt 4.8). Ponadto należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowych, takich jak nadciśnienie tętnicze, udokumentowana choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca, LVEF <55%, zaawansowany wiek.

Wszyscy kandydaci do leczenia lekiem Herceptin, a zwłaszcza osoby uprzednio leczone antracyklinami i cyklofosfamidem, powinny zostać poddane ocenie wyjściowej czynności serca obejmującej wywiad lekarski, badanie fizykalne, elektrokardiogram (EKG) echokardiogram i (lub) badanie izotopowego bramkowania serca (MUGA) lub rezonans magnetyczny (MRI). Obserwacja może pomóc wyodrębnić grupę pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia kardiologiczne. Podobna ocena kardiologiczna powinna być wykonywana co 3 miesiące podczas terapii i co 6 miesięcy po jej zakończeniu aż do upływu 24 miesięcy od podania ostatniej dawki leku Herceptin. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia lekiem Herceptin należy dokonać dokładnej oceny ryzyka i korzyści.

W oparciu o farmakokinetyczną analizę populacyjną wszystkich dostępnych danych (patrz punkt 5.2), trastuzumab może być obecny w krążeniu do 7 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem Herceptin. Pacjenci otrzymujący antracykliny po odstawieniu leku Herceptin 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 leku Herceptin. 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. Obserwacja może pomóc wyodrębnić grupę pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia czynności serca. U pacjentów, u których wystąpiły bezobjawowe zaburzenia kardiologiczne zaleca się częstsze monitorowanie (np. co 6-8 tygodni). Jeżeli u pacjentów nasila się niewydolność lewej komory bez objawów klinicznych, lekarz

powinien rozważyć odstawienie leku Herceptin, jeżeli do tej pory nie zaobserwowano klinicznych korzyści z jego stosowania.

Nie przeprowadzono prospektywnych badań koncentrujących się na bezpieczeństwie kontynuowania lub wznowienia terapii lekiem Herceptin u pacjentów, u których występują zaburzenia czynności serca. Jeżeli wartość LVEF spadnie w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 10 punktów procentowych ORAZ poniżej 50%, należy wstrzymać leczenie i powtórzyć pomiar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli nie dojdzie do poprawy frakcji wyrzutowej lub dojdzie do dalszego jej zmniejszenia bądź wystąpienia objawowej zastoinowej niewydolności serca, zdecydowanie zaleca się przerwanie podawania leku Herceptin, chyba że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa i następnie poddani obserwacji.

Jeżeli podczas terapii lekiem Herceptin wystąpi objawowa niewydolność serca, należy wdrożyć leczenie standardowo stosowane w przypadku niewydolności serca. W rejestracyjnych badaniach klinicznych, u większości pacjentów, u których wystąpiła niewydolność serca lub bezobjawowe zaburzenia czynności serca, nastąpiła poprawa po wdrożeniu leczenia standardowego z użyciem inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonisty receptora angiotensyny (ARB) i beta blokerów. Większość pacjentów z objawami zaburzeń czynności serca i udokumentowanymi korzyściami z terapii lekiem Herceptin kontynuowała leczenie bez dodatkowych klinicznych zaburzeń serca.

Rak piersi z przerzutami

Produkt Herceptin 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 lekiem Herceptin, jest ono jednak mniejsze niż u pacjentów podczas jednoczesnego podawania leku Herceptin i antracyklin.

Wczesne stadium raka piersi

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

Pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono zawał mięśnia sercowego, dławicę piersiową wymagającą leczenia farmakologicznego, zastoinową niewydolność serca obecnie lub w przeszłości (NYHA II –IV), LVEF $< 55\%$, inną kardiomiopatię, zaburzenia rytmu pracy serca wymagające leczenia farmakologicznego, klinicznie istotną zastawkową chorobą serca, niedostatecznie kontrolowane nadciśnienie (pacjenci z nadciśnieniem kontrolowanym lekami standardowymi spełniającymi kryteria kwalifikacji) oraz hemodynamicznie znaczący wysięk osierdziowy, wyłączone z badań rejestracyjnych dotyczących terapii adjuwantowej i neoadjuwantowej z użyciem leku Herceptin we wczesnym stadium raka piersi. W związku z tym nie można rekomendować stosowania leku w tej grupie pacjentów.

Leczenie adjuwantowe

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

U pacjentów z wczesnym rakiem piersi obserwowano wzrost częstości objawowych i bezobjawowych zdarzeń sercowych w populacji, w której lek Herceptin (postać podawana dożylnie) był podawany po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny, w porównaniu z populacją otrzymującą

schemat niezawierający antracyklin, złożony z docetakselu i karboplatyny i wzrost ten był silniej zaznaczony w przypadkach, gdy produkt Herceptin (postać podawana dożylnie) był podawany jednocześnie z taksanami, niż wówczas gdy lek był stosowany sekwencyjnie po taksanach. Niezależnie od zastosowanego schematu, większość objawowych zdarzeń sercowych występowało w ciągu pierwszych 18 miesięcy. W jednym z 3 badań rejestracyjnych, w którym była dostępna mediana obserwacji 5,5 roku (BCIRG006) zaobserwowano ciągły wzrost skumulowanej częstości objawowych zdarzeń sercowych lub zmian LVEF u pacjentów, którzy otrzymywali Herceptin 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 Herceptin).

Do czynników ryzyka incydentów sercowych zidentyfikowanych w czterech dużych badaniach terapii adjuwantowej należał zaawansowany wiek (> 50 lat), niska wartość wyjściowa LVEF ($<55\%$) przed rozpoczęciem leczenia paklitakselem lub po jego rozpoczęciu, spadek wartości LVEF o 10–15 punktów procentowych, oraz stosowanie leków hipotensyjnych aktualnie lub w przeszłości. U pacjentów przyjmujących produkt Herceptin po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej ryzyko zaburzeń czynności serca miało związek z większą skumulowaną dawką antracykliny podawanej przez rozpoczęciem terapii lekiem Herceptin i $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$.

Leczenie neoadjuwantowe – adjuwantowe

U pacjentów z wczesnym rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego-adjuwantowego, produkt Herceptin powinien być stosowany jednocześnie z antracyklinami jedynie u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią i tylko z użyciem małej dawki antracyklin (maksymalna skumulowana dawka: doksorubicyny 180 mg/m^2 lub epirubicyny 360 mg/m^2).

Jeżeli pacjenci byli leczeni jednocześnie lekiem Herceptin i małą dawką antracyklin w terapii neoadjuwantowej, po leczeniu operacyjnym nie należy stosować dodatkowych leków cytotoksycznych. W pozostałych przypadkach decyzje dotyczące konieczności stosowania dodatkowej chemioterapii cytotoksycznej powinny być oparte na indywidualnych czynnikach.

Doświadczenie z jednoczesnego podawania trastuzumabu i małej dawki antracyklin jest obecnie ograniczone do dwóch badań klinicznych (MO16432 i BO22227).

W kluczowym badaniu MO16432, produkt Herceptin był podawany równocześnie z chemioterapią neoadjuwantową, która zawierała trzy do czterech cykle doksorubicyny (skumulowana dawka 180 mg/m^2). Częstość występowania objawowego zaburzenia czynności serca wynosiła 1,7% w ramieniu, w którym podawano lek Herceptin.

W kluczowym badaniu BO22227 produkt Herceptin podawano jednocześnie z chemioterapią neoadjuwantową, która zawierała cztery cykle epirubicyny (skumulowana dawka 300 mg/m^2); przy medianie okresu obserwacji przekraczającej 70 miesięcy częstość występowania niewydolności serca/zastoinowej niewydolności serca wyniosła 0,3% w ramieniu, w którym stosowano Herceptin w formie dożylnej i 0,7% w ramieniu z Herceptin w formie podskórnej. U pacjentów z niższą masą ciała ($<59 \text{ kg}$, najniższy kwartyl masy ciała) stała dawka stosowana w ramieniu z Herceptin w formie podskórnej nie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem występowania zdarzeń sercowych i znaczącym spadkiem LVEF.

Doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

Reakcje związane z podaniem leku

Stwierdzono występowanie reakcji związanych z podskórnym podaniem leku Herceptin. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia takich reakcji można zastosować odpowiednią premedykację.

Mimo iż podczas badań klinicznych leku Herceptin podawanego podskórnym nie zgłaszano przypadków duszności, hipotonii, rzężenia, skurczu oskrzeli, tachykardii, obniżonej saturacji krwi i

niewydolności oddechowej, należy zachować ostrożność, ponieważ reakcje te obserwowano u osób leczonych lekiem podawanym dożylnie. Należy prowadzić obserwację pacjentów w kierunku reakcji związanych z podaniem leku przez 30 minut po pierwszym wstrzyknięciu oraz przez 15 minut po kolejnych wstrzyknięciach. W przypadku wystąpienia reakcji związanych z podaniem leku o lekkim nasileniu można zastosować leczenie środkami przeciwbólowymi/przeciwgorączkowymi (np. meperidyną lub paracetamolem) albo lekiem antyhistaminowym (np. difenhydraminą). W przypadku reakcji ciężkich na lek Herceptin podawany dożylnie skuteczna jest terapia wspomagająca, w tym tlenoterapia oraz podawanie beta-agonistów i kortykosteroidów. W rzadkich przypadkach reakcje związane z podaniem leku mogą zakończyć się zgonem pacjenta. U pacjentów z dusznością spoczynkową związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami współistniejącymi, ryzyko zgonu w wyniku reakcji związanych z podaniem leku może być zwiększone. Z tego względu tym pacjentom nie należy podawać produktu Herceptin (patrz punkt 4.3).

Objawy ze strony układu oddechowego

Podczas stosowania produktu Herceptin do podawania podskórnego należy zachować ostrożność, ponieważ po wprowadzeniu do obrotu postaci podawanej dożylnie zgłaszano przypadki ciężkich zaburzeń ze strony układu oddechowego związanych z podawaniem leku (patrz punkt 4.8), niekiedy zakończonych zgonem pacjenta. Objawy te mogą mieć postać reakcji związanej z podaniem wlewu lub wystąpić w późniejszym czasie. 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 należy wcześniejsze lub aktualnie prowadzone leczenie z użyciem innych leków przeciwnowotworowych, o których wiadomo, że są z nią związane. Należy do nich stosowanie taksanów, gemcytabiny, winorelbiny i radioterapii. 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 Herceptin (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia zapalenia płuc, szczególnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie taksany.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

Herceptin zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Polisorbat 20

Produkt leczniczy Herceptin zawiera 2,0 mg polisorbatu 20 w każdej fiole 600 mg/5 ml, co odpowiada stężeniu 0,4 mg/ml. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Wpływ trastuzumabu na farmakokinetykę innych leków przeciwnowotworowych

Dane farmakokinetyczne z badań BO15935 oraz M77004 prowadzonych u kobiet z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami sugerowały, że ekspozycja na paklitaksel i doksorubicynę (oraz ich główne metabolity 6- α -hydroksypaklitaksel [POH] oraz doksorubicynol [DOL]) nie zostały zmienione w obecności trastuzumabu (podawana dożylnie dawka nasycająca 8 mg/kg lub 4 mg/kg, po której podawano dożylnie odpowiednio dawkę 6 mg/kg co 3 tygodnie lub 2 mg/kg co tydzień).

