

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zercepac 60 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Zercepac 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Zercepac 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zercepac 60 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka zawiera 60 mg trastuzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1 wytwarzanego w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i poddanego procesowi oczyszczania metodami chromatografii powinowactwa i chromatografii jonowymiennej, obejmującemu procedury swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.

Zercepac 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

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

Zercepac 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka zawiera 420 mg trastuzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1 wytwarzanego w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i poddanego procesowi oczyszczania metodami chromatografii powinowactwa i chromatografii jonowymiennej, obejmującemu procedury swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.

Przygotowany roztwór produktu Zercepac zawiera 21 mg/ml trastuzumabu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Liofilizowany proszek o barwie od białej do bladożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

Rak piersi z przerzutami

Zercepac 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 Zercepac 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 Zercepac w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza > 2 cm średnicy (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Zercepac 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

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

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

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

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

Stosowanie w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem

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

Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy

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

Wczesne stadium raka piersi

Schemat trzytygodniowy i tygodniowy

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

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

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

Rak żołądka z przerzutami

Schemat trzytygodniowy

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

Rak piersi i rak żołądka

Czas trwania leczenia

Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami lub rakiem żołądka z przerzutami powinni być leczeni produktem Zercepac do progresji choroby. Pacjenci z wczesnym rakiem piersi powinni być leczeni produktem Zercepac 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 Zercepac. 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 Zercepac, 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 Zercepac przez około 90 minut (schemat tygodniowy: 4 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 8 mg/kg). Następne dawki podtrzymujące produktu Zercepac 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 Zercepac u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt Zercepac przeznaczony jest wyłącznie do podania dożylnego. Dawka nasycająca powinna być podawana w 90-minutowym wlewie dożylnym. Nie podawać we wstrzyknięciu lub bolusie. Wlew dożylny produktu Zercepac 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 punkty 4.4 i 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 dożylnej postaci produktu Zercepac 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 wymagającą 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 Zercepac.

Zaburzenia czynności serca

Zalecenia ogólne

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

Wszyscy kandydaci do leczenia produktem Zercepac, 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 Zercepac. Przed rozpoczęciem terapii produktem Zercepac 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 Zercepac. Pacjenci otrzymujący antracykliny po odstawieniu produktu Zercepac 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 Zercepac. 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 Zercepac, jeśli do tej pory nie zaobserwowano klinicznych korzyści z jego stosowania.

Bezpieczeństwa kontynuacji lub wznowienia terapii produktem Zercepac 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 Zercepac, 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 Zercepac 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 trastuzumabem i kontynuowało leczenie i nie obserwowano dodatkowych zdarzeń sercowych.

Rak piersi z przerzutami

Produkt Zercepac 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 Zercepac, jest ono jednak mniejsze niż u pacjentów podczas jednoczesnego podawania produktu Zercepac 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 Zercepac. 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 Zercepac 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 trastuzumabu, stosowanego w ramach

leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego niezaawansowanego raka piersi. Z tego powodu u tych chorych nie zaleca się terapii produktem Zercepac.

Leczenie adjuwantowe

Produkt Zercepac 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 trastuzumab 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 trastuzumab był podawany jednocześnie z taksanami, niż wówczas gdy lek był stosowany sekwencyjnie po taksanach. Niezależnie od zastosowanego schematu, większość objawowych zdarzeń sercowych występowało w ciągu pierwszych 18 miesięcy. W jednym z 3 rejestracyjnych badań, w którym była dostępna mediana obserwacji 5,5 roku (BCIRG006) zaobserwowano ciągły wzrost skumulowanej częstości objawowych zdarzeń sercowych lub zmian LVEF u pacjentów, którzy otrzymywali trastuzumab jednocześnie z taksanem po wcześniejszym leczeniu antracyklinami, wynoszący do 2,37% w porównaniu z około 1% w dwóch grupach porównawczych (antracyklina plus cyklofosfamid, a następnie taksan, oraz taksan, karboplatyna i trastuzumab). Na podstawie analizy 4 dużych badań klinicznych dotyczących terapii uzupełniającej chorych o raka piersi określono następujące czynniki ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych: starszy wiek (> 50 lat), mała LVEF ($< 55\%$) wyjściowo, przed rozpoczęciem lub w trakcie terapii paklitakselem, zmniejszenie LVEF o 10 – 15 punktów procentowych oraz stosowanie leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu obecnie lub w przeszłości. U pacjentów poddanych terapii trastuzumabem ryzyko wystąpienia zaburzeń kardiologicznych po zakończeniu chemioterapii było większe w przypadku stosowania większej dawki całkowitej antracykliny przed rozpoczęciem terapii trastuzumabem oraz u pacjentów z nadwagą (indeks masy ciała [BMI] > 25 kg/m²).

