

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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

Przygotowany roztwór produktu Herceptin zawiera 21 mg/ml trastuzumabu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, (patrz punkt 6.1).

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Herceptin jest liofilizowanym proszkiem o barwie od białej do bladożółtej.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Rak piersi

#### Rak piersi z przerzutami (MBC - Metastatic Breast Cancer)

Herceptin jest wskazany w leczeniu 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 antracyklina jest niewskazana.
- 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 (EBC - Early Breast Cancer)

Produkt Herceptin jest wskazany do leczenia pacjentów z HER2—dodatnim rakiem piersi:

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

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

### Rak żołądka z przerzutami (MGC – Metastatic Gastric Cancer)

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

Herceptin powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, u których stwierdzono w komórkach guza nadekspresję HER2, określaną jako IHC2+ i potwierdzoną wynikami SISH lub FISH lub przez wynik IHC3+. W diagnostyce guza powinny być zastosowane odpowiednie i zwalidowane metody oceny (patrz punkty 4.4 i 5.1).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Przed rozpoczęciem leczenia obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2 (patrz: punkt 4.4 oraz punkt 5.1). Leczenie produktem Herceptin powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej (patrz punkt 4.4).

### MBC – 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 dawce nasycającej.

#### *Schemat tygodniowy*

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

#### *Stosowanie w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem*

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

### *Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy*

W badaniu podstawowym (BO16216), produkt Herceptin i anastrozol były podawane od pierwszego dnia. Nie stosowano ograniczeń odstępów czasowych podawania produktu Herceptin i anastrozolu (dawkowanie patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego anastrozolu lub innego inhibitora aromatazy).

### EBC - wczesne stadium raka piersi

#### *Schemat trzytygodniowy i tygodniowy*

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

### MGC - 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 (MBC i EBC) i rak żołądka (MGC)

#### *Okres leczenia*

Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami lub rakiem żołądka z przerzutami powinni być leczeni produktem Herceptin do progresji choroby. Pacjenci z wczesnym rakiem piersi powinni być leczeni produktem Herceptin przez rok lub do momentu nawrotu choroby, w zależności, co wystąpi pierwsze.

#### *Zmniejszenie dawki*

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

#### *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 czekać na następny zaplanowany cykl. Następne dawki podtrzymujące (odpowiednio schemat tygodniowy: 2 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg) powinny być podawane zgodnie z pierwotnym harmonogramem.

W przypadku pominięcia podania dawki o więcej niż tydzień, należy zastosować ponownie dawkę nasycającą produktu Herceptin przez około 90 minut (schemat tygodniowy: 4 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 8 mg/kg). Następne dawki podtrzymujące produktu Herceptin (odpowiednio schemat tygodniowy: 2 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg) powinny być podawane (schemat tygodniowy: co tydzień; schemat trzytygodniowy: co trzy tygodnie) od tego czasu.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

Dane kliniczne sugerują, że zalecenia dotyczące dawkowania produktu Herceptin nie ulegają zmianie w zależności od wieku lub stężenia kreatyniny w surowicy krwi (patrz punkt 5.2). W badaniach klinicznych nie zmniejszano dawki produktu Herceptin u osób w wieku podeszłym. Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki ukierunkowanych na stosowanie leku u osób w wieku podeszłym i tych z niewydolnością nerek, czy wątroby. Jednakże w populacyjnych analizach farmakokinetyki leku nie stwierdzono, że wiek lub niewydolność nerek wpływają na dawkowanie trastuzumabu.

#### *Populacja pediatryczna*

Nie zaleca się stosowania produktu Herceptin u dzieci poniżej 18 roku życia z uwagi na niewystarczające dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności.

#### *Sposób podawania*

Dawka nasycająca produktu Herceptin powinna być podawana w 90-minutowym wlewie dożylnym. Nie podawać we wstrzyknięciu lub bolusie. Wlew dożylny produktu Herceptin powinien być prowadzony przez wykwalifikowany personel przygotowany do leczenia anafilaksji i mający zapewniony dostęp do zestawu ratującego życie. Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej sześć godzin, od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez 2 godziny od rozpoczęcia kolejnych wlewów, pod kątem wystąpienia objawów takich jak: gorączka, dreszcze lub innych objawów związanych z wlewem dożylnym (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8). Przerwanie lub spowolnienie wlewu może pomóc w kontrolowaniu tych objawów. Wlew może być wznowiony po zmniejszeniu nasilenia objawów.

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

Instrukcja dotycząca obsługi i obchodzenia się z produktem Herceptin patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na trastuzumab, białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężka duszność spoczynkowa z powodu powikłań związanych z zaawansowaną chorobą nowotworową lub wymagająca tlenoterapii.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

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

#### *Kardiotoksyczność*

#### Zalecenia ogólne

Obserwowano niewydolność mięśnia sercowego (wg klasyfikacji NYHA, ang. New York Heart Association – klasa II-IV), u pacjentów otrzymujących Herceptin w monoterapii, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem, szczególnie po chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicynę lub epirubicynę). Może ona mieć nasilenie umiarkowane do ciężkiego i wiązać się ze zgonem pacjenta (patrz punkt 4.8).

Wszyscy pacjenci zakwalifikowani wstępnie do leczenia, a szczególnie pacjenci leczeni wcześniej antracyklinami i cyklofosfamidem (AC), powinni być poddani wstępnej ocenie wydolności serca z badaniem podmiotowym i fizykalnym, elektrokardiograficznym, echem serca lub badaniem MUGA

lub badaniem rezonansu magnetycznego. Przed rozpoczęciem terapii produktem Herceptin należy dokonać dokładnej oceny korzyści i ryzyka.

Ze względu na okres półtrwania produktu Herceptin wynoszący 4 – 5 tygodni produkt Herceptin może być obecny w krążeniu około 20-25 tygodni od zaprzestania jego podawania. Pacjenci otrzymujący antracykliny po odstawieniu produktu Herceptin mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności. Jeżeli to możliwe, lekarze powinni unikać stosowania terapii opartej na antracyklinach w okresie do 25 tygodni po zakończeniu podawania produktu Herceptin. W przypadku podawania antracyklin należy uważnie monitorować czynność serca.

Powinno się przeprowadzić odpowiednią ocenę kardiologiczną u chorych, u których występują wątpliwości po wstępnej ocenie wydolności sercowo-naczyniowej. W trakcie terapii należy monitorować czynność serca (np. co 12 tygodni) u wszystkich pacjentów. Monitorowanie może pomóc wyodrębnić grupę pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia kardiologiczne. U pacjentów, u których wystąpiły bezobjawowe zaburzenia kardiologiczne zaleca się częstsze monitorowanie (np. co 6-8 tygodni). Jeżeli u pacjentów nasila się niewydolność lewej komory, bez objawów klinicznych, lekarz powinien rozważyć odstawienie produktu Herceptin, jeśli do tej pory nie zaobserwowano klinicznych korzyści z jego stosowania. Należy zachować ostrożność w leczeniu pacjentów z objawową niewydolnością serca, z nadciśnieniem w wywiadzie lub udokumentowaną chorobą wieńcową, a także w przypadku wczesnego raka piersi u chorych z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) 55 % lub mniej.

Jeżeli wartość frakcji wyrzutowej (EF) lewej komory spadnie w stosunku do wartości wyjściowej o 10 punktów procentowych ORAZ do poniżej 50 %, należy wstrzymać leczenie i powtórzyć pomiar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli nie dojdzie do poprawy frakcji wyrzutowej lub dojdzie do dalszego jej zmniejszenia, zdecydowanie zaleca się przerwanie podawania produktu Herceptin, chyba, że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa i następnie obserwowani.

Jeżeli podczas leczenia produktem Herceptin rozwinie się objawowa niewydolność mięśnia sercowego, należy wdrożyć standardowe leczenie. Zakończenie terapii produktem Herceptin powinno być wnikliwie rozważone u pacjentów, u których rozwinęła się klinicznie znacząca niewydolność mięśnia sercowego chyba, że indywidualne korzyści dla pacjenta wydają się przewyższać ryzyko

Bezpieczeństwo kontynuacji lub wznowienia leczenia produktem Herceptin u pacjentów, u których rozwinęła się kardiotoksyczność, nie było oceniane prospektywnie. Jednakże, w badaniach rejestracyjnych (H0648g, H0649g, M77001, BO16216, BO16348, BO18255, NSABP B-31, NCCTG N9831, BCIRG 006, MO16432), u większości pacjentów, u których rozwinęła się niewydolność mięśnia sercowego, uzyskano poprawę stosując leczenie standardowe. Obejmowało ono leki moczopędne, glikozydy nasercowe, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne i (lub) inhibitory konwertazy angiotensyny. Większość pacjentów z objawami kardiologicznymi, którzy odnieśli kliniczne korzyści z leczenia produktem Herceptin kontynuowało leczenie produktem Herceptin bez dodatkowych zaburzeń kardiologicznych.

#### Rak piersi z przerzutami

Produkt Herceptin w połączeniu z antracyklinami nie powinien być stosowany jednocześnie w uogólnionym raku piersi.