Jednak stosowanie trastuzumabu może powodować zwiększenie ogólnego narażenia na jeden metabolit doksorubicyny (7-deoksy-13-dihydro-doksorubicinon, D7D). Aktywność biologiczna D7D oraz kliniczny wpływ podniesienia stężenia tego metabolitu były niejasne.

Dane pochodzące z badania JP16003 bez grupy kontrolnej, dotyczące stosowania produktu Herceptin (podawana dożylnie dawka nasycająca 4 mg/kg, a następnie 2 mg/kg dożylnie co tydzień) oraz docetakselu (podawana dożylnie dawka 60 mg/m²) u japońskich kobiet z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami sugerowały, że jednoczesne podawanie produktu Herceptin nie wpływało na farmakokinetykę pojedynczej dawki docetakselu. Badanie JP19959 stanowiło część badania BO18255 (ToGA) przeprowadzonego na terenie Japonii wśród pacjentów płci męskiej i żeńskiej z zaawansowanym rakiem żołądka, w celu oceny farmakokinetyki kapecytabiny i cisplatyny w przypadku ich samodzielnego stosowania oraz w połączeniu z produktem Herceptin. Wyniki tego niewielkiego badania sugerują, że narażenie na biologicznie czynne metabolity kapecytabiny (np. 5-FU) nie ulegało zmianie w przypadku jednoczesnego stosowania cisplatyny lub cisplatyny w połączeniu z produktem Herceptin. Jednak stwierdzono wyższe stężenie samej kapecytabiny oraz jej dłuższy okres półtrwania w przypadku skojarzonego podawania z produktem Herceptin. Uzyskane dane również sugerują, że jednoczesne stosowanie kapecytabiny lub kapecytabiny podawanej wraz z produktem Herceptin nie miało wpływu na farmakokinetykę cisplatyny.

Dane farmakokinetyczne z badania H4613g/GO 01305 u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem HER2-dodatnim sugerują, że trastuzumab nie miał wpływu na farmakokinetykę karboplatyny.

Wpływ leków przeciwnowotworowych na farmakokinetykę trastuzumabu

Po porównaniu symulowanych stężeń produktu Herceptin w surowicy (podawana dożylnie dawka nasycająca 4 mg/kg/dawka 2 mg/kg raz w tygodniu) i obserwowanych stężeń w surowicy po monoterapii z użyciem trastuzumabu u japońskich kobiet z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami (badanie JP16003) nie stwierdzono wpływu jednoczesnego podawania docetakselu na farmakokinetykę trastuzumabu.

Porównanie wyników farmakokinetycznych z dwóch badań II fazy (BO15935 oraz M77004) i jednego badania III fazy (H0648g), w ramach których pacjenci byli jednocześnie leczeni lekiem Herceptin oraz paklitakselem, a także dwóch badań II fazy, w których produkt Herceptin był podawany w monoterapii (W016229 oraz MO16982) u kobiet z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, wykazało, że poszczególne i średnie stężenia minimalne trastuzumabu w surowicy są zróżnicowane w obrębie poszczególnych badań, jednak nie stwierdzono wyraźnego wpływu jednoczesnego podawania paklitakselu na farmakokinetykę trastuzumabu. Porównanie danych farmakokinetycznych trastuzumabu z badania M77004, w którym kobiety z HER2-dodatnim MBC leczono równocześnie produktem Herceptin z paklitakselem i doksorubicyną do danych farmakokinetycznych trastuzumabu w badaniach, w których Herceptin był stosowany jako monoterapia (H0649g) lub w kombinacji z antracyklinami i cyklofosfamidem lub paklitakselem (badanie H0648g) sugerowało brak wpływu doksorubicyny i paklitakselu na farmakokinetykę trastuzumabu.

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

Jednoczesne podawanie anastrozolu nie miało wpływu na farmakokinetykę trastuzumabu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

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

Ciąża

Badania dotyczące rozrodczości przeprowadzono na małpach Cynomolgus podając im dawkę do 25 razy większą od cotygodniowej dawki podtrzymującej podawanej dożylnie postaci leku Herceptin u ludzi wynoszącej 2 mg/kg mc., nie zaobserwowano zmniejszenia się płodności, ani niekorzystnego działania na płód. Obserwowano 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 produkt Herceptin może oddziaływać na zdolności rozrodcze. Na podstawie badań na zwierzętach nie zawsze można przewidzieć działanie u ludzi, dlatego należy unikać stosowania produktu Herceptin podczas ciąży, chyba że potencjalna korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Po wprowadzeniu produktu na rynek, u ciężarnych kobiet otrzymujących produkt Herceptin obserwowano przypadki upośledzenia rozwoju i/lub czynności nerek związanych z małowodniem, z których niektóre związane były ze śmiertelnym niedorozwojem płuc płodu. Kobiety ciężarne należy poinformować o możliwości wystąpienia uszkodzenia płodu. Jeżeli kobieta w ciąży jest leczona lekiem Herceptin lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas otrzymywania leku Herceptin lub w ciągu 7 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki produktu Herceptin, powinna być poddana kontroli przez wielodyscyplinarny zespół lekarski.

Karmienie piersią

Badania postaci dożylnej produktu Herceptin, przeprowadzone u małp Cynomolgus w okresie od 120. do 150. dnia ciąży z zastosowaniem dawki 25 razy większej od cotygodniowej dawki podtrzymującej dla ludzi wynoszącej 2 mg/kg, wykazały, że trastuzumab jest wydzielany z mlekiem po porodzie. Narażenie na trastuzumab w macicy i obecność trastuzumabu w surowicy krwi u noworodków małp, nie była związana z jakimkolwiek niekorzystnym wpływem na ich wzrost i rozwój od urodzenia do 1 miesiąca życia. Nie wiadomo czy trastuzumab jest wydzielany z mlekiem ludzkim. Z uwagi na to, że ludzka IgG jest wydzielana z mlekiem, a potencjalna szkodliwość trastuzumabu dla noworodka nie jest znana, nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Herceptin oraz 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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wśród najbardziej ciężkich i/lub częstych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu leku Herceptin (postaci podawanych dożylnie i podskórnym) do chwili obecnej wymieniane są zaburzenia czynności serca, reakcje związane z podaniem leku, toksyczność hematologiczna (w szczególności neutropenia), zakażenia i zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym.

Profil bezpieczeństwa leku Herceptin do podawania podskórnego (oceniony u 298 i 297 pacjentów leczonych odpowiednio postacią podawaną dożylnie i postacią do podawania podskórnego) określony w rejestracyjnym badaniu dotyczącym raka piersi we wczesnym stadium był zasadniczo zbliżony do znanego profilu bezpieczeństwa postaci podawanej dożylnie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (określone według klasyfikacji *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* [stopień ≥ 3 . NCI CTCAE], wersja 3.0) występowały ze zbliżoną częstością w przypadku obu postaci produktu Herceptin (52,3 % w porównaniu z 53,5 % odpowiednio w przypadku postaci podawanej dożylnie i postaci o stałej dawce do podawania podskórnego).

Niektóre ze zdarzeń/reakcji niepożądanych występowały z większą częstością w przypadku postaci do podawania podskórnego:

- Ciężkie zdarzenia niepożądane (z których większość została zidentyfikowana z powodu hospitalizacji pacjenta lub przedłużenia trwającej już hospitalizacji): 14,1% w przypadku postaci podawanej dożylnie w porównaniu do 21,5% w przypadku postaci do podawania podskórnego. Różnica w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy postaciami leku w głównej mierze wynikała z liczby zakażeń przebiegających z neutropenią lub bez niej (4,4 % w porównaniu do 8,1 %), a także liczby incydentów sercowych (0,7 % w porównaniu do 1,7 %).
- Pooperacyjne zakażenia rany (ciężkie i(lub) poważne): 1,7 % w porównaniu do 3,0% odpowiednio dla postaci dożylnej w porównaniu do postaci do podawania podskórnego.
- Reakcje związane z podaniem leku: 37,2% w por. z 47,8% odpowiednio w przypadku postaci podawanej dożylnie i postaci do podawania podskórnego podczas okresu leczenia.
- Nadciśnienie: 4,7% w porównaniu z 9,8% odpowiednio w przypadku postaci podawanej dożylnie i postaci do podawania podskórnego.

Tabela działań niepożądanych dotyczących postaci podawanej dożylnie

W tym punkcie zostały zastosowane następujące kategorie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej kategorii częstość powinny być wymieniane według malejącego stopnia ciężkości.