Leczenie neoadjuwantowe – adjuwantowe

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

Jeżeli pacjentów poddano jednoczasowo pełnemu leczeniu składającemu się z produktu Zercepac 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 trastuzumab podawano równocześnie z chemioterapią neoadjuwantową, zawierającą 3 cykle doksorubicyny (skumulowana dawka 180 mg/m²).

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

W kluczowym badaniu BO22227 trastuzumab podawano jednocześnie z chemioterapią neoadjuwantową zawierającą 4 cykle epirubicyny (skumulowana dawka 300 mg/m²); przy medianie okresu obserwacji przekraczającej 70 miesięcy częstość występowania zastoinowej niewydolności serca wyniosła 0,3% w ramieniu z trastuzumabem 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 trastuzumabu obejmujące duszność, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, świsty, nadciśnienie, skurcz oskrzeli, tachyarytmię nadkomorową, zmniejszoną saturację tlenem, anafilaksję, zespół zaburzeń oddechowych, pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.8). Można stosować premedykację, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia tych powikłań. Większość 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 trastuzumabu. 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 Zercepac (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 trastuzumabu. Pacjenci powinni być ostrzeżeni o możliwości wystąpienia takiego opóźnienia oraz powinni być poinstruowani o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli tylko objawy te wystąpią.

Objawy ze strony układu oddechowego

Po wprowadzeniu trastuzumabu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji oddechowych związanych z podawaniem produktu (patrz punkt 4.8). Przypadki te czasem kończyły się zgonem pacjenta. Dodatkowo zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc obejmującej nacieki w płucach, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, zaburzenia oddechowe, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechową. Do czynników ryzyka śródmiąższowej choroby płuc należą wcześniejsze lub 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 Zercepac (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc, szczególnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie taksany.

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 Zercepac 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, że ekspozycja na paklitaksel i doksorubicynę (i ich główne metabolity 6- α -hydroksypaklitaksel POH i doksorubicynol DOL) nie została zmieniona w obecności

trastuzumabu (8 mg/kg lub 4 mg/kg *iv.* dawka nasycająca, a następnie odpowiednio dawki 6 mg/kg *iv.* co 3 tygodnie lub 2 mg/kg *iv.* co tydzień).

Jednakże, trastuzumab może podnosić całkowitą ekspozycję na jeden metabolit 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 trastuzumabu (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, że jednoczesne stosowanie trastuzumabu nie miało wpływu na farmakokinetykę pojedynczej dawki docetakselu. Badanie JP19959 było badaniem dodatkowym badania BO18255 (ToGA) prowadzonym u japońskich mężczyzn i kobiet jako pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka w celu oceny farmakokinetyki kapecytabiny i cisplatyny stosowanymi z trastuzumabem lub bez trastuzumabu. Wyniki tego małego dodatkowego badania sugerowały, że ekspozycja na bioaktywne metabolity (np. 5-FU) kapecytabiny nie była zmieniona przez jednoczesne stosowanie cisplatyny lub jednoczesne stosowanie cisplatyny z trastuzumabem. Jednak sama kapecytabina wykazywała wyższe stężenie i dłuższy okres półtrwania w połączeniu z trastuzumabem. Dane sugerują również, że farmakokinetyka cisplatyny nie była zmieniona pod wpływem jednoczesnego stosowania kapecytabiny lub jednoczesnego stosowania kapecytabiny z trastuzumabem.

Dane farmakokinetyczne z badania H4613g/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

Przez porównanie symulowanych stężeń trastuzumabu po stosowaniu trastuzumabu w monoterapii (4 mg/kg dawka nasycająca /2 mg/kg raz w tygodniu *iv.*) i obserwowanych stężeniach w surowicy krwi u 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 trastuzumabem z paklitakselem i z dwóch badań II fazy, w których trastuzumab był podawany w monoterapii (W016229 i MO 16982), u kobiet z MBC HER2-dodatnim wskazuje, że poszczególne i średnie stężenia minimalne trastuzumabu w surowicy są zróżnicowane w obrębie poszczególnych badań, jednak nie stwierdzono wyraźnego wpływu jednoczesnego podawania paklitakselu na farmakokinetykę trastuzumabu. Porównanie danych farmakokinetycznych trastuzumabu z badania M77004, w którym kobiety z HER2-dodatnim MBC leczono równocześnie trastuzumabem z paklitakselem i doksorubicyną do danych farmakokinetycznych trastuzumabu w badaniach, w których trastuzumab 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 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 Zerceptac i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 5.2).