Pacjenci z uogólnionym rakiem piersi, którzy wcześniej byli leczeni antracyklinami są również narażeni na ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności w trakcie terapii produktem Herceptin, jest ono jednak mniejsze niż u pacjentów podczas jednoczesnego podawania produktu Herceptin i antracyklin.

#### Wczesne stadium raka piersi (EBC - Early Breast Cancer)

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

miesiący od chwili przerwania leczenia aż do upływu 24 miesięcy od podania ostatniej dawki produktu Herceptin. U pacjentów otrzymujących chemioterapię zawierającą antracykliny zaleca się kontynuację badań kontrolnych, które należy powtarzać raz w roku aż do upływu 5 lat od podania ostatniej dawki produktu Herceptin lub dłużej, w przypadku stwierdzenia ciągłego spadku LVEF.

### Leczenie adiuwantowe

Produkt Herceptin w połączeniu z antracyklinami nie powinien być stosowany jednocześnie w adiuwantowym leczeniu.

U pacjentów z wczesnym rakiem piersi obserwowano wzrost częstości objawowych i bezobjawowych incydentów sercowych w populacji, w której Herceptin był podawany po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny, w porównaniu do populacji otrzymującej schemat niezawierający antracyklin, złożony z docetakselu i karboplatyny i wzrost ten był silniej zaznaczony w przypadkach, gdy Herceptin był podawany jednocześnie z taksanami, niż wówczas gdy lek był stosowany sekwencyjnie po taksanach. Niezależnie od zastosowanego schematu, większość objawowych incydentów 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 incydentów sercowych lub zmian LVEF u pacjentów, którzy otrzymywali Herceptin jednocześnie z taksanem po wcześniejszym leczeniu antracyklinami, wynoszący do 2,37% w porównaniu z około 1% w dwóch grupach porównawczych (antracyklina plus cyklofosamid, a następnie taksan, oraz taksan, karboplatyna i Herceptin).

W leczeniu wczesnego raka piersi, wymienieni poniżej chorzy byli wykluczeni z badania HERA. Nie ma zatem danych dotyczących oceny stosunku korzyści do ryzyka i dlatego podawanie leku nie może być zalecane w grupie pacjentów z:

- Udokumentowaną zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie
- Dużym ryzykiem niekontrolowanych zaburzeń rytmu serca
- Dławicą piersiową wymagającą przyjmowania leków
- Klinicznie istotną wadą zastawkową
- Udokumentowanym w badaniu elektrokardiograficznym zawałem przezściennym
- Niewystarczająco kontrolowanym nadciśnieniem

### Leczenie neoadiuwantowe – adiuwantowe

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

Jeżeli pacjenci byli leczeni jednocześnie produktem Herceptin i małą dawką antracyklin w terapii neoadiuwantowej, nie należy stosować dodatkowych leków cytotoksycznych po leczeniu operacyjnym.

Określonych pacjentów wykluczano z badania NOAH w terapii neoadiuwantowej-adiuwantowej i takie leczenie nie jest zalecane dla następujących pacjentów:

- Klasa II lub wyższa choroby serca w klasyfikacji New York Heart Association (NYHA)
- Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) < 55% w ocenie MUGA lub echokardiografii
- W wywiadzie udokumentowana zastoinowa niewydolność serca, dławica piersiowa wymagająca stosowania leków przeciwdławicowych, udokumentowany pełnościenny zawał w EKG, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (np. skurczowe > 180 mm Hg lub rozkurczowe > 100 mm Hg), klinicznie istotna wada zastawkowa serca lub niekontrolowane zaburzenia rytmu serca wysokiego ryzyka.

Doświadczenie z jednoczesnego podawania trastuzumabu i małej dawki antracyklin jest obecnie ograniczone. W badaniu NOAH, produkt Herceptin podawany był równocześnie z chemioterapią neoadiuwantową, która zawierała trzy cykle doksorubicyny (skumulowana dawka doksorubicyny 180 mg/m<sup>2</sup>). Częstość występowania objawowej dysfunkcji serca była niska w ramieniu z produktem Herceptin (2 z 115 pacjentów, 1,7%).

Tylko kilku pacjentów w badaniu NOAH miało > 65 lat. Z tego powodu doświadczenie kliniczne w tej grupie wiekowej jest ograniczone i dlatego leczenie neoadiuwantowe – adiuwantowe nie jest zalecane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

#### *Reakcje związane z wlewem, reakcje rzekomoalergiczne i nadwrażliwość*

Ciężkie działania niepożądane, związane z wlewem produktu Herceptin, które rzadko były raportowane obejmują: 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). 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). U większości pacjentów doszło do ustąpienia objawów i następnie otrzymali oni kolejne wlewy produktu Herceptin. W leczeniu poważnych reakcji niepożądanych z powodzeniem stosowano leczenie wspomagające takie jak: tlenoterapia, leki z grupy agonistów receptora beta i kortykosteroidy. W rzadkich przypadkach reakcje te związane są z gwałtownym przebiegiem klinicznym kończącym się zgonem pacjenta. U pacjentów z dusznością spoczynkową, związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami towarzyszącymi, ryzyko powikłań kończących się zgonem związanych z wlewem może być zwiększone. Dlatego też tacy pacjenci nie powinni być leczeni produktem Herceptin (patrz punkt 4.3).

Opisywano również początkową poprawę z następowym pogorszeniem i reakcjami opóźnionymi z gwałtownym przebiegiem klinicznym. Powikłania kończące się zgonem występowały w okresie od kilku godzin, aż do jednego tygodnia następującego po wlewie. Bardzo rzadko początek objawów związanych z wlewem i zaburzeniami oddechowymi występował u chorych po czasie większym niż 6 godzin od rozpoczęcia wlewu produktu Herceptin. Pacjenci powinni być ostrzeżeni o możliwości wystąpienia takiego opóźnienia oraz powinni być poinstruowani, o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli tylko objawy te wystąpią.

#### *Objawy ze strony układu oddechowego*

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ryzyko interakcji z jednocześnie stosowanymi, innymi produktami leczniczymi nie może być wykluczone.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### *Ciąża*

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

Po wprowadzeniu produktu na rynek, u ciężarnych kobiet otrzymujących produkt Herceptin obserwowano przypadki zaburzeń wzrostu i/lub funkcji nerek płodu w związku z małowodziem, niektóre związane ze śmiertelnym niedorozwojem płuc płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji w czasie leczenia produktem Herceptin i co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Kobiety ciężarne należy poinformować o możliwości wystąpienia uszkodzenia płodu. Jeśli kobieta w ciąży jest leczona produktem Herceptin, powinna być poddana kontroli przez wielodyscyplinarny zespół lekarski.

### *Laktacja*

Badania produktu Herceptin, przeprowadzone u karmiących małą cynomolgus z zastosowaniem dawki 25 razy większej od cotygodniowej dawki podtrzymującej dla ludzi wynoszącej 2 mg/kg, wykazały, że trastuzumab jest wydzielany z mlekiem. Obecność trastuzumabu w surowicy krwi u noworodków małą, nie była związana z jakimkolwiek niekorzystnym wpływem na ich wzrost i rozwój od urodzenia do 1 miesiąca życia. Nie wiadomo czy trastuzumab jest wydzielany z mlekiem ludzkim. Z uwagi na to, że ludzka IgG jest wydzielana z mlekiem, a potencjalna szkodliwość trastuzumabu dla noworodka nie jest znana, to nie należy karmić piersią podczas leczenia produktem Herceptin, jak też przez okres 6 miesięcy od podania ostatniej dawki.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentom, u których stwierdzono reakcje związane z wlewem, należy odradzać prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn do momentu ustąpienia objawów.

## **4.8 Działania niepożądane**

Wśród najbardziej ciężkich i(lub) częstych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu produktu Herceptin do chwili obecnej wymieniane są kardiotoxyczność, reakcje związane z wlewem, toksyczność hematologiczna (w szczególności neutropenia) i zdarzenia związane z układem oddechowym.

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 częstość powinny być wymieniane według malejącego stopnia częstości.