Przedstawione w Tabeli 1 działania niepożądane są zgłaszanymi w związku ze stosowaniem podawanego dożylnie produktu Herceptin w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w rejestracyjnych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

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

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem podawanego dożylnie leku Herceptin w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w rejestracyjnych badaniach klinicznych (n = 8386) oraz po wprowadzeniu leku na rynek

Klasyfikacja układów i narządów	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
	Zakażenia 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/utrata masy ciała	Bardzo często
	Jadłowstręt	Bardzo często
	Zespół rozpadu guza	Nieznana
	Hiperkaliemia	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Bezsennność	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
Zaburzenia ucha i błędnika	Głuchota	Niezbędnie często
Zaburzenia serca	¹ Obniżenie ciśnienia	Bardzo często
	¹ Zwiększenie ciśnienia	Bardzo często
	¹ Nieregularne bicie serca	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	¹ Trzepotanie serca	Bardzo często
	⁺ Niewydolność serca (zastoinowa)	Często
	⁺ ¹ Tachyarytmia nadkomorowa	Często
	Kardiomiopatia	Często
	¹ Kołatanie serca	Często
	Wysięk osierdziowy	Niezbyt często
	Wstrząs sercowy	Nieznana
	Obecność rytmu cwałowego	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Bardzo często
	⁺ ¹ Hipotensja	Często
	Rozszerzenie naczyń	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	⁺ Duszność	Bardzo często
	Kaszel	Bardzo często
	Krwawienie z nosa	Bardzo często
	Wyciek wodnisty 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

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Uszkodzenie komórek wątroby	Często
	Zapalenie wątroby	Często
	Tkliwość wątroby	Często
	Żółtaczką	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	Bardzo często
	Wysypka	Bardzo często
	¹ Opuchnięcie twarzy	Bardzo często
	Łysienie	Bardzo często
	Zaburzenia paznokci	Bardzo często
	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	Bardzo często
	Trądzik	Często
	Suchość skóry	Często
	Wybroczyny krwawe	Często
	Nadmierne pocenie się	Często
	Wysypka grudkowo-plamista	Często
	Świąd	Często
	Łamliwość paznokci	Często
	Zapalenie skóry	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawowe	Bardzo często
	¹ Napięcie mięśniowe	Bardzo często
	Bóle mięśniowe	Bardzo często
	Zapalenie stawów	Często
	Bóle pleców	Często
	Bóle kostne	Często
	Skurcze mięśni	Często
	Ból karku	Często
	Ból kończyn	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia nerek	Często
	Błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek	Nieznana
	Glomerulonefropatia	Nieznana
	Niewydolność nerek	Nieznana
Cięża, połóg i okres okołoporodowy	Małowodzie	Nieznana
	Hipoplazja nerek	Nieznana
	Hipoplazja płuc	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zapalenie piersi/zapalenie sutka	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Bardzo często
	Ból w klatce piersiowej	Bardzo często
	Dreszcze	Bardzo często
	Zmęczenie	Bardzo często
	Objawy grypopodobne	Bardzo często
	Reakcje związane z wlewem	Bardzo często
	Ból	Bardzo często
	Gorączka	Bardzo często
	Zapalenie błon śluzowych	Bardzo często
	Obrzęki obwodowe	Bardzo często
	Złe samopoczucie	Często
	Obrzęki	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Stłuczenia	Często

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności serca

Zastoinowa niewydolność serca (NYHA Klasa II–IV) to często występujące zdarzenie niepożądane podczas stosowania produktu Herceptin. Jego przebieg może zakończyć się zgonem pacjenta. U pacjentów, którym podawano Herceptin, obserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe zaburzeń czynności serca takie jak duszność (również w pozycji leżącej), nasilony kaszel, obrzęk płuc, cwał komorowy lub zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory serca (patrz punkt 4.4).

W trzech rejestracyjnych badaniach klinicznych dotyczących terapii adjuwantowej we wczesnym raku piersi z użyciem produktu leczniczego Herceptin podawanego dożylnie w skojarzeniu z chemioterapią, częstość występowania zaburzeń czynności serca 3/4 stopnia (szczególnie objawowa zastoinowa niewydolność serca) u pacjentów, którym podawano samą chemioterapię i u pacjentów, którym podawano Herceptin dożylnie sekwencyjnie po taksanach (0,3–0,4%) była podobna. Wskaźnik zaburzeń kardiologicznych był najwyższy u pacjentów, którym podawano Herceptin dożylnie jednocześnie z taksanem (2,0%). Dane dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Herceptin i antracykliny w małej dawce w ramach leczenia neoadjuwantowego są ograniczone (patrz punkt 4.4).

Gdy produkt Herceptin stosowano przez 1 rok po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej, niewydolność serca Klasa III–IV wg klasyfikacji NYHA stwierdzono u 0,6 % chorych po medianie czasu obserwacji wynoszącej 12 miesięcy. 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 produktem Herceptin wynosiła 0,8 %, a wskaźnik występowania łagodnych objawowych i bezobjawowych zaburzeń czynności lewej komory wynosił 4,6 %.

Odwracalność ciężkiej niewydolności serca (definiowanej jako LVEF $\geq$ 50 % w przynajmniej 2 kolejnych pomiarach po zdarzeniu) obserwowano u 71,4% chorych, u których stosowano Herceptin. Z kolei odwracalność objawowego o umiarkowanym nasileniu lub bezobjawowego zaburzenia czynności lewej komory serca stwierdzono u 79,5 % chorych poddanych terapii Herceptin. Około 17 % kardiologicznych zdarzeń związanych z zaburzeniami czynności serca wystąpiło po zakończeniu terapii produktem Herceptin.

W rejestracyjnych badaniach z zastosowaniem dożylnej postaci produktu Herceptin, częstość występowania zaburzeń czynności serca wynosiła pomiędzy 9 % - 12% w podgrupie, gdzie równocześnie podawano paklitaksel, w porównaniu z 1 % – 4 % dla podgrupy samego paklitakselu. W

przypadku monoterapii produktem Herceptin w postaci dożylniej odsetek ten wynosił 6% –9%. Najwyższy wskaźnik zaburzenia funkcji serca zaobserwowano u pacjentów leczonych produktem Herceptin podawanym razem z antracykliną/cyklofosfamidem (27 %), i był znacznie wyższy niż w podgrupie, gdzie podawano jedynie antracyklinę /cyklofosfamid (7 % –10 %). W kolejnym badaniu z prospektywnym monitorowaniem czynności serca, występowanie objawów zastoinowej niewydolności serca wynosiło 2,2 % u pacjentów otrzymujących Herceptin oraz docetaksel, w porównaniu do 0 % u pacjentów otrzymujących tylko docetaksel. U większości pacjentów (79%), u których rozwinęły się zaburzenia czynności serca nastąpiła poprawa po otrzymaniu standardowego leczenia zastoinowej niewydolności serca.

Reakcje związane z podaniem/nadwrażliwość

W badaniach klinicznych z użyciem produktu leczniczego Herceptin zgłaszano przypadki reakcji związanych z wlewem/reakcji nadwrażliwości, w tym dreszczy i/lub gorączki, duszności, hipotonii, rzężenia, skurczu oskrzeli, tachykardii, obniżonej saturacji krwi, niewydolności oddechowej, wysypki, nudności, wymiotów i bólu głowy (patrz punkt 4.4). Wskaźnik występowania reakcji związanych z wlewem każdego stopnia w różnych badaniach był zmienny w zależności od wskazania i podawania trastuzumabu jednocześnie z chemioterapią lub w monoterapii oraz metody gromadzenia danych.

Zgłaszano pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych.

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 produktu Herceptin i mogą wiązać się ze śmiercią pacjenta. Zawierają one wymieniane poniżej ale nie ograniczone tylko do tych wymienianych 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).

Opis wybranych zdarzeń niepożądanych dotyczących stosowania postaci o stałej dawce do podawania podskórnego

Reakcje związane z podaniem

W badaniu rejestracyjnym wskaźnik częstości występowania reakcji związanych z podaniem wynosił 37,2% w przypadku postaci produktu Herceptin podawanej dożylnie oraz 47,8% w przypadku produktu Herceptin do podawania podskórnego. Ciężkie zdarzenia stopnia 3. wystąpiły odpowiednio w przypadku 2,0% i 1,7% pacjentów podczas okresu leczenia. Nie stwierdzono wystąpienia zdarzeń stopnia 4. i 5. Wszystkie ciężkie reakcje związane z podaniem produktu Herceptin do podawania podskórnego wystąpiły w trakcie jednoczesnego stosowania docetakselu. Najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądanym była nadwrażliwość na lek.

Reakcje ogólnoustrojowe obejmowały nadwrażliwość, niskie ciśnienie tętnicze, tachykardię, kaszel i duszność. Wśród reakcji miejscowych stwierdzano występowanie rumienia, świądu, obrzęku, wysypki i bólu w miejscu podania.

Zakażenia

Częstość występowania ciężkich zakażeń (stopień ≥ 3 , NCI CTCAE) wyniosła 5,0% w porównaniu z 7,1% odpowiednio w grupie otrzymującej podawaną dożylnie postać produktu Herceptin i grupie otrzymującej produkt Herceptin do podawania podskórnego.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych obejmujących zakażenia (z których większość została zidentyfikowana z powodu hospitalizacji pacjenta lub przedłużenia trwającej już hospitalizacji) wyniosła 4,4% w grupie otrzymującej podawaną dożylnie postać produktu Herceptin oraz 8,1% w grupie otrzymującej produkt Herceptin do podawania podskórnego. Różnice pomiędzy postaciami leku były głównie obserwowane w czasie adjuwantowej fazy leczenia (monoterapii) i wynikały w głównej mierze z liczby pooperacyjnych zakażeń rany, a także innych rodzajów zakażeń, takich jak zakażenia układu oddechowego, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznica. Zdarzenia ustąpiły (średnio w ciągu 13 dni w grupie otrzymującej podawaną dożylnie postać produktu Herceptin oraz średnio w ciągu 17 dni w grupie otrzymującej produkt Herceptin podawany podskórnym).

Zdarzenia związane z nadciśnieniem tętniczym

W badaniu rejestracyjnym BO22227 stwierdzono ponad dwukrotnie częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego w przypadku pacjentów otrzymujących produkt Herceptin do podawania podskórnego (4,7% w porównaniu z 9,8% odpowiednio w przypadku postaci podawanej dożylnie i postaci do podawania podskórnego) z większym odsetkiem pacjentów ze zdarzeniami ciężkimi (stopień >3 .) $< 1\%$ w porównaniu z 2,0% odpowiednio w przypadku postaci podawanej dożylnie i postaci do podawania podskórnego. Tylko u jednego z tych pacjentów, którzy zgłosili wystąpienie ciężkiego zdarzenia związanego z nadciśnieniem tętniczym, nie stwierdzono nadciśnienia tętniczego w wywiadzie przed rozpoczęciem udziału w badaniu. Niektóre z tych ciężkich zdarzeń wystąpiły w dniu wykonania wstrzyknięcia.

Immunogenność

W badaniu z leczeniem neoadjuwantowym-adjuwantowym EBC (BO22227), przy medianie obserwacji przekraczającej 70 miesięcy, 10,1 % (30/296) pacjentów leczonych produktem Herceptin w formie dożylnej oraz u 15,9% (47/295) pacjentów otrzymujących produkt Herceptin w formie podskórnej wytworzyło przeciwciała skierowane przeciwko trastuzumabowi. Neutralizujące przeciwciała przeciw trastuzumabowi wykryto w próbkach po rozpoczęciu leczenia u 2 z 30 pacjentów z grupy leczonej produktem Herceptin w formie dożylnej i 3 z 47 pacjentów z grupy leczonej produktem Herceptin w formie podskórnej. 21,0% pacjentów przyjmujących produkt Herceptin podskórnym wytworzyło przeciwciała skierowane przeciwko substancji pomocniczej hialuronidazie (rHuPH20).