Ciąża

Badania postaci dożylniej trastuzumabu dotyczące rozrodczości przeprowadzono na małpach Cynomolgus, podając im dawkę 25 razy większą od 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 trastuzumab może oddziaływać na zdolności rozrodcze. Na podstawie badań na zwierzętach nie zawsze można przewidzieć działanie u ludzi, dlatego też nie należy stosować trastuzumabu podczas ciąży chyba, że potencjalna korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

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

Karmienie piersią

Badania postaci dożylniej trastuzumabu, 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 Zercepac, 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

Zercepac ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia produktem Zercepac 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 trastuzumabu do chwili obecnej wymieniane są zaburzenia czynności serca, reakcje związane z wlewem, toksyczność hematologiczna (zwłaszcza neutropenia), zakażenia i reakcje związane z układem oddechowym.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

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

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

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania postaci dożylnej trastuzumabu 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
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
	⁺ Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
	⁺ Wstrząs anafilaktyczny	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często
	Jadłowstręt	Bardzo często
	Zespół rozpadu guza	Nieznana
	Hiperkaliemia	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Bezsennność	Bardzo często
	Lęk	Często
	Depresja	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
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
	Zapalenie osierdzia	Nieznana
	Rzadkoskurcz	Nieznana
	Obecność rytmu cwałowego	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Bardzo często
	⁺ ¹ Hipotensja	Często
	Rozszerzenie naczyń	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	⁺ Duszność	Bardzo często
	Kaszel	Bardzo często
	Krwawienie z nosa	Bardzo często
	Wodnisty katar	Bardzo często
	⁺ Zapalenie płuc	Często
	Astma	Często
	Zaburzenia płuc	Często
	⁺ Wysięk opłucnowy	Często
	⁺ 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

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	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
	Żółtaczka	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
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Małowodzie	Nieznana
	Hipoplazja nerek	Nieznana
	Hipoplazja płuc	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zapalenie piersi/zapalenie sutka	Często
	Oslabienie	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	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
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Obrzęki	Często
	Stłuczenia	Często

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

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

* 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 trastuzumabu i może prowadzić do zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4). U chorych poddanych terapii trastuzumabem wystąpiły objawy zaburzenia czynności serca, takie jak duszność (również w pozycji leżącej), nasilenie kaszlu, obrzęk płuc, obecność trzeciego tonu serca lub zmniejszenie wartości LVEF (patrz punkt 4.4).

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

Gdy trastuzumab podawano po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej, po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 12 miesięcy, niewydolność serca klasy III-IV wg NYHA 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 trastuzumabem wynosiła 0,8 %, a wskaźnik występowania łagodnych objawowych i bezobjawowych zaburzeń czynności lewej komory wynosił 4,6 %.

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

W kluczowych badaniach klinicznych, w których trastuzumab stosowano w ramach leczenia paliatywnego, częstość zaburzeń czynności serca wyniosła 9 % – 12 %, w przypadku terapii skojarzonej z paklitakselem w porównaniu z 1 % – 4 % u chorych poddanych leczeniu paklitakselem w monoterapii. Natomiast u chorych, u których trastuzumab stosowano w monoterapii, częstość zaburzeń serca wyniosła 6 % – 9%. Zaburzenia czynności serca najczęściej stwierdzano u chorych poddanych jednocześnie terapii trastuzumabem i chemioterapii zawierającej antracyklinę i cyklofosfamid (27 %) i była ona istotnie większa w porównaniu z częstością tego powikłania u chorych, u których stosowano jedynie chemioterapię złożoną z antracykliny i cyklofosfamidu (7 % – 10 %). W kolejnym przeprowadzonym badaniu, w którym czynność serca monitorowano