### Lista działań niepożądanych

Przedstawione w poniższej tabeli działania niepożądane są zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu Herceptin w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w fundamentalnych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Fundamentalne badania zawierają:

- H0648g i H0649g: produkt Herceptin stosowany jako monoterapia lub w skojarzeniu z paklitakselem w przerzutowym raku piersi.
- M77001: Docetaksel podawany w monoterapii lub z produktem Herceptin w przerzutowym raku piersi.
- BO16216: Anastrozol podawany w monoterapii lub z produktem Herceptin w HER2 dodatnim i hormonalnie dodatnim przerzutowym raku piersi.
- BO16348: produkt Herceptin stosowany jako monoterapia po adiuwantowej chemioterapii w HER2 dodatnim raku piersi
- BO18255: Herceptin stosowany w skojarzeniu z fluoropirymidyną i cisplatyną versus sama chemioterapia jako terapia pierwszego rzutu w HER2 dodatnim zaawansowanym raku żołądka
- B-31, N9831 Herceptin podawany sekwencyjnie po zastosowaniu chemioterapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem
- BCIRG 006: Herceptin podawany sekwencyjnie po zastosowaniu chemioterapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z docetakselem lub Herceptin podawany w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową zawierającą docetaksel i karboplatinę.
- MO16432: Herceptin podawany w terapii neoadiuwantowej-adjuwantowej był stosowany w skojarzeniu ze schematem neoadiuwantowym doksorubicyna plus paklitaksel, paklitaksel i cyklofosfamid plus metotreksat plus 5-fluorouracyl, po którym podawano produkt Herceptin w monoterapii w okresie pooperacyjnym.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane procentowo najczęściej w fundamentalnych badaniach.

| Klasyfikacja układów i narządów                                      | Działanie niepożądane             | Częstość        |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | <sup>+</sup> Zapalenie płuc       | Często (<1%)    |
|                                                                      | Posocznica neutropeniczna         | Często          |
|                                                                      | Zapalenie pęcherza                | Często          |
|                                                                      | Półpasiec                         | Często          |
|                                                                      | Infekcje                          | Często          |
|                                                                      | Grypa                             | Często          |
|                                                                      | Zapalenie nosogardzieli           | Często          |
|                                                                      | Zapalenie zatok                   | Często          |
|                                                                      | Infekcje skóry                    | Często          |
|                                                                      | Zapalenie śluzówki nosa           | Często          |
|                                                                      | Infekcje górnych dróg oddechowych | Często          |
|                                                                      | Infekcje układu moczowego         | Często          |
|                                                                      | Róża                              | Często          |
|                                                                      | Zapalenie tkanki łącznej          | Często          |
|                                                                      | Posocznica                        | Niezbyst często |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Rozwój nowotworu złośliwego       | Nieznana        |
|                                                                      | Progresja choroby nowotworowej    | Nieznana        |

| Klasyfikacja układów i narządów     | Działanie niepożądane                              | Częstość       |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  | Gorączka neutropeniczna                            | Bardzo często  |
|                                     | Niedokrwistość                                     | Często         |
|                                     | Neutropenia                                        | Często         |
|                                     | Trombocytopenia                                    | Często         |
|                                     | Zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia     | Często         |
|                                     | Hipoprotrombinemia                                 | Nieznana       |
| Zaburzenia układu immunologicznego  | Nadwrażliwość                                      | Często         |
|                                     | <sup>+</sup> Reakcja anafilaktyczna                | Nieznana       |
|                                     | <sup>+</sup> Wstrząs anafilaktyczny                | Nieznana       |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała          | Często         |
|                                     | Jadłowstęt                                         | Często         |
|                                     | Hiperkaliemia                                      | Nieznana       |
| Zaburzenia psychiczne               | Lęk                                                | Często         |
|                                     | Depresja                                           | Często         |
|                                     | Bezsenna                                           | Często         |
|                                     | Zaburzenia myślenia                                | Często         |
| Zaburzenia układu nerwowego         | <sup>1</sup> Drżenia                               | Bardzo często  |
|                                     | Zawroty głowy                                      | Bardzo często  |
|                                     | Bóle głowy                                         | Bardzo często  |
|                                     | Neuropatia obwodowa                                | Często         |
|                                     | Parestezje                                         | Często         |
|                                     | Wzmoczone napięcie                                 | Często         |
|                                     | Nadmierna senność                                  | Często         |
|                                     | Zaburzenia smaku                                   | Często         |
|                                     | Ataksja                                            | Często         |
|                                     | Niedowład                                          | Rzadko         |
|                                     | Obrzęk mózgu                                       | Nieznana       |
| 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                    | <sup>1</sup> Obniżenie ciśnienia                   | Bardzo często  |
|                                     | <sup>1</sup> Zwiększenie ciśnienia                 | Bardzo często  |
|                                     | <sup>1</sup> Nieregularne bicie serca              | Bardzo często  |
|                                     | <sup>1</sup> Kołatanie serca                       | Bardzo często  |
|                                     | <sup>1</sup> Trzepotanie serca                     | Bardzo często  |
|                                     | <sup>+</sup> Niewydolność serca (zastoinowa)       | Często (2%)    |
|                                     | <sup>+</sup> <sup>1</sup> Tachyarytmia nadkomorowa | Często         |
|                                     | Kardiomiopatia                                     | Często         |
|                                     | Zmniejszenie frakcji wyrzutowej*                   | Bardzo często  |
|                                     | Wysięk osierdziowy                                 | Niezbyt często |
|                                     | Wstrząs sercowy                                    | Nieznana       |
|                                     | Zapalenie osierdza                                 | Nieznana       |
|                                     | Rzadkoskurcz                                       | Nieznana       |
|                                     | Obecność rytmu cwałowego                           | Nieznana       |

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Działanie niepożądane                          | Częstość            |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------|
| Zaburzenia naczyniowe                                          | Uderzenia gorąca                               | Bardzo często       |
|                                                                | <sup>+1</sup> Hipotensja                       | Często              |
|                                                                | Rozszerzenie naczyń                            | Często              |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | <sup>+1</sup> Sapanie                          | Bardzo często       |
|                                                                | <sup>+</sup> Duszność                          | Bardzo często (14%) |
|                                                                | Kaszel                                         | Bardzo często       |
|                                                                | Krwawienie z nosa                              | Bardzo często       |
|                                                                | Wyciek wodnisty z nosa                         | Bardzo często       |
|                                                                | Astma                                          | Często              |
|                                                                | Zaburzenia płuc                                | Często              |
|                                                                | Zapalenie gardła                               | Często              |
|                                                                | <sup>+</sup> Wysięk opłucnowy                  | Niezbyt często      |
|                                                                | Zapalenie płuc                                 | Rzadko              |
|                                                                | <sup>+</sup> Zwłóknienie płuc                  | Nieznana            |
|                                                                | <sup>+</sup> Zaburzenia czynności oddechowej   | Nieznana            |
|                                                                | <sup>+</sup> Niewydolność oddechowa            | Nieznana            |
|                                                                | <sup>+</sup> Nacieki płucne                    | Nieznana            |
|                                                                | <sup>+</sup> Ostry obrzęk płucny               | Nieznana            |
|                                                                | <sup>+</sup> Ostry zespół oddechowy            | Nieznana            |
|                                                                | <sup>+</sup> Skurcz oskrzeli                   | Nieznana            |
|                                                                | <sup>+</sup> Niedotlenienie                    | Nieznana            |
|                                                                | <sup>+</sup> Zmniejszona saturacja tlenem      | Nieznana            |
|                                                                | Obrzęk krtani                                  | Nieznana            |
|                                                                | Prawidłowe oddychanie tylko w pozycji stojącej | Nieznana            |
|                                                                | Obrzęk płuc                                    | Nieznana            |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Biegunka                                       | Bardzo często       |
|                                                                | Wymioty                                        | Bardzo często       |
|                                                                | Nudności                                       | Bardzo często       |
|                                                                | <sup>1</sup> Opuchnięcie wargi                 | Bardzo często       |
|                                                                | Ból brzucha                                    | Bardzo często       |
|                                                                | Zapalenie trzustki                             | Często              |
|                                                                | Niestrawność                                   | Często              |
|                                                                | Żylaki odbytu                                  | Często              |
|                                                                | Zaparcia                                       | Często              |
|                                                                | Suchość błon śluzowych jamy ustnej             | Często              |
|                                                                | Uszkodzenie komórek wątroby                    | Często              |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | Zapalenie wątroby                              | Często              |
|                                                                | Tkliwość wątroby                               | Często              |
|                                                                | Żółtaczka                                      | Rzadko              |
|                                                                | Niewydolność wątroby                           | Nieznana            |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Działanie niepożądane                 | Częstość      |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------|
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Rumień                                | Bardzo często |
|                                                   | Wysypka                               | Bardzo często |
|                                                   | <sup>1</sup> Opuchnięcie twarzy       | Bardzo często |
|                                                   | Trądzik                               | Często        |
|                                                   | Łysienie                              | Często        |
|                                                   | Suchość skóry                         | Często        |
|                                                   | Wybroczyny krwawe                     | Często        |
|                                                   | Nadmierne pocenie się                 | Często        |
|                                                   | Wysypka grudkowo-plamista             | Często        |
|                                                   | Zaburzenia paznokci                   | Często        |
|                                                   | Świąd                                 | Często        |
|                                                   | Obrzęk naczynioruchowy                | Nieznana      |
|                                                   | Zapalenie skóry                       | Nieznana      |
|                                                   | Pokrzywka                             | Nieznana      |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle stawowe                          | Bardzo często |
|                                                   | <sup>1</sup> Napięcie mięśniowe       | Bardzo często |
|                                                   | Bóle mięśniowe                        | Bardzo często |
|                                                   | Zapalenie stawów                      | Często        |
|                                                   | Bóle pleców                           | Często        |
|                                                   | Bóle kostne                           | Często        |
|                                                   | Skurcze mięśni                        | Często        |
|                                                   | Ból karku                             | Często        |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | Zaburzenia nerek                      | Często        |
|                                                   | Błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek | Nieznana      |
|                                                   | Glomerulonefropatia                   | Nieznana      |
|                                                   | Niewydolność nerek                    | Nieznana      |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy                | Małowodzie                            | Nieznana      |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            | Zapalenie piersi/zapalenie sutka      | Często        |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Oslabienie                            | Bardzo często |
|                                                   | Ból w klatce piersiowej               | Bardzo często |
|                                                   | Dreszcze                              | Bardzo często |
|                                                   | Zmęczenie                             | Bardzo często |
|                                                   | Objawy grypopodobne                   | Bardzo często |
|                                                   | Reakcje związane z wlewem             | Bardzo często |
|                                                   | Ból                                   | Bardzo często |
|                                                   | Gorączka                              | Bardzo często |
|                                                   | Obrzęki obwodowe                      | Często        |
|                                                   | Złe samopoczucie                      | Często        |
|                                                   | Zapalenie błon śluzowych              | Często        |
|                                                   | Obrzęki                               | Często        |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach         | Słuczenia                             | Często        |

<sup>+</sup>Oznacza działania niepożądane, które zostały zgłoszone w związku ze zgonem.