Znaczenie kliniczne tych przeciwciał nie jest znane. Obecność przeciwciał przeciwko trastuzumabowi nie miała wpływu na właściwości farmakokinetyczne, skuteczność (określaną na podstawie całkowitej odpowiedzi patologicznej [pCR] i przeżycie wolne od zdarzeń [EFS]) i bezpieczeństwo wyrażone przez wystąpienie reakcji związanych z podaniem (ARRs, ang. *administration related reactions*) produktu leczniczego Herceptin podawanego dożylnie i produktu Herceptin podawanego podskórnym.

Szczegółowe informacje dotyczące działań w celu minimalizacji ryzyka, spójnych z europejskim planem zarządzania ryzykiem, przedstawiono w punkcie 4.4.

Zamiana leczenia z produktu Herceptin do podawania dożylnego na produkt Herceptin do podawania podskórnego i odwrotnie.

Badanie MO22982 oceniało zmianę leczenia z produktu Herceptin do podawania dożylnego na produkt Herceptin do podawania podskórnego z pierwszorzędowym celem końcowym oceniającym preferencję pacjenta w dożylnej lub podskórnej drodze podania trastuzumabu. W badaniu tym 2 kohorty (jedna stosująca formę podskórną w fiolce druga stosująca formę podskórną w urządzeniu do iniekcji) były oceniane w dwóch ramionach badania z zaplanowaną zamianą leczenia (*cross-over*), po randomizacji 488 pacjentów do dwóch różnych 3-tygodniowych cykli leczenia (IV [cykle 1-4] → SC [cykle 5-8], lub SC [cykle 1-4] → IV [cykle 5-8]). Byli to zarówno pacjenci nieleczeni (20,3 %) jak i lečení wcześniej (79,7 %) produktem Herceptin IV. Dla sekwencji IV→SC (połączone kohorty dla SC w fiolce i SC w urządzeniu do iniekcji), częstość działań niepożądanych (wszystkie stopnie) przed zmianą leczenia (cykle 1-4) i po zmianie leczenia (cykle 5-8) wyniosła odpowiednio 53,8% versus 56,4%; dla sekwencji SC→IV (połączone kohorty SC w fiolce i SC w urządzeniu do iniekcji) częstość działań niepożądanych (wszystkie stopnie) przed zmianą leczenia i po zmianie leczenia wyniosła odpowiednio 65,4% versus 48,7%.

Częstość poważnych zdarzeń nieożądanych przed zamianą leczenia (cykle 1-4), zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była niska (<5 %) i porównywalna z częstością po zamianie leczenia (cykle 5-8). Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w stopniu 4 i stopniu 5.

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

Po podskórnym podaniu pojedynczych dawek produktu leczniczego Herceptin wynoszących maksymalnie 960 mg nie zgłaszano przypadków nieoczekiwanych reakcji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Produkt Herceptin do podawania podskórnego zawiera rekombinowaną hialuronidazę ludzką (rHuPH20), enzym wykorzystywany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania podawanych jednocześnie leków w przypadku wstrzyknięć podskórnych.

Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptora HER2). Nadekspresja HER2 występuje w 20%-30% przypadków pierwotnych nowotworów piersi. 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 zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2 w regionie wiązania go z błoną komórkową. 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 (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 Herceptin 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 metody immunohistochemicznej (IHC) – analizy utrwalonych produktów guza (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 lekiem Herceptin kwalifikują się pacjenci, u których występuje silna nadekspresja receptora HER2, oceniana w skali stosowanej metody immunohistochemicznej (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.

Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC została przedstawiona w Tabeli 2:

Tabela 2: Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC

Skala	Wzór barwienia	Wynik oceny nadekspresji HER2
0	Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej obserwowane w < 10% komórek guza	Negatywny
1+	Błede/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	Wątpliwy
3+	Silne wybarwienie całkowite błony komórkowej wykrywane w > 10% komórek guza.	Dodatni

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

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

W celu uzyskania szczegółowych instrukcji wykonywania analizy i interpretacji wyników badań metodami FISH lub CISH należy zapoznać się z informacjami zawartymi w opakowaniach

odpowiednich 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

MBC – rak piersi z przerzutami

Postać dożylna

Produkt Herceptin 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 rozsianej choroby nowotworowej jednym lub więcej niż jednym schematem chemioterapii (tylko Herceptin).

Produkt Herceptin stosowano również w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem w leczeniu pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii z powodu choroby rozsianej. Pacjenci, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię uzupełniającą zawierającą antracykliny, byli leczeni paklitakselem (175 mg/m² w ponad 3-godzinny wlew dożylny) w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem Herceptin. W rejestracyjnym badaniu porównującym docetaksel w monoterapii (podawany w dawce 100 mg/m² w postaci 1-godzinnego wlewu) z terapią skojarzoną z lekiem Herceptin, 60% pacjentów otrzymywało uprzednio chemioterapię uzupełniającą zawierającą antracykliny. Pacjenci byli leczeni lekiem Herceptin do czasu wystąpienia progresji choroby.

Skuteczność produktu Herceptin, stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia uzupełniającego antracyklinami nie była badana. Jednakże terapia skojarzona Herceptin plus docetaksel 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 badań rejestracyjnych w monoterapii produktem Herceptin i w skojarzeniu z paklitakselem, była metoda barwienia immunohistochemicznego receptora HER2 z komórek guza piersi (produktów utrwalonych) z użyciem mysich przeciwciał monoklonalnych CB11 i 4D5. Tkanki guzów były utrwalane w formalinie lub w środku utrwalającym Bouin. Test wykorzystywany w badaniach klinicznych był wykonany w centralnym laboratorium z wykorzystaniem skali barwienia od 0 do 3+. Pacjenci klasyfikowani w zalecanej skali oceny barwienia na 2+ i 3+ byli włączani do badania, natomiast ci, którzy wykazali 0 lub 1+ nie byli kwalifikowani do badania. Powyżej 70% zakwalifikowanych pacjentów wykazywało nadekspresję 3+. Wyniki badania sugerują, iż większe korzyści z leczenia odnieśli pacjenci z większą nadekspresją HER2 (3+).

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

Tygodniowy schemat dawkowania w raku piersi z przerzutami

Wyniki badań dotyczące skuteczności leczenia lekiem Herceptin stosowanym w monoterapii, jak i terapii skojarzonej, przedstawiono w Tabeli 3:

Tabela 3: Wyniki badań skuteczności stosowania leku w monoterapii i w terapii skojarzonej

Parametry	Monoterapia	Leczenie skojarzone			
	Herceptin ¹ n=172	Herceptin + paklitaksel ² n=68	paklitaksel ² n=77	Herceptin + 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 lekiem Herceptin i anastrozolem

Produkt Herceptin był badany w leczeniu skojarzonym z anastrozolem, stosowanym w leczeniu pierwszej linii raka piersi z przerzutami, u pacjentek z potwierdzoną nadekspresją HER2 i obecnością receptorów hormonalnych (tj. receptorów dla estrogenów (ER) i (lub) receptorów dla progesteronów (PgR)) po menopauzie. Przeżycie wolne od progresji (PFS) był dwukrotnie wydłużony w ramieniu badania obejmującego produkt Herceptin plus anastrozol w stosunku do anastrozolu w monoterapii. (4,8 miesiące versus 2,4 miesiące). Inne parametry opisujące poprawę terapii skojarzonej to; ogólna odpowiedź (OR; 16,5% versus 6,7%); poziom korzyści klinicznej (42,7% versus 27,9%); czas do progresji (4,8 miesiące versus 2,4 miesiące). Nie zanotowano różnic między ramionami badania w ocenie czasu do odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi. Mediana ogólnej odpowiedzi (OR) była wydłużona o 4,6 miesiące dla pacjentów stosujących terapię skojarzoną. Różnica nie była istotna statystycznie, jakkolwiek u ponad połowy pacjentów stosujących anastrozol w monoterapii, została włączona terapia lekiem Herceptin po progresji choroby.

Trzytygodniowy schemat dawkowania w raku piersi z przerzutami

Wyniki nieporównawczych badań oceniających efektywność w monoterapii i terapii skojarzonej, zostały przedstawione w Tabeli 4:

Tabela 4: Wyniki skuteczności nieporównawczych badań w monoterapii i terapii skojarzonej

Parametr	Monoterapia		Leczenie skojarzone	
	Herceptin ¹ n=105	Herceptin ² n=72	Herceptin plus paclitaxel ³ n=32	Herceptin plus docetaxel 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 lekiem Herceptin w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do monoterapii paklitakselem (21,8% versus 45,7%; p=0,004). Większa liczba pacjentów leczonych lekiem Herceptin 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 (leczenie uzupełniające)

Postać dożylna

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

- Badanie BO16348 zostało zaprojektowane w celu porównania leczenia produktem Herceptin przez 1 rok lub 2 lata w odstępach co 3 tygodnie z grupą poddaną jedynie obserwacji u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi po leczeniu operacyjnym oraz zakończonej chemioterapii i radioterapii (jeżeli były stosowane). Dodatkowo przeprowadzono analizę porównującą dwuletnie stosowanie Herceptin wobec stosowania Herceptin przez jeden rok. Pacjenci przypisani do grupy otrzymującej produkt Herceptin przyjmowali początkową dawkę nasycającą 8 mg/kg, a następnie co trzy tygodnie dawkę 6 mg/kg przez 1 lub 2 lata.

- W badaniach NSABP B-31 i NCCTG N9831 objętych połączoną analizą badano kliniczną użyteczność połączenia terapii produktem Herceptin i paklitakselem po chemioterapii AC. Dodatkowo przedmiotem badania NCCTG N9831 było także sekwencyjne dodawanie produktu Herceptin do chemioterapii AC→P, u pacjentów z HER2-dodatnim wczesnym stadium raka piersi po zabiegu operacyjnym.
- W badaniu BCIRG 006 porównywano połączenie leczenia lekiem Herceptin z docetakselem po chemioterapii AC lub w skojarzeniu z docetakselem i karboplatiną u pacjentów z HER2-dodatnim wczesnym stadium raka piersi po zabiegu operacyjnym.

W badaniu BO16348 wczesne stadium raka piersi było ograniczone do przypadków operacyjnego, pierwotnego, inwazyjnego gruczolakoraka piersi z występującymi lub niewystępującymi przerzutami w węzłach chłonnych, jeżeli 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 statusu 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 badania BO16348 po medianie czasu obserwacji wynoszącej 12 miesięcy* i 8 lat** podsumowano w tabeli 5.