prospektywnie, objawowa niewydolność serca wystąpiła u 2,2 % chorych poddanych terapii trastuzumabem 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 trastuzumabem, doświadczyło jakiejkolwiek formy reakcji związanej z wlewem. Jednakże, większość reakcji związanych z wlewem ma nasilenie łagodne do umiarkowanego (według kategorii systemu NCI-CTC) i występuje zazwyczaj na początku terapii na przykład podczas pierwszego, drugiego i trzeciego wlewu zmniejszając częstość w kolejnych wlewach. Obserwowano następujące reakcje: dreszcze, gorączkę, duszność, niedociśnienie, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, tachykardię, zmniejszenie saturacji krwi, niewydolność oddechową, wysypkę, nudności, wymioty i ból głowy (patrz punkt 4.4). Częstość wystąpienia reakcji związanych z wlewem biorąc pod uwagę wszystkie stopnie nasilenia różniła się pomiędzy badaniami w zależności od wskazania, metodologii zbierania danych oraz od faktu, czy trastuzumab stosowano jednocześnie z chemioterapią, czy w monoterapii.

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

W pojedynczych przypadkach wystąpiły reakcje anafilaktoidalne.

Toksyczność hematologiczna

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

Zdarzenia związane z układem oddechowym

Ciężkie działania niepożądane ze strony układu oddechowego występują w związku ze stosowaniem trastuzumabu i mogą wiązać się ze śmiercią pacjenta. 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 trastuzumabem w formie dożylniej wytworzyło skierowane przeciwko niemu przeciwciała. Neutralizujące przeciwciała przeciw trastuzumabowi wykryto w próbkach po rozpoczęciu leczenia u 2 z 30 pacjentów z grupy leczonej trastuzumabem w formie dożylniej.

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

Brak jest dostępnych danych dotyczących immunogenności trastuzumabu w raku żołądka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczeń dotyczących przedawkowania w badaniach klinicznych u ludzi. W badaniach klinicznych nie podawano produktu Zercepac 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

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

Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się wybiórczo z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptora HER2). 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 Zercepac 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 Zercepac 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+	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.

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 blozków 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+	Blade/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

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

Trastuzumab stosowano również w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem w leczeniu pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii z powodu choroby 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 trastuzumabem. W kluczowym badaniu porównującym docetaksel w monoterapii (podawany w dawce 100 mg/m² w postaci 1-godzinnego wlewu) z terapią skojarzoną z trastuzumabem 60% pacjentów otrzymywało uprzednio chemioterapię uzupełniającą zawierającą antracykliny. Pacjenci byli leczeni trastuzumabem do czasu wystąpienia progresji choroby.

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

Główną metodą diagnostyczną służącą do określenia czy pacjent jest HER2-dodatni, w kluczowym badaniu porównującym docetaksel w monoterapii z leczeniem skojarzonym trastuzumab 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 trastuzumabem w monoterapii lub w terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli 4.

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

Parametry	Monoterapia	Leczenie skojarzone			
	trastuzumab ¹ N=172	trastuzumab + paklitaksel ² N=68	paklitaksel ² N=77	trastuzumab + docetaksel ³ N=92	docetaksel ³ N=94
Odsetek odpowiedzi (95% CI)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (w miesiącach) (95% CI)	9,1 (5,6 - 10,3)	8,3 (7,3 - 8,8)	4,6 (3,7 - 7,4)	11,7 (9,3 - 15,0)	5,7 (4,6 - 7,6)
Mediana czasu do progresji (miesiące) (95% CI)	3,2 (2,6 - 3,5)	7,1 (6,2 - 12,0)	3,0 (2,0 - 4,4)	11,7 (9,2 - 13,5)	6,1 (5,4 - 7,2)
Mediana czasu przeżycia (w miesiącach) (95% CI)	16,4 (12,3 - no)	24,8 (18,6 - 33,7)	17,9 (11,2 - 23,8)	31,2 (27,3 - 40,8)	22,74 (19,1 - 30,8)

TTP = czas do wystąpienia progresji; "no" oznacza, iż nie można było ocenić parametru lub nie został on jeszcze osiągnięty.

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

Terapia skojarzona z trastuzumabem i anastrozolem

Trastuzumab był badany w leczeniu skojarzonym z anastrozolem, stosowanym w pierwszej linii terapii raka piersi z przerzutami, u pacjentów z potwierdzoną nadekspresją HER2 i obecnością receptorów hormonalnych (tj. receptorów dla estrogenów (ER) i (lub) receptorów dla progesteronów (PgR)). Czas wolny od progresji (PFS) był dwukrotnie wydłużony w ramieniu badania obejmującego trastuzumab plus anastrozol w stosunku do anastrozolu w monoterapii. (4,8 miesiąca versus 2,4 miesiąca. Inne parametry opisujące poprawę terapii skojarzonej to; ogólna odpowiedź (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, jakkolwiek u ponad połowy pacjentów stosujących anastrozol w monoterapii, została włączona terapia trastuzumabem po progresji choroby.