<sup>1</sup>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.

Uwaga: Podane w nawiasach wartości procentowe odnoszą się do działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze zgonem określanych jako „często” lub „bardzo częste”. Wyszczególnione wartości procentowe odnoszą się całkowitej ilości zdarzeń zarówno śmiertelnych jak i nie zakończonych zgonem.

Następujące działania niepożądane były zgłaszane w podstawowych badaniach klinicznych z częstością  $\geq 1/10$  zarówno w ramieniu terapii (w badaniu HERA, BO16348  $\geq 1\%$  w ciągu roku) i bez znaczącej różnicy pomiędzy ramieniem z produktem Herceptin i ramieniem kontrolnym: letarg, niedoczulica, bóle kończyn, ból w obrębie gardła i krtani, zapalenie spojówek, obrzęk limfatyczny, zwiększenie masy ciała, zaburzenia paznokci, bóle mięśniowo-szkieletowe, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, ból w klatce piersiowej, bóle nadbrzusza, nieżyt żołądka, zapalenie jamy ustnej, zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego), uderzenia gorąca, nadciśnienie, czkawka, erytrodysejza dłoniowo-podeszwowa, ból piersi, nadmierna kruchość paznokci, duszność wysiłkowa i trudności w oddawaniu moczu.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Kardiotoksyczność*

Kardiotoksyczność (niewydolność mięśnia sercowego) wg klasyfikacji NYHA ang. New York Heart Association – stopnia II-IV jest częstym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu Herceptin i może wiązać się ze zgonem pacjenta (patrz punkt 4.4).

W 3 rejestracyjnych badaniach klinicznych z terapią adiuwantową z trastuzumabem podawanym w skojarzeniu z chemioterapią częstość zaburzeń czynności serca stopnia 3/4 (objawowa zastoinowa niewydolność serca) była podobna u pacjentów, którzy otrzymywali samą chemioterapię (tzn. nie otrzymywali produktu Herceptin), i u pacjentów, którzy otrzymali Herceptin sekwencyjnie po chemioterapii z taksanem (0,3-0,4%). Częstość ta była najwyższa u pacjentów, którzy otrzymywali Herceptin jednocześnie z taksanem (2,0%).

Bezpieczeństwo kontynuacji lub wznowienia leczenia produktem Herceptin u pacjentów, u których rozwinęła się kardiotoksyczność, nie było oceniane prospektywnie. Jednakże, u większości pacjentów, u których rozwinęła się niewydolność mięśnia sercowego w badaniach fundamentalnych (H0648g, H0649g, M77001, BO16216, BO16348, BO18255, B31, N9831, BCIRG 006, MO16432) uzyskano poprawę stosując leczenie standardowe. Zawierało ono leki moczopędne, glikozydy nasercowe, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne i (lub) inhibitory konwertazy angiotensyny. Większość pacjentów z objawami kardiologicznymi, którzy odnieśli kliniczne korzyści z leczenia produktem Herceptin kontynuowało leczenie produktem Herceptin bez dodatkowych zaburzeń kardiologicznych (aby dowiedzieć się o identyfikacji czynników ryzyka i postępowaniu, patrz punkt 4.4 ).

W leczeniu neoadiuwantowym doświadczenie z jednoczesnym podawaniem produktu Herceptin i małej dawki antracyklin jest ograniczone.

#### *Reakcje związane z wlewem, reakcje rzekomoalergiczne i nadwrażliwość*

Ocenia się że około 40 % pacjentów którzy byli leczeni produktem Herceptin doświadczyło jakiejś formy reakcji związanej z wlewem. Jednakże, większość reakcji związanych z wlewem ma nasilenie łagodne do umiarkowanego (według kategorii systemu NCI-CTC) i występuje zazwyczaj na początku terapii na przykład podczas pierwszego, drugiego i trzeciego wlewu zmniejszając częstość w kolejnych wlewach. Obserwowano wymienione poniżej reakcje, włączając ale nie ograniczając ich jedynie to takich jak dreszcze, gorączka, wysypka, wymioty i nudności, duszność i ból głowy (patrz punkt 4.4). Ciężkie reakcje anafilaktyczne wymagające natychmiastowej dodatkowej interwencji mogą wystąpić zazwyczaj podczas pierwszego lub drugiego wlewu produktu Herceptin i (patrz punkt 4.4) i mogą wiązać się ze śmiercią pacjenta.

#### *Toksyczność hematologiczna*

Gorączka neutropeniczna występowała bardzo często. Często występujące działania niepożądane zawierają: niedokrwistość, leukopenię, trombocytopenię i neutropenię. Częstość występowania hipoprotrombinemii nie jest znana. Ryzyko neutropenii może być nieznacznie zwiększone przy podawaniu trastuzumabu wraz z docetakselem u pacjentów po leczeniu antracyklinami.

#### *Zdarzenia związane z układem oddechowym*

Ciężkie działania niepożądane ze strony układu oddechowego występują w związku ze stosowaniem produktu Herceptin i mogą wiązać się ze śmiercią pacjenta. Zawierają one wymieniane poniżej ale nie ograniczone tylko do tych wymienianych nacieki w płucach, ostry zespół zaburzeń oddechowych, zapalenie płuc, 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.

### **4.9 Przedawkowanie**

Brak doświadczeń dotyczących przedawkowania w badaniach klinicznych u ludzi. W badaniach klinicznych nie podawano produktu Herceptin w pojedynczych dawkach większych niż 10 mg/kg mc. Dawki nieprzekraczające tego poziomu były dobrze tolerowane.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

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

#### *Mechanizm działania*

Trastuzumab wiąże się z dużym powinowactwem i specyficznością z subdomeną IV związaną z błoną w regionie zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2. Związanie trastuzumabu z receptorem HER2 hamuje niezależne od ligandu, przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega proteolitycznemu rozszczepieniu zewnątrzkomórkowej domeny jako mechanizmowi aktywacji HER2. W rezultacie trastuzumab hamuje proliferację komórek guza, które wykazują nadekspresję receptora HER2 co wykazano zarówno w badaniach *in vitro* jak i u zwierząt. Dodatkowo, trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). *In vitro* wykazano, że cytotoksyczność typu ADCC stymulowana trastuzumabem jest preferencyjnie wywierana na komórki guza wykazujące nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji HER2.

#### Wykrywanie nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacja genu HER2

##### *Wykrywanie nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacja genu HER2 w raku piersi*

Produkt Herceptin należy podawać wyłącznie pacjentom z nadekspresją receptora HER2 w komórkach guza lub amplifikacją genu HER2, oznaczoną za pomocą odpowiednio walidowanych testów. Nadekspresję HER2 należy diagnozować za pomocą metody immunohistochemicznej (IHC) – analizy utrwalonych produktów guza (patrz punkt 4.4). Amplifikacja genu HER2 powinna być badana przy użyciu metody fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) lub chromogenicznej hybrydyzacji *in situ* (CISH) w tkance guza utrwalonej w blockach parafinowych. Do leczenia produktem Herceptin

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

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

Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC jest następująca:

| 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 chromosomów 17 jest większy lub równy 2, a w przypadku gdy nie oznaczano liczby chromosomów 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 załączona z informacjami dołączonej do komercyjnych testów do oznaczenia HER2.

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

najwyższym poziomem nadekspresji białka HER2, zdefiniowanym jako IHC na 3+ lub IHC na 2+ z pozytywnym wynikiem oceny FISH.

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

Nadekspresja receptora HER2 powinna być wykrywana przy użyciu metod immunohistochemicznych (IHC) - utrwalonych bloczków guza; amplifikacja genu HER2 powinna być wykazywana metodami hybrydyzacji *in situ* używając SISH albo FISH w utrwalonych bloczkach guza.

Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC jest następująca:

| 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 $\geq 10$ % komórek guza; w komórkach są wybarwione jedynie części ich błony komórkowej | Grupa komórek nowotworowych z bladym/ledwie zauważalnym wybarwieniem błony komórkowej niezależnie od odsetka wybarwionych komórek                                        | Negatywny                     |
| 2+    | Lekkie do umiarkowanego całkowite, podstawnoboczne lub boczne wybarwienie błony komórkowej wykrywane w $\geq 10$ % komórek guza       | Grupa komórek nowotworowych z lekkim do umiarkowanego całkowitym, podstawnobocznym lub bocznym wybarwieniem błony komórkowej niezależnie od odsetka wybarwionych komórek | Wątpliwy                      |
| 3+    | Silne całkowite, podstawnoboczne lub boczne wybarwienie błony komórkowej wykrywane w $\geq 10$ % komórek guza                         | Grupa komórek nowotworowych z silnym całkowitym, podstawnobocznym lub bocznym wybarwieniem błony komórkowej niezależnie od odsetka wybarwionych komórek                  | Dodatni                       |

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

##### MBC – rak piersi z przerzutami

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

Produkt Herceptin stosowano również w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem w leczeniu pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii z powodu choroby rozsianej. Pacjenci, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię uzupełniającą zawierającą antracykliny, byli leczeni paklitakselem (175 mg/m<sup>2</sup> w ponad 3-godzinny wlew dożylny) w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem Herceptin. W badaniu fundamentalnym porównującym

docetaksel w monoterapii (podawany w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w postaci 1-godzinnego wlewu) z terapią skojarzoną z produktem Herceptin, 60 % pacjentów otrzymywało uprzednio chemioterapię uzupełniającą zawierającą antracykliny. Pacjenci byli leczeni produktem Herceptin do czasu wystąpienia progresji choroby.

Skuteczność produktu Herceptin stosowanego w skojarzeniu z paklitaksem u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia uzupełniającego antracyklinami nie była badana. Jednakże terapia skojarzona Herceptin plus docetaksel była równie skuteczna niezależnie od tego, czy pacjenci otrzymywali wcześniej antracykliny w leczeniu uzupełniającym czy nie.

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

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

#### *Tygodniowy schemat dawkowania w raku piersi z przerzutami*

Wyniki badań dotyczące skuteczności leczenia produktem Herceptin stosowanym w monoterapii jak i terapii skojarzonej, przedstawiono w poniższej tabeli:

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

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

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

### *Terapia skojarzona z produktem Herceptin i anastrozolem*

Produkt Herceptin był badany w leczeniu skojarzonym z anastrozolem, stosowanym w pierwszej linii terapii raka piersi z przerzutami, u pacjentów z potwierdzoną nadekspresją HER2 i obecnością receptorów hormonalnych (t.j. receptorów dla estrogenów (ER) i (lub) receptorów dla progestagenów (PgR)). Czas wolny od progresji (PFS) był dwukrotnie wydłużony w ramieniu badania obejmującego produkt Herceptin plus anastrozol w stosunku do anastrozolu w monoterapii. (4.8 miesiące versus 2.4 miesiące). Inne parametry opisujące poprawę terapii skojarzonej to; ogólna odpowiedź (OR; 16,5 % versus 6,7 %); poziom korzyści klinicznej (42,7 % versus 27,9 %); czas do progresji (4.8 miesiące versus 2,4 miesiące). Nie zanotowano różnic między ramionami badania w ocenie czasu do odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi. Mediana ogólnej odpowiedzi (OR) była wydłużona 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 produktem Herceptin po progresji choroby.

### *Trzytygodniowy schemat dawkowania w raku piersi z przerzutami*

Wyniki nieporównawczych badań oceniających efektywność w monoterapii i terapii skojarzonej, zostały przedstawione poniżej w tabeli:

| Parametry                                                                    | Monoterapia                     |                                | Leczenie skojarzone                               |                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                                              | Herceptin <sup>1</sup><br>N=105 | Herceptin <sup>2</sup><br>N=72 | Herceptin plus<br>paclitaxel <sup>3</sup><br>N=32 | Herceptin plus<br>docetaxel <sup>4</sup><br>N=110 |
| <b>Odsetek odpowiedzi<br/>(95 CI %)</b>                                      | 24%<br>(15 - 35)                | 27%<br>(14 - 43)               | 59%<br>(41-76)                                    | 73%<br>(63-81)                                    |
| <b>Mediana czasu trwania<br/>odpowiedzi<br/>(w miesiącach)<br/>(95 CI %)</b> | 10.1<br>(2,8-35,6)              | 7.9<br>(2,1-18,8)              | 10.5<br>(1,8-21)                                  | 13.4<br>(2,1-55,1)                                |
| <b>Mediana czasu do progresji<br/>(miesiące)<br/>(95 CI %)</b>               | 3,4<br>(2,8-4,1)                | 7,7<br>(4,2-8,3)               | 12,2<br>(6,2-no)                                  | 13,6<br>(11-16)                                   |
| <b>Mediana czasu przeżycia<br/>(w miesiącach)<br/>(95 CI %)</b>              | no                              | no                             | no                                                | 47,3<br>(32-no)                                   |

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

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

### *Lokalizacja przerzutów*

Częstość występowania przerzutów w wątrobie była statystycznie mniejsza u pacjentów leczonych produktem Herceptin w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do monoterapii paklitakselem (21,8% vs. 45,7%; p=0,004). Większa liczba pacjentów leczonych produktem Herceptin w skojarzeniu z paklitakselem wykazywała progresję choroby do ośrodkowego układu nerwowego w porównaniu do leczonych tylko paklitakselem (12,6% vs. 6,5%; p=0,377).

### *EBC - Wczesne stadium raka piersi*

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

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

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

W połączonej analizie wyników badań NCCTG N9831 i NSABP B-31 wczesne stadium raka piersi było ograniczone do przypadków pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z operacyjnym rakiem piersi, zdefiniowanym jako HER2-dodatni rak z ogniskami w węzłach chłonnych i bez ognisk w węzłach chłonnych, lub rak HER2-dodatni bez ognisk w węzłach chłonnych z cechami wysokiego ryzyka (guz wielkości > 1 cm i ER-negatywny lub guz wielkości > 2 cm, niezależnie od statusu hormonalnego).

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

Dane skuteczności z badania HERA zebrano w poniższej tabeli:

| Parametr                                                                                                     | Obserwacja<br>N=1693          | Herceptin przez 1<br>rok<br>N = 1693 | Wartość p<br>względem<br>obserwacji | Współczynnik<br>ryzyka vs.<br>obserwacja |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|
| Czas przeżycia bez choroby<br>- Liczba pacjentów ze<br>zdarzeniem<br>- Liczba pacjentów bez<br>zdarzeń       | 219 (12,9 %)<br>1474 (87,1 %) | 127 (7,5 %)<br>1566 (92,5 %)         | < 0,0001                            | 0,54                                     |
| Czas przeżycia bez nawrotu<br>- Liczba pacjentów ze<br>zdarzeniem<br>- Liczba pacjentów bez<br>zdarzeń       | 208 (12,3 %)<br>1485 (87,7 %) | 113 (6,7 %)<br>1580 (93,3 %)         | < 0,0001                            | 0,51                                     |
| Odległe przeżycie bez<br>choroby<br>- Liczba pacjentów ze<br>zdarzeniem<br>- Liczba pacjentów bez<br>zdarzeń | 184 (10,9 %)<br>1508 (89,1 %) | 99 (5,8 %)<br>1594 (94,2 %)          | < 0,0001                            | 0,50                                     |

Badanie BO16348 (HERA): 12 miesięcy obserwacji

W przypadku głównego punktu końcowego, czasu przeżycia bez choroby, współczynnik ryzyka przekłada się na bezwzględną korzyść w odniesieniu do odsetka przeżywających 2 lata bez choroby w wysokości 7,6 punktów procentowych (85,8 % vs 78,2 %) na korzyść ramienia produktu Herceptin.

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

Dokсорubicynę i cyklofosfamid podawano w następujący sposób:

- dokсорubicyna dożylnie – 60 mg/m<sup>2</sup>, co 3 tygodnie przez 4 cykle
- cyklofosfamid dożylnie – 600 mg/m<sup>2</sup> przez 30 minut, co 3 tygodnie przez 4 cykle

Paklitaksel w skojarzeniu z produktem Herceptin podawano w następujący sposób:

- paklitaksel dożylnie – 80 mg/m<sup>2</sup> w postaci wlewu ciągłego iv., co tydzień przez 12 tygodni
- lub
- paklitaksel dożylnie – 175 mg/m<sup>2</sup> w postaci wlewu ciągłego iv., co 3 tygodnie przez 4 cykle (dzień 1. każdego cyklu)

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

| Parametr                                                 | AC→P<br>(n=1697) | AC→PH<br>(n=1672) | Współczynnik<br>ryzyka względem<br>AC→P<br>(95% CI)<br>wartość p |
|----------------------------------------------------------|------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------|
| Czas przeżycia bez choroby                               |                  |                   |                                                                  |
| Liczba pacjentów ze<br>zdarzeniem (%)                    | 261 (15,4)       | 133 (7,9)         | 0,48 (0,39, 0,59)<br>p<0,0001                                    |
| Odległy nawrót                                           |                  |                   |                                                                  |
| Liczba pacjentów ze<br>zdarzeniem                        | 174              | 90                | 0,47 (0,37, 0,60)<br>p<0,0001                                    |
| Zgon (zdarzenie w zakresie<br>ogólnego czasu przeżycia): |                  |                   |                                                                  |
| Liczba pacjentów ze<br>zdarzeniem                        | 92               | 62                | 0,67 (0,48, 0,92)<br>p=0,014                                     |

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

W przypadku głównego punktu końcowego, czasu przeżycia bez choroby, dodanie produktu Herceptin do chemioterapii paklitakselem spowodowało 52% spadek ryzyka nawrotu choroby. Współczynnik ryzyka przekłada się na bezwzględną korzyść w odniesieniu do odsetka 3-letniego czasu przeżycia bez choroby w wysokości 11,8 punktów procentowych (87,2 % wobec 75,4 %) na korzyść ramienia AC→PH (Herceptin).