Tabela 5: Wyniki skuteczności badania BO16348

Parametr	Mediana czasu obserwacji 12 miesięcy*		Mediana czasu obserwacji 8 lat**	
	Obserwacja n = 1 693	Herceptin przez 1 rok n = 1 693	Obserwacja n = 1 697***	Herceptin przez 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	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
Wartość p względem obserwacji	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard względny do obserwacji	0,54		0,76	
Czas przeżycia bez nawrotu choroby				
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
Wartość p względem obserwacji	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard względny do obserwacji	0,51		0,73	
Czas przeżycia bez przerzutów odległych				
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
Wartość p względem obserwacji	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard względny do obserwacji	0,50		0,76	
Całkowity czas przeżycia (zgon)				
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
Wartość p względem obserwacji	0,24		0,0005	
Hazard względny do obserwacji	0,75		0,76	

* Odsetek pacjentów bez objawów choroby po 1 roku, który był równorzędnym punktem końcowym badania, osiągnął wcześniej określony zakres istotności statystycznej w porównaniu z wyłączną obserwacją

** Analiza końcowa (uwzględniająca przejście 52 % pacjentów z grupy poddanej obserwacji do grupy, w której stosowano Herceptin)

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

We wstępnej analizie skuteczności osiągnięto założony w protokole zakres istotności statystycznej dla porównania rocznej terapii Herceptin z wyłączną obserwacją. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 12 miesięcy hazard względny (HR) czasu przeżycia bez objawów choroby wyniósł 0,54 (95% przedział ufności [CI]: 0,44; 0,67), co przełożyło się na bezwzględną korzyść w postaci zwiększenia odsetka osób przeżywających 2 lata bez objawów choroby o 7,6 % (85,8% versus 78,2%) na korzyść w grupie poddanej terapii produktem Herceptin.

Końcową analizę przeprowadzono po medianie czasu obserwacji wynoszącej 8 lat. Wykazano, że stosowanie produktu Herceptin przez 1 rok zmniejsza ryzyko nawrotu choroby o 24 % w porównaniu z wyłączną obserwacją chorych (HR = 0,76, 95% CI: 0,67; 0,86). Wynik ten oznacza bezwzględną korzyść w odsetku pacjentów bez objawów choroby po 8 latach wynoszącym 6,4 % na korzyść rocznej terapii Herceptin.

W analizie końcowej wykazano również, że wydłużenie czasu leczenia produktem Herceptin do 2 lat nie przekłada się na dodatkową korzyść w porównaniu z roczną terapią [HR czasu przeżycia bez objawów w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) poddanej 2-letniej terapii w porównaniu z rocznym leczeniem = 0,99 (95% CI: 0,87; 1,13), $p = 0,90$, HR całkowitego czasu przeżycia = 0,98 (0,83; 1,15), $p = 0,78$]. Częstość bezobjawowych zaburzeń czynności serca była większa w ramieniu, w którym leczenie stosowano przez 2 lata (8,1% versus 4,6% w ramieniu z rocznym leczeniem). U większej liczby pacjentów poddanej 2-letniej terapii (20,4%) wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane w 3. lub 4. stopniu toksyczności w porównaniu z grupą, u której produkt Herceptin stosowano przez 1 rok (16,3 %),

W badaniach NSABP B-31 i NCCTG N9831 produkt Herceptin był podawany w skojarzeniu z paklitaksemem, po chemioterapii AC.

Doksorubicynę i cyklofosfamid podawano w następujący sposób:

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

Paklitaksel w skojarzeniu z lekiem Herceptin podawano w następujący sposób:

- paklitaksel dożylnie – 80 mg/m² w postaci ciągłego wlewu dożylnego, co tydzień przez 12 tygodni
- lub
- paklitaksel dożylnie – 175 mg/m² w postaci ciągłego wlewu dożylnego, co 3 tygodnie przez 4 cykle (dzień 1. każdego cyklu)

Wyniki skuteczności z połączonej analizy badań NSABP B-31 i NCCTG 9831 streszczono w Tabeli 6. Mediana długości obserwacji wyniosła 1,8 roku u pacjentów w grupie AC→P oraz 2,0 lata u pacjentów w grupie AC→PH.

Tabela 6. Wyniki badań skuteczności pochodzące ze wspólnej analizy badań NSABP B-31 oraz NCCTG 9831 w chwili ostatecznej analizy dla DFS*

Parametr	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Współczynnik ryzyka względnego AC→P (95% CI) wartość p
Czas przeżycia bez choroby Liczba pacjentów ze zdarzeniem (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001
Odległy nawrót Liczba pacjentów ze zdarzeniem	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p<0,0001
Zgon (zdarzenie w zakresie ogólnego czasu przeżycia): Liczba pacjentów ze zdarzeniem	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 2,0 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 głównego punktu końcowego, czasu przeżycia bez choroby, dodanie produktu Herceptin do chemioterapii paklitakselem spowodowało zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 52%.

Współczynnik ryzyka przekłada się na bezwzględną korzyść w odniesieniu do odsetka 3-letniego czasu przeżycia bez choroby w wysokości 11,8 punktów procentowych (87,2% versus 75,4%) na korzyść grupy AC→PH (Herceptin).

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 Herceptin w grupie kontrolnej (cross-over), dołączenie produktu Herceptin do chemioterapii z paklitakselem zmniejszyło ryzyko nawrotu choroby o 52%. Dołączenie produktu Herceptin do chemioterapii z paklitakselem wiązało się również ze spadkiem ryzyka zgonu o 37%.

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→P H 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 7:

Tabela 7. Ostateczna analiza przeżycia całkowitego dla łącznej analizy badań NSABP B-31 i NCCTG N9831 :

Parametr	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	Współczynnik znamienności statystycznej p wobec AC→P	Współczynnik Ryzyka (HR) wobec AC→P (95% CI)
Zgony (zdarzenia dla OS) Liczba pacjentów ze zdarzeniem (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

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

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

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

Docetaksel był podawany w następujący sposób:

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

lub

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

następnie podawano:

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

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

Wyniki analizy skuteczności badania BCIRG 006 zostały podsumowane w Tabelach 8 i 9. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 2,9 lat w grupie AC→D oraz 3,0 lata w grupach AC→DH oraz DCarbH.

Tabela 8: Przegląd analiz skuteczności BCIRG 006 AC→D względem AC→DH

Parametr	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Współczynnik ryzyka względego AC→D (95% CI) wartość p
Czas przeżycia bez choroby Liczba pacjentów ze zdarzeniem	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p< 0,0001
Odległy nawrót Liczba pacjentów ze zdarzeniem	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p<0,0001
Ogólne przeżycie (zgon) Liczba pacjentów ze zdarzeniem	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 9: Przegląd analiz skuteczności BCIRG 006 AC→D względem DCarbH

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

AC→D = doksorubicyna plus cyklofosfamid, a następnie docetaksel; DCarbH = docetaksel, karboplatyna i trastuzumab; CI = przedział ufności

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

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

Dodatkowo retrospektywna analiza eksploracyjna została przeprowadzona na danych z analizy łącznej (ang. JA - joint analysis) badań klinicznych NSABP B-31/NCCTG N9831* i BCIRG006 zdarzeń przeżycia bez progresji choroby (DFS) i objawowych incydentów sercowych, wyniki podsumowano w tabeli10:

Tabela 10: Wyniki retrospektywnej analizy eksploracyjnej przeprowadzonej na podstawie analizy łącznej badań klinicznych NSABP B-31/NCCTG N9831* oraz BCIRG006 dotyczące czasu przeżycia bez objawów choroby oraz objawowych zdarzeń sercowych

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 i NCCTG N9831) *	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Pierwotna 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
Analiza retrospektywna eksploracyjna Współczynnik ryzyka w zakresie DFS i objawowych incydentów sercowych w długoterminowej obserwacji** (95% CI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doksorubicyna; C: cyklofosamid; 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 2,0 lata w ramieniu AC→PH

** Mediana czasu trwania długoterminowej obserwacji dla połączonej 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)

Wczesny rak piersi - (leczenie neoadjuwantowe-adjuwantowe)

Postać dożylna

Dotychczas nie są dostępne wyniki, które porównują skuteczność produktu Herceptin podawanego w skojarzeniu z chemioterapią w terapii adjuwantowej z uzyskanymi w terapii neo-adjuwantowej/adjuwantowej.

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

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

w następującej kolejności:

- Dokсорubicyna 60 mg/m² i paklitaksel 150 mg/m² podawane co 3 tygodnie przez 3 cykle,

następnie

- Paklitaksel 175 mg/m² podawany co 3 tygodnie przez 4 cykle,

następnie

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

Następnie, po zabiegu operacyjnym

- dodatkowe cykle adjuwantowe produktu Herceptin (do ukończenia 1 roku terapii)

Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu MO16432 przedstawiono w Tabeli 11.

Mediana czasu obserwacji w grupie przyjmującej produkt Herceptin wyniosła 3,8 lat.

Tabela 11: Wyniki badań skuteczności w badaniu MO16432

Parametr	Chemioterapia + Herceptin (n=115)	Sama chemioterapia (n=116)	
Przeżycie wolne od zdarzenia			Współczynnik ryzyka (95% CI)
Liczba pacjentów ze zdarzeniem	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Całkowita odpowiedź patologiczna* (95% CI)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	P=0,0014
Przeżycie całkowite			Współczynnik ryzyka (95% CI)
Liczba pacjentów ze zdarzeniem	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

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

Bezwzględna korzyść w postaci 3-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń została oszacowana na 13 punktów procentowych (65 % w porównaniu do 52 %) na korzyść grupy otrzymującej produkt Herceptin.

Postać podskórna

Badanie BO22227 zostało zaprojektowane w celu wykazania równoważności leczenia produktem Herceptin podawanego podskórnie względem produktu Herceptin podawanego dożylnie na podstawie pierwszorzędowych punktów końcowych PK i skuteczności (odpowiednio C_{trough} trastuzumabu przed dawką cyklu 8 i współczynnik pCR podczas zabiegu radykalnego). Ogółem 595 pacjentów z HER2-dodatnim operacyjnym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi (w tym zapalnym rakiem piersi) przyjmowało 8 cykli produktu Herceptin podawanego dożylnie lub produktu Herceptin podawanego podskórnie jednocześnie z chemioterapią (4 cykle docetakselu, 75 mg/m² we wlewie dożylnym, a następnie FEC([5-fluorouracyl, 500 mg/m²; epirubicynę, 75 mg/m², cyklofosamid, po 500 mg/m² w bolusie lub wlewie dożylnym]), a następnie byli poddani leczeniu operacyjnemu i kontynuowali leczenie z użyciem produktu Herceptin podawanego dożylnie lub produktu Herceptin podawanego podskórnie wg randomizacji początkowej przez dodatkowe 10 cykli przez 1 rok leczenia.