Trzytygodniowy schemat dawkowania w raku piersi z przerzutami

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

Tabela 5_Wyniki nieporównawczych badań oceniających skuteczność w monoterapii i terapii skojarzonej

Parametry	Monoterapia		Leczenie skojarzone	
	trastuzumab ¹ N=105	trastuzumab ² N=72	trastuzumab + paclitaxel ³ N=32	trastuzumab + 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 trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do monoterapii paklitakselem (21,8% versus 45,7%; p=0,004). Większa liczba pacjentów leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem wykazywała progresję choroby do ośrodkowego układu nerwowego w porównaniu do leczonych tylko paklitakselem (12,6% versus 6,5%; p=0,377).

Wczesne stadium raka piersi (terapia adjuwantowa)

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

- W badaniu BO16348 porównywano leczenie trastuzumabem 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 trastuzumabem trwającej dwa lata z terapią trastuzumabem trwającą rok. Pacjenci przypisani do grupy leczenia trastuzumabem przyjmowali początkową dawkę nasycającą 8 mg/kg, a następnie co trzy tygodnie dawkę 6 mg/kg przez dwa lata lub jeden rok.
- W badaniach NSABP B-31 i NCCTG N9831 objętych połączoną analizą badano kliniczną użyteczność połączenia terapii trastuzumabem i paklitakselem po chemioterapii AC. Dodatkowo przedmiotem badania NCCTG N9831 było także sekwencyjne dodawanie

trastuzumabu do chemioterapii AC→P, u pacjentów z HER2-dodatnim wczesnym stadium raka piersi po zabiegu operacyjnym.

- W badaniu BCIRG 006 porównywano połączenie leczenia trastuzumabem z docetakselem po chemioterapii 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 zajętymi węzłami chłonnymi, albo u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka bez zajęcia węzłów chłonnych (pN0) oraz z przynajmniej 1 z następujących czynników: wielkość guza powyżej 2 cm, brak ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, stopień histologiczny i (lub) jądrowy 2-3 lub wiek < 35 lat.

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

Tabela 6 Wyniki badania BO16348

Parametry	Mediana czasu obserwacji 12 miesięcy*		Mediana czasu obserwacji 8 lat*	
	Obserwacja N=1693	trastuzumab 1 rok N = 1693	Obserwacja N= 1697***	trastuzumab 1 rok N = 1702***
Czas 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 trastuzumab)

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

Dane skuteczności z pośredniej analizy skuteczności przekroczyły określony w protokole zakres statystyczny dla porównania rocznej terapii trastuzumabem 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 trastuzumabu.

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

Analiza ta wykazała również, że dwuletnia terapia trastuzumabem nie zapewnia dodatkowych korzyści w porównaniu z leczeniem prowadzonym przez 1 rok [HR dla DFS w populacji ITT (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 trastuzumab 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 trastuzumabem 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: 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 trastuzumabu 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 (trastuzumab).

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

Trastuzumab 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 = doksorubicyna plus cyklofosfamid, a następnie docetaksel; AC→DH = doksorubicyna 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 = 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 ramienia AC→DH (trastuzumab) i 4,6 punktów procentowych (85,5% versus 80,9%) na korzyść ramienia DCarbH (trastuzumab), w porównaniu do ramienia AC→D.

W badaniu BCIRG 006, 213/1075 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 trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią w terapii adjuwantowej z uzyskanymi w terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej.

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

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

w następującej kolejności:

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

następnie

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

następnie

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

następnie, po zabiegu operacyjnym

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

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

Tabela 12 Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu MO16432

Parametr	Chemioterapia + trastuzumab (n=115)	Sama chemioterapia (n=116)	
Przeżycie wolne od zdarzenia			Współczynnik ryzyka (95% CI) 0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Liczba pacjentów ze zdarzeniem	46	59	
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) 0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555
Liczba pacjentów ze zdarzeniem	22	33	

* 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 trastuzumabem.

Rak żołądka z przerzutami

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

Chemioterapia była podawana w następujący sposób:

- kapecytabina – 1000 mg/m² doustnie dwa razy na dobę przez 14 dni co 3 tygodnie przez 6 cykli (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 + trastuzumab

FP: Fluoropirymidyna/cisplatyna

a Iloraz szans

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

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 trastuzumabu 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 trastuzumabem we wszystkich podgrupach populacji pacjentów pediatrycznych w raku piersi i raku żołądka (patrz punkt 4.2, informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży).