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

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

Docetaksel był podawany w następujący sposób:

- docetaksel dożylnie - 100 mg/m<sup>2</sup> w postaci wlewu iv. 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/m<sup>2</sup> w postaci wlewu iv. trwającego 1 godzinę, podawanego co 3 tygodnie przez 6 cykli (dzień 2 cyklu 1, a następnie dzień 1 każdego cyklu)

następnie podawano:

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

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

Wyniki analizy skuteczności badania BCIRG 006 zostały podsumowane w poniższych tabelach. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 2,9 lat w ramieniu AC→D oraz 3,0 lata w ramionach AC→DH oraz DCarbH.

Przegląd analiz skuteczności BCIRG 006 AC→D względem AC→DH

| Parametr                                                        | AC→D<br>(N=1073) | AC→DH<br>(N=1074) | Współczynnik<br>ryzyka względem<br>AC→D<br>(95% CI)<br>wartość p |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------|
| Czas przeżycia bez choroby<br>Liczba pacjentów ze<br>zdarzeniem | 195              | 134               | 0,61 (0,49, 0,77)<br>p< 0,0001                                   |
| Odległy nawrót<br>Liczba pacjentów ze<br>zdarzeniem             | 144              | 95                | 0,59 (0,46, 0,77)<br>p<0,0001                                    |
| Ogólne przeżycie (zgon)<br>Liczba pacjentów ze<br>zdarzeniem    | 80               | 49                | 0,58 (0,40, 0,83)<br>p=0,0024                                    |

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

Przegląd analiz skuteczności BCIRG 006 AC→D względem DCarbH

| Parametr                                                                                     | AC→D<br>(N=1073) | DCarbH<br>(N=1074) | Współczynnik<br>ryzyka względem<br>AC→D<br>(95% CI) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------|-----------------------------------------------------|
| Czas przeżycia bez choroby<br>Liczba pacjentów ze<br>zdarzeniem                              | 195              | 145                | 0,67 (0,54, 0,83)<br>p=0,0003                       |
| Odległy nawrót<br>Liczba pacjentów ze<br>zdarzeniem                                          | 144              | 103                | 0,65 (0,50, 0,84)<br>p=0,0008                       |
| Zgon (zdarzenie w zakresie<br>ogólnego czasu przeżycia)<br>Liczba pacjentów ze<br>zdarzeniem | 80               | 56                 | 0,66 (0,47, 0,93)<br>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 % względem 80,9 %) na korzyść ramienia AC→DH (Herceptin) i 4,6 punktów procentowych (85,5 % względem 80,9 %) na korzyść ramienia DCarbH (Herceptin), w porównaniu do ramienia AC→D.

W badaniu BCIRG 006, 213/1075 pacjentów w ramieniu DCarbH (TCH), 221/1074 pacjentów w ramieniu AC→DH (AC→TH) oraz 217/1073 pacjentów w ramieniu AC→D (AC→T) charakteryzowało się stanem ogólnym wg Karnofsky'ego  $\leq 90$  (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 poniżej tabeli:

|                                                                                                                                   | AC→PH<br>(vs. AC→P)<br>(NSABP B-31 i<br>NCCTG N9831) | AC→DH<br>(vs. AC→D)<br>(BCIRG 006) | DCarbH<br>(vs. AC→D)<br>(BCIRG 006) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Pierwotna analiza skuteczności<br>Współczynnik ryzyka w<br>zakresie DFS<br>(95% CI)<br>wartość p                                  | 0,48<br>(0,39, 0,59)<br>p<0,0001                     | 0,61<br>(0,49, 0,77)<br>p<0,0001   | 0,67<br>(0,54, 0,83)<br>p=0,0003    |
| Analiza retrospektywna<br>eksploracyjna<br>Współczynnik ryzyka w<br>zakresie DFS i objawowych<br>incydentów sercowych<br>(95% CI) | 0,64<br>(0,53, 0,77)                                 | 0,70<br>(0,57, 0,87)               | 0,71<br>(0,57, 0,87)                |

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

#### Leczenie neoadiuwantowe-adiuwantowe

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

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

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

w następującej kolejności:

- Dokсорubicyna 60 mg/m<sup>2</sup> i paklitaksel 150 mg/m<sup>2</sup> podawane co 3 tygodnie przez 3 cykle,

następnie

- Paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> 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 adiuwantowe produktu Herceptin (do ukończenia 1 roku terapii)

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

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

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

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

#### MGC - Rak żołądka z przerzutami

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

Chemioterapia była podawana w następujący sposób:

- kapecytabina – 1000 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>/dobę jako kontynuacja wlewów 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/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie przez 6 cykli, pierwszego dnia każdego cyklu.

Wyniki skuteczności z badania BO18225 podsumowano w poniższej tabeli:

| <b>Parametr</b>                                          | <b>FP<br/>N=290</b> | <b>FP+H<br/>N=294</b> | <b>HR (95% CI)</b>             | <b>wartość p</b> |
|----------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------------------|------------------|
| Przeżycie całkowite,<br>Mediana w miesiącach             | 11,1                | 13,8                  | 0,74 (0,60-0,91)               | 0,0046           |
| Przeżycie wolne od<br>progresji,<br>Mediana w miesiącach | 5,5                 | 6,7                   | 0,71 (0,59-0,85)               | 0,0002           |
| Czas do progresji choroby,<br>Mediana w miesiącach       | 5,6                 | 7,1                   | 0,70 (0,58-0,85)               | 0,0003           |
| Całkowity odsetek<br>odpowiedzi, %                       | 34,5%               | 47,3%                 | 1,70 <sup>a</sup> (1,22, 2,38) | 0,0017           |
| Czas odpowiedzi, Mediana<br>w miesiącach                 | 4,8                 | 6,9                   | 0,54 (0,40-0,73)               | < 0,0001         |

FP+H: Fluoropirymidyna/cisplatyna+Herceptin

FP: Fluoropirymidyna/cisplatyna

a Iloraz szans

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

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

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

### Immunogenność

903 pacjentów z rakiem piersi otrzymujących Herceptin w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, miało wykonane oznaczenie przeciwciał. Przeciwciała przeciwko trastuzumabowi wykryto u jednego pacjenta, który nie wykazywał objawów alergii.

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

### Populacja pediatryczna

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka trastuzumabu była badana u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, wczesnym stadium raka piersi i zaawansowanym rakiem żołądka. Nie wykonano formalnych badań nad interakcjami produktu Herceptin z innymi lekami.

### Rak piersi

Krótkotrwały wlew dożylny trastuzumabu w dawkach 10, 50, 100, 250 i 500 mg raz na tydzień wykazywał u pacjentów farmakokinetykę nieliniową, przy której klirens zmniejszał się wraz ze wzrostem dawki.

### *Okres półtrwania*

Okres połowicznej eliminacji wynosi od 28 do 38 dni, a okres całkowitej eliminacji leku z ustroju wynosi do 27 tygodni (190 dni lub 5 okresów połowicznej eliminacji).

### *Farmakokinetyka w stanie stacjonarnym*

Stężenie w stanie stacjonarnym powinno być osiągnięte po około 25 tygodniach. W populacyjnych szacunkach własności farmakokinetycznych (dwa kompartmenty, zależne od modelu) badań fazy I, II i III u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami przewidywana mediana AUC w stanie stacjonarnym po okresie ponad 3 tygodni wynosi trzy razy 578 mg•doba/l (1677 mg•doba/l) dla trzech dawek 2 mg/kg podawanych co tydzień i 1793 mg•doba/l dla dawkowania 6 mg/kg raz na 3 tygodnie. Oszacowane mediany stężeń maksymalnych wynosiły odpowiednio 104 mg/l i 189 mg/l, a stężeń minimalnych odpowiednio 64,9 mg/l i 47,3 mg/l. U pacjentów we wczesnym stadium raka piersi, którym podawano Herceptin w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie co 3 tygodnie w dawce 6 mg/kg używając niezależnego modelu lub analizy niekompartimentowej (*ang.*: non-compartmental analyses, NCA) stężenie minimalne w stanie stacjonarnym mierzone w 13 cyklu (37 tydzień) wynosiło 63 mg/l, co było porównywalne do stężeń poprzednio opisywanych u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami otrzymujących leczenie w schemacie tygodniowym.

### *Klirens (Cl)*

Typowy klirens trastuzumabu (dla masy ciała 68 kg) wynosił 0,241 l/dobę.

Oceniano wpływ różnych czynników (wiek, stężenie kreatyniny w surowicy krwi) na dystrybucję trastuzumabu. Dane sugerują, iż dystrybucja nie zmienia się w żadnej z tych grup pacjentów (patrz punkt 4.2), jakkolwiek celem tych badań, nie było wykazanie wpływu zaburzonej czynności nerek na farmakokinetykę.