W analizie pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności, pCR, zdefiniowanego jako brak inwazyjnych komórek nowotworowych w piersi, uzyskano wskaźniki 40,7% (95% CI: 34,7; 46,9) w grupie przyjmującej produkt Herceptin dożylnie oraz 45,4% (95% CI: 39,2%; 51,7%) w grupie przyjmującej produkt Herceptin podskórnie; różnica wynosiła 4,7 punktów procentowych na korzyść produktu Herceptin podawanego podskórnie. Dolna granica jednostronnego 97,5% przedziału ufności dla różnicy w zakresie wskaźników pCR wynosiła -4,0, wykazując równoważność produktu Herceptin podawanego podskórnie dla punktu końcowego.

Tabela 12 Podsumowanie całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR)

	Herceptin IV (N = 263)	Herceptin SC (N=260)
pCR (brak inwazyjnych komórek nowotworowych w piersi)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
Nieodpowiadający na leczenie	156 (59,3%)	142 (54,6%)
Dokładnie 95% CI dla współczynnika pCR*	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Różnica w pCR (SC minus IV ramię)	4,70	
Dolna granica jednostronna 97,5% CI dla różnic w pCR**	-4,0	

*przedział ufności dla jednej próbki dwumianowej metodą Pearson-Clopper

**Korekta ciągłości Anderson i Hauck (1986) została użyta w obliczeniach

Analizy z długoterminową medianą okresu obserwacji przekraczającą 40 miesięcy potwierdziły nie mniejszą skuteczność Herceptin w formie podskórnej wobec produktu Herceptin w formie dożylnej wraz z porównywalnymi wynikami EFS i OS (w ramieniu z produktem Herceptin w formie dożylnej 3-letni odsetek EFS wyniósł 73% wobec 76% w ramieniu z Herceptin w formie podskórnej, oraz w ramieniu z produktem Herceptin w formie dożylnej 3-letni odsetek OS wyniósł 90% wobec 92% w ramieniu z produktem Herceptin w formie podskórnej).

Informacje dotyczące równoważności punktu końcowego PK, wartość C_{trough} trastuzumabu w stanie równowagi na końcu cyklu 7, znajdują się w punkcie 5.2. Właściwości Farmakokinetyczne.

Porównanie profili bezpieczeństwa zamieszczono w punkcie 4.8.

Analiza końcowa przeprowadzona przy medianie okresu obserwacji przekraczającej 70 miesięcy wykazała podobne EFS i OS u pacjentów, którzy otrzymali Herceptin w postaci dożylnej i tych, którzy otrzymali Herceptin w postaci podskórnej. Wskaźnik 6-letniego EFS wyniósł 65% w obu grupach (populacja ITT: HR=0,98 [95% CI: 0,74; 1,29]), a wskaźnik OS wyniósł 84% w obu grupach (populacja ITT: HR=0,94 [95% CI: 0,61; 1,45]).

Badanie MO28048 oceniające bezpieczeństwo i tolerancję produktu Herceptin w postaci podskórnej stosowanego w leczeniu adjuwantowym pacjentów z HER2 dodatnim EBC którzy zostali włączeni zarówno do kohorty z produktem Herceptin podawanym podskórnie ze strzykawki (n=1868 pacjentów, włączając 20 pacjentów otrzymujących terapię neoadjuwantową) lub produktu Herceptin podawanym podskórnie przy użyciu urządzenia do iniekcji (n=710 pacjentów, włączając 21 pacjentów otrzymujących terapię neoadjuwantową) nie ujawniło żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Wyniki były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa dla produktu Herceptin w postaci dożylnej i produktu Herceptin w postaci podskórnej. Ponadto, leczenie pacjentów o mniejszej masie ciała stałą dawką produktu Herceptin w postaci podskórnej w leczeniu adjuwantowym EBC nie wiązało się ze wzrostem ryzyka w zakresie bezpieczeństwa, zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych, w porównaniu z pacjentami o większej masie ciała. Ostateczne wyniki badania BO22227 przy medianie obserwacji przekraczającej 70 miesięcy były również spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu Herceptin w postaci dożylnej i produktu Herceptin w postaci podskórnej oraz nie obserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Herceptin we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w raku piersi. Patrz punkt 4.2 (stosowanie u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu fazy III BO22227 porównywano właściwości farmakokinetyczne trastuzumabu w dawce wynoszącej 600 mg podawanej co trzy tygodnie podskórnie do postaci podawanej dożylnie (dawka nasycająca 8 mg/kg, dawka podtrzymująca 6 mg/kg co trzy tygodnie). Dane farmakokinetyczne dla pierwszorzędnego punktu końcowego, C_{min} przed podaniem dawki w cyklu 8 wykazały równoważność PK dla produktu leczniczego Herceptin podawanego podskórnie względem grupy, w której Herceptin podawano dożylnie, po skorygowaniu wyników z uwzględnieniem masy ciała.

Średnie wartości C_{trough} podczas neoadjuwantowej fazy leczenia przed podaniem dawki w cyklu 8, były wyższe w grupie przyjmującej Herceptin podskórnie (78,7 µg/ml) niż w grupie przyjmującej Herceptin dożylnie (57,8 µg/ml). Podczas adjuwantowej fazy leczenia, przed podaniem dawki w cyklu 13 średnie obserwowane wartości C_{trough} w grupie przyjmującej Herceptin podskórnie i grupie przyjmującej Herceptin dożylnie wynosiły odpowiednio 90,4 µg/ml i 62,1 µg/ml. Na podstawie obserwowanych danych w badaniu BO22227 stan stacjonarny dla postaci dożylnej został osiągnięty w cyklu 8. Przy formie podskórnej produktu Herceptin, stężenia w stanie stacjonarnym w przybliżeniu ustalały się po dawce podanej w 7 cyklu (dawka przed cyklem 8) z małym wzrostem stężenia (<15%) do cyklu 13. Wartość średnia C_{trough} przed podaniem podskórnym w cyklu 18 wyniosła 90,7 µg/ml i była zbliżona do wartości w cyklu 13, co sugeruje brak dalszego wzrostu po cyklu 13.

Mediana T_{max} po podaniu podskórnym wynosiła około 3 dni z wysoką zmiennością międzyosobniczą (zakres 1–14 dni). Wartość średnia C_{max} była zgodnie z oczekiwaniami niższa w przypadku podskórnej postaci Herceptin (149 µg/ml) w porównaniu z grupą otrzymującą postać dożylną (wartość po wlewie: 221 µg/ml).

Średnia wartość AUC_{0-21} po podaniu dawki w cyklu 7 w przypadku podawanej podskórnej postaci produktu Herceptin była około 10% wyższa niż w przypadku postaci produktu Herceptin podawanej dożylnie; średnie wartości AUC wynosiły odpowiednio 2268 µg/ml•dobę i 2056 µg/ml•dobę. Wartość AUC_{0-21} w cyklu 12 (adjuwant) w przypadku produktu Herceptin do podawania podskórnego była o około 20% wyższa niż w przypadku postaci podawanej dożylnie; średnie wartości wynosiły odpowiednio 2610 µg/ml•dobę i 2179 µg/ml•dobę. Ze względu na znaczący wpływ masy ciała na eliminację trastuzumabu i stosowanie stałej dawki w przypadku podania podskórnego różnica w narażeniu pomiędzy postacią podawaną podskórnie a postacią dożylną była zależna od masy ciała: w przypadku pacjentów o wadze <51 kg średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym była o około 80% wyższa po podaniu podskórnym niż po podaniu dożylnym, natomiast w grupie o najwyższej masie ciała (>90 kg) wartość AUC była o 20% niższa po podaniu podskórnym niż po podaniu dożylnym.

Populacyjny farmakokinetyczny model z równoległą liniową i nieliniową eliminacją z kompartmentu centralnego został skonstruowany przy użyciu zbiorczych danych farmakokinetycznych dla Herceptin SC i Herceptin IV pochodzących z badania III fazy BO22227 opisujących obserwowane stężenia farmakokinetyczne po podaniu Herceptin IV i Herceptin SC u pacjentów z EBC. Biodostępność trastuzumabu podawanego w formie podskórnej oszacowano na poziomie 77,1% a stałą współczynnika absorpcji pierwszego podania oszacowano na 0,4 dnia⁻¹. Klirens liniowy wynosił 0,111 l/dzień a objętość kompartmentu centralnego (V_c) 2,91 l. Wartość parametru Michaelis-Menten wynosiła 11,9 mg/dzień i 33,9 µg/ml odpowiednio dla V_{max} i K_m . Masa ciała i poziom aminotransferazy asparaginianowej (SGPT/ALT) w surowicy wykazywały istotny statystycznie wpływ na farmakokinetykę, chociaż symulacje wykazały, że nie jest konieczna zmiana dawkowania trastuzumabu u pacjentów z EBC. Populacyjne przewidywane farmakokinetyczne wartości ekspozycji (mediana od 5-ego - 95-ego percentyla) dla schematów dawkowania produktu Herceptin SC u pacjentów z EBC przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13 Populacyjne przewidywane farmakokinetyczne wartości ekspozycji (mediana od 5-ego - 95-ego percentyla) w trzytygodniowym schemacie dawkowania produktu Herceptin SC 600mg u pacjentów z EBC

Pierwotny typ nowotworu i schemat dawkowania	Cykl	N	C _{min} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-21dni} (µg.dzień/ml)
EBC 600 mg Herceptin SC co trzy tygodnie	Cykl 1	297	28,2 (14,8 – 40,9)	79,3 (56,1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	Cykl 7 (stan równowagi)	297	75,0 (35,1 - 123)	149 (86,1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

Eliminacja trastuzumabu

Okres eliminacji trastuzumabu był oceniany w czasie podania podskórnego przy użyciu farmakokinetycznego modelu populacyjnego. 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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Herceptin w formie dożylniej

W badaniach w ciągu 6 miesięcy podawania nie obserwowano ostrej, czy związanej z wielokrotną dawką toksyczności, ani też toksycznego wpływu na reprodukcję w teratologii, na płodność kobiet, czy też późnej toksyczności ciąży w badaniach transportu łożyskowego. Produkt Herceptin nie jest genotoksyczny. Badanie trehalozy, głównej substancji pomocniczej, nie ujawniło żadnej toksyczności.