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 trastuzumab w formie dożylniej. Model dwukompartментowy z równoległą liniową i nieliniową eliminacją z kompartmentu centralnego opisywał profil stężenia trastuzumabu zależnego od czasu. Z powodu nieliniowej eliminacji, całkowity klirens wzrósł wraz ze spadkiem stężenia. Dlatego nie można przewidzieć stałej wartości dla okresu półtrwania trastuzumabu. $T_{1/2}$ spada wraz ze spadkiem stężenia pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz Tab 16). Pacjenci z MBC i EBC mieli podobne parametry PK (np. klirens (CL), objętość kompartmentu centralnego (V_c)) i 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 trastuzumabu w podaniu dożylnym u pacjentów z MBC, EBC i AGC

Schemat	Pierwotny typ nowotworu	N	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{0-21dni} ($\mu\text{g.dzień/ml}$)
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 trastuzumabu w podaniu dożylnym u pacjentów z MBC, EBC i AGC

Schemat	Pierwotny typ nowotworu	N	$C_{min,ss}^*$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{max,ss}^{**}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{ss, 0-21\text{dni}}$ ($\mu\text{g.dzień/ml}$)	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 trastuzumabu w podaniu dożylnym u pacjentów z MBC, EBC i AGC

Schemat	Pierwotny typ nowotworu	N	Całkowity zakres CL od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (l/dzień)	Zakres $t_{1/2}$ od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (dzień)
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 wlewów 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 złuszczonego 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 Zercepac nie jest genotoksyczny. Badanie trehalozy, głównej substancji pomocniczej, nie ujawniło żadnej toksyczności.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Jednowodny chlorowodorek L-histydyny
L-histydyna
 α,α -trehalozy dwuwodnian
polisorbat 20

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

4 lat

Po aseptycznym rozpuszczeniu i rozcieńczeniu 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 polietylenu lub polipropylenu zawierających chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań, produkt Zercepac zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres do 84 dni w temperaturze 2°C–8°C, 7 dni w temperaturze 23°C–27°C i 24 godziny w temperaturze 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozpuszczony roztwór, jak również sporządzony, rozcieńczony roztwór produktu Zercepac 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, chyba że rozpuszczenie produktu miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Nie zamrażać rozpuszczonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zercepac 60 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka 10 ml, wykonana ze szkła typu I, przezroczysta, z korkiem z kauczuku bromobutyłowego zawiera 60 mg trastuzumabu.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Zercepac 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka 20 ml, wykonana ze szkła typu I, przezroczysta, z korkiem z kauczuku bromobutyłowego zawiera 150 mg trastuzumabu.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Zercepac 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka 50 ml, wykonana ze szkła typu I, przezroczysta, z korkiem z kauczuku bromobutyłowego zawiera 420 mg trastuzumabu.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

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

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

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

Aseptyczne przygotowanie, postępowanie i przechowywanie produktu:

Przygotowanie infuzji powinno:

- Być wykonywane 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.

Instrukcja aseptycznego przygotowywania roztworu:

1) Z użyciem jałowej igły powoli wprowadzić odpowiednią ilość (według poniższych instrukcji) jałowej wody do wstrzykiwań (niedołączonej do opakowania) do fiolki zawierającej liofilizat produktu Zercepac, kierując strumień bezpośrednio na liofilizowany krążek. Należy unikać stosowania innych rozpuszczalników.

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

Zercepac 60 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Po rekonstytucji zawartości fiolki z 60 mg proszku w 3,0 ml jałowej wody do wstrzykiwań otrzymuje się 3,1 ml roztworu trastuzumabu do pojedynczego użycia o stężeniu około 21 mg/ml i pH około 6,0. Nadmiar objętości wynoszący 8% zapewnia uzyskanie dawki 60 mg trastuzumabu z każdej fiolki.

Zercepac 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Po rekonstytucji zawartości fiolki z 150 mg proszku w 7,2 ml jałowej wody do wstrzykiwań otrzymuje się 7,5 ml roztworu trastuzumabu do pojedynczego użycia o stężeniu około 21 mg/ml i pH około 6,0. Nadmiar objętości wynoszący 5% zapewnia uzyskanie dawki 150 mg trastuzumabu z każdej fiolki.