### *Objętość dystrybucji*

We wszystkich badaniach klinicznych objętość dystrybucji kompartmentu centralnego ( $V_c$ ) i obwodowego ( $V_p$ ) była zbliżona i wynosiła odpowiednio 3,02 l i 2,68 l u typowego pacjenta.

### *Krążący złuszczone antygen*

U części pacjentów z rakiem piersi wykazującym nadekspresję receptora HER2 wykrywa się oznaczalne stężenia krążącej w surowicy krwi zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2 (antygen złuszczony). Oznaczanie złuszczonego antygenu w próbkach surowicy krwi pacjentów przed leczeniem, wykazało u 64 % (286/447) chorych wysokie stężenie złuszczonego antygenu sięgające 1880 ng/ml (mediana 11 ng/ml). U pacjentów z dużym stężeniem początkowym złuszczonego antygenu może wystąpić zmniejszenie stężenia trastuzumabu w surowicy krwi. Jakkolwiek podczas cotygodniowego dawkowania leku u większości chorych ze zwiększonym stężeniem złuszczonego antygenu w surowicy krwi, trastuzumab osiąga oczekiwane stężenia w surowicy krwi w 6 tygodniu leczenia i nie zaobserwowano żadnych znamiennych zależności pomiędzy stężeniem początkowym złuszczonego antygenu, a odpowiedzią kliniczną.

## Zaawansowany Rak żołądka

### *Farmakokinetyka w stanie stacjonarnym*

Dwukompartментowy model nieliniowej farmakokinetyki populacyjnej, w oparciu o dane z badania fazy III BO18255, był zastosowany do oceny parametrów farmakokinetycznych leku w stanie równowagi u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka otrzymujących trastuzumab w dawce nasycającej 8 mg/kg, następnie co 3 tygodnie w dawce podtrzymującej 6 mg/kg. Obserwowane stężenia trastuzumabu w surowicy były niższe stąd całkowity oszacowany klirens był wyższy u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami w porównaniu do pacjentów z rakiem piersi otrzymujących takie samo leczenie. Przyczyny takiej sytuacji nie są znane. Przy wyższych stężeniach całkowity klirens jest zdominowany przez liniowy klirens i okres półtrwania u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka wynosi około 26 dni. Mediana przewidywanej wartości AUC w stanie równowagi (po okresie 3 tygodni w stanie równowagi) wynosi 1213 mg•dobę/l, mediana  $C_{max}$  w stanie równowagi jest równa 132 mg/l i mediana  $C_{min}$  w stanie równowagi jest równa 27,6 mg/l.

Brak danych dotyczących poziomu krążącej w surowicy krwi zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2 (antygen złuszczoney) w surowicy u pacjentów z rakiem żołądka.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

L-histydyny chlorowodorek  
L-histydyna  
 $\alpha,\alpha$ -trehalozy dwuwodnian  
polisorbitat 20

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu Herceptin nie należy mieszać, ani rozcieńczać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem produktów wymienionych w punkcie 6.6.

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

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

Po rozpuszczeniu w wodzie do iniekcji roztwór zachowuje stabilność przez 48 godzin w temperaturze od 2°C - 8°C. Niewykorzystany roztwór leku powinien być zniszczony.

Roztwór produktu Herceptin do wlewu dożylnego zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną w opakowaniach z chlorku poliwinylu, polietylenu lub polipropylenu zawierających chlorek sodu 9 mg/ml (0,9 %) do wstrzykiwań przez 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozpuszczony roztwór, jak również sporządzony, rozcieńczony roztwór produktu Herceptin do wlewu dożylnego powinien być zużyty natychmiast. Produkt nie powinien być przechowywany po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu chyba, że czynności te miały miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach pełnej aseptyki. W przypadku, gdy roztwór nie został zużyty natychmiast: za okres i warunki przechowywania w trakcie stosowania odpowiedzialna jest osoba stosująca produkt.

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

*Fiolka Produktu Herceptin:*

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

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

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

Należy przestrzegać właściwych technik aseptyki. Każdą fiolkę produktu Herceptin rozpuszcza się w 7,2 ml wody do iniekcji (nie załączonej w opakowaniu). Należy unikać stosowania innych rozpuszczalników. Roztwór produktu Herceptin w objętości 7,4 ml zawiera 21 mg/ml trastuzumabu do pojedynczego użycia o pH około 6,0. Nadmiar objętości wynoszący 4 % zapewnia uzyskanie dawki 150 mg trastuzumabu z każdej fiołki.

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

Przygotowanego roztworu nie należy zamrażać.

##### Instrukcja przygotowywania roztworu:

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

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

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 i dodana do 250 ml 0,9 % roztworu chlorku sodu. Nie należy stosować roztworów zawierających glukozę (patrz punkt 6.2). W celu wymieszania roztworu opakowanie powinno być delikatnie odwracane, tak aby uniknąć spienienia. Raz przygotowany roztwór do infuzji powinien być podany bezzwłocznie. Jeśli lek został rozcieńczony w warunkach aseptyki, to może być przechowywany przez 24 godziny (nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C).

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

Herceptin jest przeznaczony do jednorazowego użytku, ponieważ nie zawiera konserwantów. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Wielka Brytania

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/00/145/001

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

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

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

17.02.2012

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna 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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU**

**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)

Roche Diagnostics GmbH, Pharma Biotechnology Production  
Nonnenwald 2  
82372 Penzberg  
Niemcy

Genentech Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville, CA 95688  
USA

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

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

**B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza, do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I  
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy

• **INNE WARUNKI**

*Plan zarządzania ryzykiem*

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa, zgodnie z wersją 10.0 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy zaktualizowany RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

Podmiot Odpowiedzialny będzie kontynuował składanie rocznych, uaktualnionych raportów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku (PSUR) co pół roku.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

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

Herceptin 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Trastuzumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

chlorowodorek L-histydyny, L-histydyna, polisorbat 20, dwuwodzian  $\alpha,\alpha$ -trehalozy.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1 fiolka

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Do podawania dożylnego po przygotowaniu i rozcieńczeniu

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

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

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Wielka Brytania

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

EU/1/00/145/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA FIOŁKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Herceptin 150 mg proszek do infuzji  
Trastuzumab  
Podanie dożylnie

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

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

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### Herceptin 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji trastuzumab

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

#### **Spis treści ulotki:**

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

## **1. CO TO JEST HERCEPTIN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

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

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

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

## **2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU HERCEPTIN**

#### **Kiedy nie stosować leku Herceptin**

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na trastuzumab, białka mysie lub którykolwiek z pozostałych składników leku Herceptin.
- jeśli występują spoczynkowe zaburzenia oddechowe spowodowane chorobą nowotworową lub jeśli konieczne jest stosowanie tlenoterapii

### **Należy poinformować lekarza przed rozpoczęciem leczenia lekiem Herceptin**

Lekarz będzie ściśle nadzorował terapię. Przed zastosowaniem leku Herceptin należy skontaktować się z lekarzem:

- jeżeli u pacjenta występuje niewydolność serca, choroba wieńcowa, wada zastawkowa serca (szmery serca) lub wysokie ciśnienie krwi. Należy powiedzieć o tym lekarzowi ponieważ Herceptin może spowodować niewydolność serca.
- jeżeli u pacjenta występuje duszność (brak tchu). Herceptin może powodować trudności w oddychaniu, zwłaszcza, gdy podawany jest po raz pierwszy. Objawy te mogą być bardziej nasilone, jeżeli u pacjenta już wcześniej występowała duszność. Bardzo rzadko u pacjentów, u których przed leczeniem występowały ciężkie zaburzenia oddechowe, nastąpił zgon podczas podawania leku Herceptin.
- jeżeli pacjent otrzymywał kiedykolwiek inne leczenie na raka
- w szczególności jeżeli pacjent kiedykolwiek otrzymywał leki o nazwie doksorubicyna lub epirubicyna. Leki te mogą uszkadzać mięsień sercowy i zwiększyć ryzyko wystąpienia problemów z sercem podczas stosowania leku Herceptin.

W przypadku otrzymywania leku Herceptin z paklitakselem, docetakselem lub inhibitorem aromatazy, kapecytabiną, 5-fluorouracyłem lub cisplatyną należy zapoznać się również z ulotkami tych leków.

Leczenie produktem Herceptin może wpływać na serce. Dlatego czynność serca będzie kontrolowana u pacjentów zarówno przed jak i w trakcie leczenia produktem Herceptin. Jeśli wystąpią objawy niewydolności serca (tzn. nieprawidłowego pompowania krwi przez serce), może zachodzić konieczność odstawienia produktu Herceptin.

### **Stosowanie innych leków**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Może upłynąć do 6 miesięcy zanim lek zostanie całkowicie wydalony z organizmu. Dlatego należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu leku Herceptin do 6 miesięcy od jego zakończenia przed rozpoczęciem przyjmowania innego leku.