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

Herceptin w formie podskórnej

Przeprowadzono badanie na królikach z zastosowaniem pojedynczej dawki i 13-tygodniowe badanie toksyczności na małpach Cynomolgus z zastosowaniem dawek wielokrotnych. Celem badania na królikach była analiza tolerancji po podaniu miejscowym. Badanie 13-tygodniowe przeprowadzono w celu potwierdzenia, że zmiana drogi podania produktu i zastosowanie nowatorskiej substancji pomocniczej, rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy (rHuPH20), nie miały wpływu na bezpieczeństwo produktu Herceptin. Produkt Herceptin podawany podskórnie był dobrze tolerowany zarówno miejscowo, jak i ogólnoustrojowo.

Hialuronidaza występuje w większości tkanek organizmu ludzkiego. Dane niekliniczne dotyczące rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania toksyczności wielokrotnych dawek z uwzględnieniem punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego. Badania toksyczności reprodukcyjnej z użyciem enzymu rHuPH20 wykazały działanie toksyczne dla zarodka i płodu u myszy przy wysokim narażeniu ogólnoustrojowym, jednak nie stwierdzono w nich potencjału teratogenego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20)
Jednowodny chlorowodorek histydyny
Histydyna
 α,α -trehalozy dwuwodnian
Metionina
Polisorbat 20 (E432)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt Herceptin podawany podskórnie jest gotowym do użycia roztworem, którego nie należy mieszać ani rozcieńczać z innymi produktami.

Nie obserwowano niezgodności między produktem Herceptin w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych, a strzykawkami z polipropylenu lub poliwęglanu, igłami transferowymi i iniekcijnymi ze stali nierdzewnej oraz korkami Luer z polietylenu.

6.3 Okres ważności

21 miesięcy

Po przeniesieniu produktu leczniczego z fiolki do strzykawki zachowuje on stabilność fizyczną i chemiczną przez 28 dni w temperaturze 2°C–8°C oraz przez 6 godzin (łącznie czas przebywania produktu w fiolce i w strzykawce) w temperaturze otoczenia (maks. 30°C) w rozproszonym świetle dziennym.

Ze względu na fakt, iż produkt Herceptin nie zawiera żadnych środków bakteriobójczych, z mikrobiologicznego punktu widzenia lek należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu z lodówki należy podać lek Herceptin podskórnie w ciągu 6 godzin; produktu nie należy przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedna fiolka o objętości 6 ml wykonana ze szkła typu I, przezroczysta, z korkiem z gumy butylowej powlekany warstwą fluoro-żywicy, zawierająca 5 ml (600 mg trastuzumabu).

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

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

Przed podaniem produktu Herceptin należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany produkt nie zawiera żadnych widocznych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia.

Produkt Herceptin podawany podskórnie jest przeznaczony do jednorazowego użytku.

Ze względu na fakt, iż produkt Herceptin nie zawiera żadnych środków bakteriobójczych, z mikrobiologicznego punktu widzenia lek powinien być zużyty natychmiast. W przypadku, gdy lek nie zostanie wykorzystany natychmiast przygotowanie powinno mieć miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych. Po przeniesieniu roztworu do strzykawki zaleca się zabezpieczenie igły w celu uniknięcia wysychania roztworu w igle, tym samym pogarszając jakość leku. Igłę do zastrzyków podskórnych należy zamocować na strzykawce bezpośrednio przed podaniem leku po skorygowaniu objętości leku do 5 ml.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/145/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 lipca 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

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

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

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Roche Diagnostics GmbH
Pharma Biotech Penzberg
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Niemcy

Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link
637394 Singapur

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd
35 Tuas South Ave. 6
637377 Singapur
Singapur

Lonza Portsmouth
101 International Dr.
Portsmouth, NH 03801
USA

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Herceptin 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trastuzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: jednowodny chlorowodorek histydyny, histydynę, dwuwodnian α,α -trehalozy, polisorbát 20.

Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C)

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/145/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Herceptin 600 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce
trastuzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 600 mg/5 ml trastuzumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), jednowodny chlorowodorek histydyny, histydyne, α,α -trehalozy dwuwodnian, metioninę, polisorbat 20, wodę do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do podawania podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem
Nie zamrażać

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/145/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Herceptin 600 mg roztwór do wstrzykiwań
trastuzumab
Wyłącznie do podawania podskórnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

600 mg/5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Herceptin 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji trastuzumab

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

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

Spis treści ulotki:

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

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

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

Lekarz może przepisać lek Herceptin 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. Herceptin 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, wtedy w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu nowotworów kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Herceptin

Nie stosować leku Herceptin jeżeli:

- pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na trastuzumab, białka mysie lub którykolwiek z pozostałych składników leku Herceptin (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 Herceptin 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 Herceptin. 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 Herceptin.

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Lek Herceptin a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce 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 Herceptin do 7 miesięcy od jego zakończenia przed rozpoczęciem przyjmowania innego leku.

Ciąża i karmienie piersią

- 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 Herceptin oraz przez przynajmniej 7 miesięcy po zakończeniu leczenia.

- Lekarz udzieli pacjentce porady na temat ryzyka i korzyści wynikających z leczenia lekiem Herceptin podczas ciąży. W rzadkich przypadkach u kobiet ciężarnych otrzymujących Herceptin obserwowano zmniejszenie ilości płynu (owodniowego), który otacza rozwijające się dziecko w macicy. Ten stan może być szkodliwy dla dziecka w macicy i może być związany z nieprawidłowym rozwojem płuc prowadzący do zgonu.

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

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Herceptin 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.

Lek Herceptin zawiera polisorbat

Lek Herceptin zawiera 0,6 mg polisorbatu 20 w każdej fiole 150 mg, co odpowiada stężeniu 0,083 mg/ml (po rozpuszczeniu w 7,2 ml jałowej wody do wstrzykiwań). Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Herceptin

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

Dostępne są dwa rodzaje (postaci) leku Herceptin:

- jeden jest podawany w postaci wlewu do żyły (infuzja dożylna)
- drugi jest podawany w postaci wstrzyknięcia pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Ważne jest, aby sprawdzić etykiety leku, w celu upewnienia się, że podawana jest prawidłowa postać leku, jaką przepisano. Postać dożylna leku Herceptin nie jest przeznaczona do podawania podskórnego i należy podawać ją wyłącznie we wlewie dożylnym.

Lekarz może rozważyć zamianę leczenia pacjenta lekiem Herceptin do podawania dożylnego na lek Herceptin do podawania podskórnego (i odwrotnie), jeżeli jest to odpowiednie dla pacjenta.

Postać dożylna leku Herceptin jest podawana w postaci wlewu dożylnego („kroplówki”) bezpośrednio do żyły pacjenta. Pierwsza dawka leku jest podawana przez 90 minut i pacjent będzie obserwowany 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 sprawy z pacjentem.

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

We wczesnym stadium raka piersi, raku piersi z przerzutami lub raku żołądka z przerzutami lek Herceptin jest podawany co 3 tygodnie. W przypadkach raka piersi z przerzutami produkt Herceptin może być podawany raz w tygodniu.

Przerwanie podawania leku Herceptin

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, Herceptin 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 Herceptin mogą wystąpić dreszcze, gorączka i inne objawy grypopodobne. Te objawy są bardzo częste (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób). Inne związane z wlewem działania to: 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 i osłabienie. Niektóre z tych objawów mogą być ciężkie, w niektórych przypadkach wystąpił zgon (patrz punkt 2 “Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Objawy te zwykle występują podczas pierwszego wlewu dożylnego („kroplówki” podawanej do żyły) i podczas pierwszych kilku godzin od jego rozpoczęcia. Są one zwykle przemijające. Pacjent będzie nadzorowany przez personel medyczny w trakcie wlewu i przynajmniej przez 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.

Ciężkie działania niepożądane

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

- 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 któregośkolwiek z wymienionych powyżej objawów po zakończeniu leczenia lekiem Herceptin należy skontaktować się z lekarzem i poinformować o wcześniejszym leczeniu lekiem Herceptin.

Bardzo częste działania niepożądane po zastosowaniu leku Herceptin: 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), której czasem towarzyszy gorączka
- 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 kończyn
- zaczerwienienie, obrzęk i owrzodzenie w jamie ustnej i/lub gardle
- ból, obrzęk, zaczerwienienie lub mrowienie rąk i/lub stóp
- duszność
- ból głowy
- kaszel
- wymioty
- nudności

Częste działania niepożądane po zastosowaniu leku Herceptin: mogą wystąpić rzadziej 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 po zastosowaniu leku Herceptin: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób:

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

Rzadkie działania niepożądane po zastosowaniu leku Herceptin: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 osób:

- żółtaczka
- reakcje anafilaktyczne

Inne działania niepożądane po zastosowaniu leku Herceptin, których częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych:

- 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 prawidłowych wartości
- trudności w oddychaniu w pozycji leżącej
- uszkodzenie wątroby
- obrzęk twarzy, warg i gardła
- niewydolność nerek
- zmniejszenie ilości płynu otaczającego dziecko w macicy poniżej prawidłowych wartości
- zaburzenia rozwoju płuc u dziecka w życiu płodowym
- zaburzenia rozwoju nerek u dziecka w życiu płodowym

Niektóre z występujących działań niepożądanych mogą być związane z chorobą podstawową – rakiem. W przypadku, gdy pacjent otrzymuje produkt Herceptin w skojarzeniu z chemioterapią, niektóre działania niepożądane mogą być wywołane chemioterapią.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Herceptin

Herceptin 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 być zużyte bezpośrednio po przygotowaniu. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za okres i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialna jest osoba przygotowująca i podająca produkt. Okres ten zazwyczaj nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do- 8°C.
- Nie stosować leku Herceptin w przypadku zauważenia widocznych cząstek 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 Herceptin

- Substancją czynną leku Herceptin jest trastuzumab. Każda fiolka zawiera 150 mg trastuzumabu, który należy rozpuścić w 7,2 ml wody do iniekcji. Przygotowany roztwór zawiera około 21 mg/ml trastuzumabu.
- Ponadto lek zawiera jednowodny chlorowodorek histydyny, histydynę, dwuwodnian α,α -trehalozy, polisorbata 20 (E432) (patrz punkt 2 „Lek Herceptin zawiera polisorbit”).