Zercepac 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Po rekonstytucji zawartości fiolki z 420 mg proszku w 20,0 ml jałowej wody do wstrzykiwań otrzymuje się 20,6 ml roztworu trastuzumabu do pojedynczego użycia o stężeniu około 21 mg/ml i pH około 6,0. Nadmiar objętości wynoszący 3% zapewnia uzyskanie dawki 420 mg trastuzumabu z każdej fiolki.

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

Przygotowanego roztworu nie należy zamrażać.

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 i strzykawki i dodana do 250 ml 9 mg/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.

Nie obserwowano niezgodności między produktem Zercepac, a polietylenem lub polipropylenem używanych w pojemnikach do wlewów.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona, Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zercepac 60 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

EU/1/20/1456/002

Zercepac 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

EU/1/20/1456/001

Zercepac 450 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

EU/1/20/1456/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 lipca 2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

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

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

Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd.
Building D, 1289 Yishan Road
Shanghai
Chiny

Intas Pharmaceuticals Limited
(Biopharma Division)
Plot No. 423/P/A
Sarkhej - Bavla Highway,
Moraiya (Village), Sanand (Taluka),
Ahmedabad - 382213, Gujarat, India

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul Lutomska 50, 95-200 Pabianice
Polska

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zercepac 60 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

trastuzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 60 mg trastuzumabu. Po przygotowaniu 1 ml koncentratu zawiera 21 mg trastuzumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera ponadto jednowodny chlorowodorek L-histydyny, L-histydynę, polisorbat 20, dwuwodzian α,α -trehalozy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do podawania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona, Hiszpania

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

EU/1/20/1456/002

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(I) PODANIA

Zercepac 60 mg proszek do sporządzania koncentratu
trastuzumab

Podanie *iv.* po rekonstytucji i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

6. INNE

Accord

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zercepac 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

trastuzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 150 mg trastuzumabu. Po przygotowaniu 1 ml koncentratu zawiera 21 mg trastuzumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera ponadto jednowodny chlorowodorek L-histydyny, L-histydynę, polisorbat 20, dwuwodzian α, α -trehalozy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do podawania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona, Hiszpania

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

EU/1/20/1456/001

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(I) PODANIA

Zercepac 150 mg proszek do sporządzania koncentratu
trastuzumab

Podanie *iv.* po rekonstytucji i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

6. INNE

Accord

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zercepac 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

trastuzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 420 mg trastuzumabu. Po przygotowaniu 1 ml koncentratu zawiera 21 mg trastuzumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera ponadto jednowodny chlorowodorek L-histydyny, L-histydynę, polisorbat 20, dwuwodzian α, α -trehalozy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do podawania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona, Hiszpania

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

EU/1/20/1456/003

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(I) PODANIA

Zercepac 420 mg proszek do sporządzania koncentratu
trastuzumab

Podanie *iv.* po rekonstytucji i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

6. INNE

Accord

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zercepac 60 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Zercepac 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Zercepac 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trastuzumab

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

Należy 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.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym jakiegokolwiek możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Zercepac 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. Zercepac wiąże się z HER2, przez co hamuje wzrost takich komórek i powoduje ich śmierć.

Lekarz może przepisać lek Zercepac 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. Zercepac 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 Zercepac

Nie stosować leku Zercepac, jeżeli

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

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zercepac 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 Zercepac.
- u pacjenta występuje duszność, zwłaszcza gdy jednocześnie stosuje się taksany. Zercepac 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 Zercepac.
- pacjent był kiedykolwiek poddawany innej terapii przeciwnowotworowej.

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

Dzieci i młodzież

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

Lek Zercepac 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 Zercepac do 7 miesięcy od jego zakończenia przed rozpoczęciem przyjmowania innego leku.

Ciąża

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.
- Należy stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia lekiem Zercepac oraz przez przynajmniej 7 miesięcy po zakończeniu leczenia.
- Lekarz udzieli pacjentce porady na temat ryzyka i korzyści wynikających z leczenia lekiem Zercepac podczas ciąży. W rzadkich przypadkach u kobiet ciężarnych otrzymujących Zercepac 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.

Karmienie piersią

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

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Sód

Lek Zercepac zawiera mniej niż 1 mmol sodu na dawkę, tzn. jest zasadniczo wolny od sodu.

3. Jak stosować lek Zercepac

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

Postać dożylna leku Zercepac 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 Zercepac (trastuzumab) , a nie inny lek zawierający trastuzumab (np. trastuzumab emtanzyna lub trastuzumab derukstekan).