### **Stosowanie leku Herceptin u dzieci i młodzieży**

Obecnie Herceptin nie jest zalecany u pacjentów poniżej 18. roku życia ponieważ dane dotyczące tej grupy wiekowej nie są wystarczające.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentka zobowiązana jest do poinformowania lekarza prowadzącego: jeśli jest w ciąży, jeśli przypuszcza, że jest w ciąży lub jeśli zamierza zajść w ciążę. Należy stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia lekiem Herceptin oraz przez przynajmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. W rzadkich przypadkach u kobiet ciężarnych otrzymujących Herceptin obserwowano zmniejszenie ilości płynu (owodniowego), który otacza rozwijające się dziecko w macicy. Ten stan może być szkodliwy dla dziecka w macicy i jest związany z zaburzeniami dojrzewania płuc prowadzącymi do obumarcia płodu. Lekarz udzieli pacjentce porady na temat ryzyka i korzyści wynikających z leczenia produktem Herceptin podczas ciąży.

Nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia produktem Herceptin oraz przez 6 miesięcy od otrzymania ostatniej dawki leku Herceptin.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie wiadomo czy produkt Herceptin ma wpływ na zdolność prowadzenia samochodu i obsługi maszyn. Jednak jeśli wystąpią objawy takie jak dreszcze lub gorączka podczas wlewu produktu Herceptin (patrz punkt 4.) nie powinno się prowadzić samochodu lub obsługiwać maszyn, aż do ustąpienia objawów.

## **3. JAK STOSOWAĆ HERCEPTIN**

Herceptin jest podawany w postaci wlewu dożylnego („kroplówki”) bezpośrednio do żyły pacjenta. Pierwsza dawka leku jest podawana przez ponad 90 minut i pacjent będzie obserwowany przez fachowy personel medyczny podczas wlewu na wypadek wystąpienia jakichś działań niepożądanych. Jeśli pierwsza dawka była dobrze tolerowana, następne dawki mogą być podawane w 30 minutowych wlewach (patrz punkt 2 „Należy poinformować lekarza przed rozpoczęciem leczenia lekiem Herceptin”).

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien oznaczyć ilość receptora HER2 w guzie. Tylko pacjenci z dużą ilością receptora HER2 mogą być leczeni lekiem Herceptin. Lekarz ustala dawkę i schemat leczenia, które będą najbardziej korzystne dla indywidualnego pacjenta. Dawka produktu Herceptin zależy od masy ciała pacjenta. Liczba wlewów, które pacjent otrzyma będzie zależała od odpowiedzi na leczenie. Lekarz omówi te sprawy z pacjentem.

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

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

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

W trakcie wlewu produktu Herceptin mogą wystąpić dreszcze, gorączka i inne objawy grypopodobne. Te objawy są bardzo częste (występują 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, duszność, świsty, 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: “Należy poinformować lekarza przed rozpoczęciem leczenia lekiem Herceptin”).

Objawy te zwykle występują podczas pierwszego wlewu („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 działania niepożądane mogą wystąpić w każdej chwili podczas leczenia produktem Herceptin, nie tylko w związku podawaniem wlewu. 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 (np.

opuchnięcie, zaczerwienienie, nadmierne ucieplenie i ból) błony otaczającej serce i zaburzenia rytmu serca. Może to prowadzić do wystąpienia następujących objawów:

- duszności (w tym duszności występującej w nocy),
- kaszlu,
- zatrzymania płynu (obrzęku) w obrębie podudzi lub przedramion,
- kołatania serca (trzepotania serca lub nieregularnych uderzeń serca).

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

W razie wystąpienia jakiegokolwiek z wymienionych powyżej objawów po zakończeniu leczenia lekiem Herceptin należy skontaktować się z lekarzem, który prowadził leczenie lekiem Herceptin.

Bardzo częste działania niepożądane po zastosowaniu leku Herceptin (występujące częściej, niż u 1 na 10 osób to):

- biegunka,
- osłabienie,
- wysypki skórne,
- ból w klatce piersiowej,
- bóle brzucha,
- bóle stawów,
- gorączka neutropeniczna,
- i bóle mięśni.
- zapalenie spojówek
- łzawienie oczu
- krwawienia z nosa
- katar
- drżenie mięśni
- uderzenia gorąca
- zawroty głowy

Inne częste działania niepożądane po zastosowaniu leku Herceptin (występujące u 1 do 10 na 100 osób) to:

- |                                                                                                                     |                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| • reakcje alergiczne                                                                                                | • świąd                       |
| • nieprawidłowości w obrazie krwi (niedokrwistość, zbyt mała liczba płytek krwi i zbyt mała liczba białych krwinek) | • suchość jamy ustnej i skóry |
| • zaparcie                                                                                                          | • suchość oczu                |
| • zgaga (niestrawność)                                                                                              | • poty                        |
| • zakażenia, w tym zakażenia pęcherza i skóry                                                                       | • osłabienie i zmęczenie      |
| • półpasiec                                                                                                         | • niepokój                    |
| • stan zapalny piersi                                                                                               | • depresja                    |
| • zapalenie trzustki lub wątroby                                                                                    | • zaburzenia myślenia         |
| • zaburzenia czynności nerek                                                                                        |                               |
| • zwiększone napięcie mięśni (hipertonie)                                                                           | • brak apetytu                |
|                                                                                                                     | • zmniejszenie masy ciała     |
| • drętwienie lub mrowienie palców dłoni i stóp                                                                      | • zmiana odczuwania smaku     |
| • choroby paznokci                                                                                                  |                               |
| • wypadanie włosów                                                                                                  | • astma                       |
|                                                                                                                     | • zaburzenia czynności płuc   |

- bezsenność
- nadmierna senność
- siniaki
- hemoroidy
- ból pleców
- ból szyi
- bóle kostne
- trądzik
- skurcze mięśni kończyn,

Inne rzadkie działania niepożądane po zastosowaniu leku Herceptin (występujące u 1 do 10 na 10 000 osób) to:

- osłabienie
- zapalenie/bliznowacenie płuc
- żółtaczka

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

- obniżenie czynnika krzepnięcia poniżej prawidłowych wartości
- reakcje anafilaktyczne
- wysoki poziom potasu
- obrzęk mózgu
- obrzęk/krwawienie w obrębie tylnej części oka
- wstrząs
- opuchnięcie błony otaczającej serce
- zmniejszona częstość serca
- 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
- opuchnięcie gardła
- trudności w oddychaniu w pozycji leżącej
- uszkodzenie wątroby/niewydolność
- opuchnięcie twarzy/warg i gardła
- wysypka (swędzące, guzkowate)
- niewydolność nerek
- zmniejszenie płynu otaczającego dziecko w macicy poniżej prawidłowych wartości

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

W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych wymienionych w tej ulotce lub innych objawów, które nie zostały tutaj wymienione, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK HERCEPTIN

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy stosować leku Herceptin po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie na fiolce po (EXP).

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Roztwory do infuzji powinny być zużyte bezpośrednio po przygotowaniu. Nie stosować leku Herceptin w przypadku zauważenia widocznych cząstek lub zmiany zabarwienia przed podaniem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. INNE INFORMACJE**

### **Co zawiera lek Herceptin**

- Substancją czynną leku Herceptin jest trastuzumab. Każda fiolka zawiera 150 mg trastuzumabu który powinien być rozpuszczony w 7,2 ml wody do iniekcji. Przygotowany roztwór zawiera około 21 mg/ml trastuzumabu.
- Ponadto lek zawiera chlorowodorek L-histydyny, L-histydyna, dwuwodnian  $\alpha,\alpha$ -trehalozy, polisorbat 20.

### **Jak wygląda lek Herceptin i co zawiera opakowanie**

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

### **Podmiot Odpowiedzialny**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Wielka Brytania

### **Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji o tym leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

### **Česká republika**

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

### **Malta**

(See United Kingdom)

### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 67 039831

**Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Data zatwierdzenia ulotki:**

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

**Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:**

Lek musi być przechowywany w oryginalnym opakowaniu w temperaturze 2°C – 8°C w lodówce.  
Po rozpuszczeniu w wodzie do iniekcji roztwór zachowuje stabilność przez 48 godzin w temperaturze od 2°C - 8°C. Przygotowanego roztworu nie wolno zamrażać.

Należy przestrzegać właściwych technik aseptyki. Każdą fiolkę produktu Herceptin rozpuszcza się w 7,2 ml wody do iniekcji (nie załączonej w opakowaniu). Należy unikać stosowania innych rozpuszczalników. Roztwór produktu Herceptin, o pH około 6,0, w objętości 7,4 ml zawiera 21 mg/ml trastuzumabu do jednorazowego użycia. Nadmiar objętości wynoszący 4 % zapewnia uzyskanie dawki 150 mg trastuzumabu z każdej fiolki.

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

Instrukcja przygotowywania roztworu:

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

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

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 i dodana do opakowania z chlorku poliwinylu, polietylenu lub polipropylenu zawierającego 250 ml 0,9 % roztworu chlorku sodu. Nie należy stosować roztworów zawierających glukozę (patrz punkt 6.2). W celu wymieszania roztworu opakowanie powinno być delikatnie odwracane, tak aby uniknąć spienienia. Roztwory do stosowania pozajelitowego należy obejrzyć przed podaniem w celu oceny zabarwienia i klarowności. Raz przygotowany roztwór do infuzji powinien być podany bezzwłocznie. Jeśli lek został rozcieńczony w warunkach aseptyki, to może być przechowywany przez 24 godziny (nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C).