Jak wygląda lek Herceptin i co zawiera opakowanie

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

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

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

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 67 039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Denmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska
Roche Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

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 Herceptin 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 fiolki i upewnić się, że sporządzanym produktem leczniczym jest Herceptin (trastuzumab), a nie inny produkt leczniczy zawierający trastuzumab (np. trastuzumab emtanzyna lub trastuzumab derukstekan).

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

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

Po aseptycznym rozpuszczeniu w sterylnej wodzie do iniekcji roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 48 godzin w temperaturze od 2°C - 8°C. Przygotowanego roztworu nie wolno zamrażać.

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

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

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 Herceptin rozpuszcza się w 7,2 ml wody do iniekcji (nie załączonej w opakowaniu). Nie należy stosować innych rozpuszczalników. Roztwór produktu Herceptin 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 fiolki.

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

Instrukcja aseptycznego przygotowywania roztworu:

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

Instrukcja aseptycznego rozcieńczania odtworzonego 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:

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

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Herceptin 600 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce trastuzumab

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

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

Spis treści ulotki:

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

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

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

Lekarz może przepisać lek Herceptin w leczeniu raka piersi:

- 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. Herceptin może być przepisany w skojarzeniu z chemioterapeutykami paklitaksem lub docetaksem jako leczenie pierwszego rzutu raka piersi z przerzutami lub może być przepisany samodzielnie jeżeli 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).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Herceptin

Nie stosować leku Herceptin jeżeli:

- pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na trastuzumab (substancję czynną leku Herceptin), białka mysie lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienionych w punkcie 6).
- u pacjenta występują spoczynkowe zaburzenia oddechowe spowodowane chorobą nowotworową lub jeżeli konieczne jest stosowanie tlenoterapii.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lekarz będzie ściśle nadzorował terapię.

Kontrola serca

Leczenie lekiem Herceptin w monoterapii lub w skojarzeniu z taksanem może mieć wpływ na czynność serca, zwłaszcza jeżeli 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 Herceptin. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy niewydolności serca (tj. nieprawidłowego 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 Herceptin.

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

- u pacjenta stwierdzono wcześniej niewydolność serca, chorobę wieńcową, wadę zastawkową serca (szmery serca) lub nadciśnienie tętnicze lub jeśli pacjent stosował w przeszłości lub stosuje obecnie leki przeciw nadciśnieniu tętniczemu.
- pacjent kiedykolwiek otrzymywał lub otrzymuje leki o nazwie doksorubicyna lub epirubicyna (leki stosowane w terapii nowotworowej). Te leki (lub inne antracykliny) mogą uszkadzać mięsień sercowy i zwiększyć ryzyko wystąpienia chorób serca pod wpływem terapii lekiem Herceptin.
- u pacjenta występuje duszność, zwłaszcza gdy jednocześnie stosuje się taksan. Herceptin może powodować trudności w oddychaniu, zwłaszcza, gdy podawany jest po raz pierwszy. 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, występował zgon podczas podawania leku Herceptin.
- pacjent był kiedykolwiek poddawany innej terapii przeciwnowotworowej.

W przypadku terapii lekiem Herceptin w połączeniu z jakimkolwiek innym lekiem stosowanym w leczeniu raka, na przykład paklitakselem, docetakselem, inhibitorem aromatazy, karboplatiną lub cisplatiną, należy zapoznać się również z ulotkami tych leków.

Dzieci i młodzież

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

Lek Herceptin a inne leki

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

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

Ciąża i karmienie piersią

- 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 Herceptin oraz przez przynajmniej 7 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Lekarz udzieli pacjentce rady na temat ryzyka i korzyści wynikających z leczenia produktem Herceptin podczas ciąży. W rzadkich przypadkach u kobiet ciężarnych otrzymujących Herceptin obserwowano zmniejszenie ilości płynu (owodniowego), który otacza rozwijające się dziecko w macicy. Ten stan może być szkodliwy dla dziecka w macicy i może mieć związek z nieprawidłowym rozwojem płuc prowadzącym do zgonu.

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

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Lek Herceptin zawiera sól

Lek Herceptin zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek Herceptin zawiera polisorbát

Lek Herceptin zawiera 2,0 mg polisorbátu 20 w każdej fiołce 600 mg/5 ml, co odpowiada stężeniu 0,4 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Herceptin

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien oznaczyć ilość receptora HER2 w guzie. Tylko pacjenci z dużą ilością receptora HER2 mogą być leczeni lekiem Herceptin. Lek Herceptin powinien być podawany wyłącznie przez lekarza lub pielęgniarkę.

Dostępne są dwa rodzaje (postaci) leku Herceptin:

- jeden jest podawany w postaci wlewu do żyły (infuzja dożylna)
- drugi jest podawany w postaci wstrzyknięcia pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Ważne jest, aby sprawdzić etykiety leku, w celu upewnienia się, że podawana jest prawidłowa postać leku, jaką przepisano. Lek Herceptin o stałej dawce do podawania podskórnego nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być stosowany wyłącznie w formie wstrzyknięcia podskórnego.

Lekarz może rozważyć zmianę leczenia pacjenta lekiem Herceptin do podawania dożylnego na lek Herceptin do podawania podskórnego (i odwrotnie), jeżeli jest to odpowiednie dla pacjenta.

W celu zapobiegnięcia pomyłkom medycznym ważne jest sprawdzenie etykiet na fiołkach aby upewnić się, że lekiem przygotowywanym i podawanym jest Herceptin (trastuzumab), a nie inny lek zawierający trastuzumab (np. trastuzumab emtanzyna lub trastuzumab derukstekan). Zalecaną dawką leku jest 600 mg. Lek Herceptin jest podawany w zastrzyku podskórnym przez 2 do 5 minut co 3 tygodnie.

Zastrzyk należy podawać naprzemiennie w lewe i prawe udo. Kolejne zastrzyki należy podawać w miejscu oddalonym od miejsca podawania poprzedniego o przynajmniej 2,5 cm. Nie należy podawać zastrzyku w miejscu zaczerwienionym, posiniaczonym bolesnym lub stwardniałym.

Jeżeli podczas terapii lekiem Herceptin stosowane są inne leki podawane podskórnym, należy wybrać inne miejsce wstrzyknięcia.

Leku Herceptin nie można mieszać, ani rozcieńczać z innymi lekami.

Przerwanie stosowania leku Herceptin

Nie należy przerywać leczenia bez konsultacji z lekarzem. Należy przyjmować wszystkie zalecane dawki we właściwym czasie co 3 tygodnie; dzięki temu lek będzie działał skutecznie.

Zanim lek zostanie usunięty z organizmu pacjenta może minąć do 7 miesięcy. W związku z tym lekarz może zdecydować o dalszym sprawdzaniu czynności pracy serca pacjenta, nawet po zakończeniu leczenia.

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Podczas leczenia lekiem Herceptin mogą wystąpić dreszcze, gorączka i inne objawy grypopodobne. Te objawy są bardzo częste (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób). Inne objawy 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 i osłabienie. Niektóre z tych objawów mogą być ciężkie, w niektórych przypadkach wystąpił zgon (patrz punkt Ostrzeżenia i środki ostrożności).

Lekarz prowadzący lub pielęgniarka będą sprawdzać, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane podczas podawania leku oraz przez 30 minut po podawaniu pierwszej dawki leku oraz przez 15 minut po podaniu kolejnych dawek leku.

Ciężkie działania niepożądane

Inne działania niepożądane mogą wystąpić w każdej chwili podczas leczenia produktem Herceptin. **W przypadku zauważenia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce:**

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

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

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

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

Dostępne są dwa rodzaje (postaci) leku Herceptin:

- jedna jest podawana w postaci wlewu do żyły przez 30 do 90 minut
- druga jest podawana w postaci podskórnego wstrzyknięcia trwającego od 2 do 5 minut.

W badaniu klinicznym porównującym obie postaci leku zakażenia i zdarzenia dotyczące serca wymagające leczenia szpitalnego były częstsze w przypadku postaci podawanej podskórnie. Częściej również występowały reakcje miejscowe w miejscu podania oraz częściej występowało zwiększenie ciśnienia krwi. Pozostałe działania niepożądane były podobne.

Bardzo częste działania niepożądane po zastosowaniu leku Herceptin: 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 i białych krwinek (które uczestniczą w walce z infekcjami) której czasem towarzyszy gorączka
- 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 (bezsenna noc)
- 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 po zastosowaniu leku Herceptin: mogą wystąpić rzadziej 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 po zastosowaniu leku Herceptin: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób:

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

Rzadkie działania niepożądane po zastosowaniu leku Herceptin: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 osób:

- żółtaczka
- reakcje anafilaktyczne

Inne działania niepożądane po zastosowaniu leku Herceptin: których częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych to:

- nieprawidłowe lub zaburzone krzepnięcie krwi
- wysoki poziom 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 prawidłowych wartości
- trudności w oddychaniu w pozycji leżącej
- uszkodzenie wątroby
- obrzęk twarzy, warg i gardła
- niewydolność nerek
- zmniejszenie ilości płynu otaczającego dziecko w macicy poniżej prawidłowych wartości
- zaburzenia rozwoju płuc u dziecka w życiu płodowym
- zaburzenia rozwoju nerek u dziecka w życiu płodowym

Niektóre z występujących działań niepożądanych mogą być związane z chorobą podstawową (rakiem piersi). W przypadku, gdy pacjent otrzymuje lek Herceptin w skojarzeniu z chemioterapią, niektóre działania niepożądane mogą być wywołane chemioterapią.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać Herceptin

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.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Po otwarciu fiolki roztwór należy zużyć natychmiast.

Nie stosować leku Herceptin w przypadku zauważenia widocznych cząstek lub zmiany zabarwienia przed podaniem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Herceptin

- Substancją czynną leku Herceptin jest trastuzumab. Każda fiolka zawiera 600 mg/5ml trastuzumabu.
- Ponadto lek zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), jednowodny chlorowodorek histydyny, histydynę, dwuwodzian α,α -trehalozy, metioninę, polisorbitat 20 (E432) i wodę do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Herceptin zawiera polisorbitat”).

Jak wygląda lek Herceptin i co zawiera opakowanie

Herceptin ma postać roztworu podawanego podskórnie i jest dostępny w szklanej fiolce z korkiem z gumy butylowej zawierającej 5 ml (600 mg) trastuzumabu. Roztwór jest przezroczysty lub opalizujący bezbarwny lub żółtawy.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Podmiot Odpowiedzialny

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

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

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 67 039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 -1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

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.