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

Przerwanie podawania leku Zercepac

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

Poważne działania niepożądane

W trakcie wlewu produktu Zercepac 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.

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

- 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 (obrzęk, zaczerwienienie, uczucie gorąca i ból) 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 Zercepac należy skontaktować się z lekarzem i poinformować o wcześniejszym leczeniu lekiem Zercepac.

Inne działania niepożądane

Bardzo częste działania niepożądane: 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 (bezsennność)
- 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: 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 (hipertonia)
- 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: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób:

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

Rzadkie działania niepożądane: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 osób:

- osłabienie
- żółtaczka
- reakcje anafilaktyczne

Działania niepożądane o częstości nieznaney: 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 lek Zercepac 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 Zercepac

Zercepac 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.
- Nie stosować leku Zercepac 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 Zercepac

- Substancją czynną leku Zercepac jest trastuzumab. Każda fiolka zawiera:
 - 60 mg trastuzumabu, który należy rozpuścić w 3,0 ml jałowej wody do wstrzykiwań albo
 - 150 mg trastuzumabu, który należy rozpuścić w 7,2 ml jałowej wody do wstrzykiwań albo
 - 420 mg trastuzumabu, który należy rozpuścić w 20,0 ml jałowej wody do wstrzykiwań.
 Przygotowany roztwór zawiera około 21 mg/ml trastuzumabu.
- Ponadto lek zawiera jednowodny chlorowodorek L-histydyny, L-histydynę, dwuwodnian α, α -trehalozy, polisorbat 20.

Jak wygląda lek Zercepac i co zawiera opakowanie

Zercepac jest proszkiem do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji dożylniej, który dostarczany jest w szklanej fiolce, zawierającej 60 mg, 150 mg lub 420 mg trastuzumabu, zamkniętej korkiem z gumy. Proszek ma postać liofilizowanych płatków barwy białej do bladożółtej. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę z proszkiem.

Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona, Hiszpania

Wytwórca

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o
ul Lutomierska 50, 95-200 Pabianice
Polska

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}>

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

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników opieki zdrowotnej

Produkt Zercepac 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 Zercepac (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.

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

Po aseptycznym rozpuszczeniu w jałowej wodzie do wstrzykiwań (niedołączonej do opakowania) 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 polietylenu lub polipropylenu zawierających chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań produkt Zercepac zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres do 84 dni w temperaturze od 2°C do 8°C, 7 dni w temperaturze 23°C–27°C i 24 godziny w temperaturze 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozpuszczony roztwór, jak również sporządzony, rozcieńczony roztwór produktu Zercepac 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, chyba że rozpuszczenie i rozcieńczenie produktu miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Aseptyczne przygotowanie, postępowanie i przechowywanie produktu:

Przygotowanie infuzji powinno:

- Być wykonywane 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.

Instrukcja aseptycznego przygotowywania roztworu:

1) Z użyciem jałowej igły powoli wprowadzić odpowiednią ilość (według poniższych instrukcji) jałowej wody do wstrzykiwań (niedołączonej do opakowania) do fiolki zawierającej liofilizat produktu Zercepac, kierując strumień bezpośrednio na liofilizowany krążek. Nie należy stosować innych rozpuszczalników.

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

Zercepac 60 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Po rekonstytucji zawartości fiolki z 60 mg proszku w 3,0 ml jałowej wody do wstrzykiwań otrzymuje się 3,1 ml roztworu trastuzumabu do pojedynczego użycia o stężeniu około 21 mg/ml i pH około 6,0. Nadmiar objętości wynoszący 8% zapewnia uzyskanie dawki 60 mg trastuzumabu z każdej fiolki.

Zercepac 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Po rekonstytucji zawartości fiolki z 150 mg proszku w 7,2 ml jałowej wody do wstrzykiwań otrzymuje się 7,5 ml roztworu trastuzumabu do pojedynczego użycia o stężeniu około 21 mg/ml i pH około 6,0. Nadmiar objętości wynoszący 5% zapewnia uzyskanie dawki 150 mg trastuzumabu z każdej fiolki.

Zercepac 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Po rekonstytucji zawartości fiolki z 420 mg proszku w 20,0 ml jałowej wody do wstrzykiwań otrzymuje się 20,6 ml roztworu trastuzumabu do pojedynczego użycia o stężeniu około 21 mg/ml i pH około 6,0. Nadmiar objętości wynoszący 3% zapewnia uzyskanie dawki 420 mg trastuzumabu z każdej fiolki.

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

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